



EFEITOS ENDÓCRINOS NA REPRODUÇÃO FEMININA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE HIPERCORTISOLISMO

MICHELLE MOREIRA DE LIMA

RESUMO

A Síndrome de Cushing (SC) é uma condição endócrina rara, caracterizada pela exposição prolongada a níveis excessivos de glicocorticoides, que afeta diversos sistemas do corpo, incluindo a saúde reprodutiva feminina. Podendo ser endógena, originada de tumores hipofisários ou adrenais, ou exógena, resultante do uso prolongado de corticosteroides. Mulheres com SC frequentemente enfrentam dificuldades relacionadas à fertilidade, como irregularidades menstruais, anovulação e hipogonadismo, além de complicações obstétricas graves durante a gestação. Este estudo visa revisar os impactos na fertilidade feminina e na gestação, explorando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, as manifestações clínicas e as abordagens terapêuticas disponíveis para minimizar os efeitos adversos sobre a função reprodutiva e os desfechos obstétricos. A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão integrativa da literatura, com busca de publicações científicas relacionadas à SC, fertilidade e gravidez. As fontes foram obtidas em bases de dados como BVS, NCBI, SciELO e ScienceDirect, abrangendo artigos publicados entre 2018 e 2025. Inicialmente, 924 artigos foram identificados, dos quais 350 passaram por triagem e 100 foram selecionados com base na relevância para o estudo. A análise envolveu 20 artigos, garantindo credibilidade. A SC tem um impacto significativo na fertilidade feminina, com cerca de 75% das mulheres afetadas apresentando oligomenorreia ou amenorreia, devido à disfunção hormonal que afeta a ovulação. Além disso, a síndrome está associada a complicações durante a gravidez, como hipertensão gestacional, diabetes mellitus gestacional, abortos espontâneos, restrição do crescimento fetal e parto prematuro. O tratamento cirúrgico de tumores hipofisários ou adrenais demonstrou restaurar a função ovariana em até 50% das pacientes. Quando a infertilidade persiste, a fertilização in vitro (FIV) é uma alternativa viável em até 30% dos casos. Essa condição compromete a fertilidade feminina e aumenta os riscos obstétricos, tornando o diagnóstico precoce e o tratamento adequados essenciais para melhorar os desfechos reprodutivos. O acompanhamento multidisciplinar é fundamental para garantir cuidados adequados e melhorar a qualidade de vida das pacientes. A utilização de tecnologias de reprodução assistida, como a FIV, é uma opção importante para mulheres que não conseguem conceber espontaneamente. Estudos futuros são necessários para aprimorar estratégias de manejo e diagnóstico em mulheres em idade fértil.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Infertilidade; Gravidez.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) é uma condição endócrina rara e complexa, caracterizada pela exposição prolongada a níveis excessivos de glicocorticoides, resultando em uma ampla gama de manifestações clínicas que afetam múltiplos sistemas do organismo. Essa síndrome pode ser endógena, originada de tumores hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou tumores adrenais, ou exógena, decorrente do uso prolongado de corticosteroides. O impacto da SC ultrapassa os efeitos metabólicos e cardiovasculares, afetando significativamente a saúde reprodutiva feminina.

A interseção entre a SC, fertilidade feminina e gravidez representa um desafio clínico importante. Mulheres com SC frequentemente desenvolvem irregularidades menstruais, anovulação crônica e hipogonadismo hipogonadotrófico, condições que reduzem a fertilidade. O hipercortisolismo perturba a regulação do eixo hipotálamo-hipofise-gonadal (HHG), comprometendo a produção de hormônio luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), essenciais para a ovulação e a função ovariana normal. Além disso, o excesso de glicocorticoides induzem resistência à insulina e obesidade

central, fatores que podem agravar a disfunção reprodutiva.

Durante a gravidez, a SC está associada a um aumento significativo de complicações obstétricas, como hipertensão gestacional, diabetes mellitus gestacional, prematuridade, aborto espontâneo e crescimento fetal restrito. O diagnóstico da SC em gestantes é desafiador devido às sobreposições fisiológicas das alterações hormonais normais da gravidez com os sinais da doença, tornando essencial a diferenciação precoce para minimizar os riscos materno-fetais.

A infertilidade também pode persistir mesmo após o tratamento da SC, sendo essencial um acompanhamento multidisciplinar para avaliar a recuperação da função ovariana e a possibilidade de concepção. A necessidade de tratamentos de reprodução assistida nesses casos ainda é um campo em estudo, exigindo um aprofundamento da compreensão sobre as implicações reprodutivas da SC.

Este estudo tem como objetivo revisar e aprofundar os conhecimentos sobre a influência da Síndrome de Cushing na gravidez, fertilidade feminina e infertilidade, explorando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os impactos clínicos na função reprodutiva e as abordagens terapêuticas para mitigar seus efeitos adversos. A partir dessa análise, pretende-se contribuir para o aprimoramento das estratégias diagnósticas e terapêuticas, possibilitando melhores desfechos reprodutivos e obstétricos para pacientes afetadas por essa condição.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, abrangendo publicações científicas relacionadas à Síndrome de Cushing, fertilidade, gravidez e infertilidade. Para garantir a inclusão de informações atualizadas e relevantes, a busca foi realizada em bases de dados reconhecidas internacionalmente, incluindo a *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS), o *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), o *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e o *ScienceDirect*. O período analisado compreendeu os anos de 2018 a 2025, com o objetivo de abranger avanços recentes no diagnóstico e manejo da Síndrome de Cushing em mulheres em idade fértil.

Inicialmente, foram identificados 924 artigos relacionados ao tema, utilizando descritores específicos para refinar os resultados, como Síndrome de Cushing e fertilidade, Síndrome de Cushing e gravidez e infertilidade na Síndrome de Cushing. Após uma triagem inicial, foram selecionados 350 artigos que apresentavam informações diretamente relacionadas aos objetivos do estudo. Em seguida, esses artigos foram submetidos a uma análise mais criteriosa, levando em consideração critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ao final desse processo, 100 artigos foram considerados elegíveis por fornecerem dados clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos relevantes sobre a Síndrome de Cushing e sua influência na fertilidade e na gestação. Desses, 20 artigos foram selecionados para uma revisão aprofundada, com base na qualidade metodológica, no impacto científico e na robustez das evidências apresentadas.

Os critérios de inclusão adotados contemplaram estudos clínicos e revisões sistemáticas que abordassem diretamente a relação entre a SC e a fertilidade feminina, pesquisas que analisassem os impactos desta síndrome durante a gestação, incluindo suas complicações obstétricas e neonatais, além de artigos que discutem os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infertilidade em pacientes acometidas pela condição. Também foram incluídos estudos que apresentassem abordagens terapêuticas e estratégias de manejo para minimizar os impactos da SC na função reprodutiva.

Foram excluídos artigos que se concentravam exclusivamente em aspectos moleculares ou genéticos sem aplicação clínica direta, estudos experimentais conduzidos apenas em modelos animais, publicações que não forneciam dados clínicos relevantes sobre fertilidade e gravidez em mulheres com Síndrome de Cushing e relatos de caso isolados que não apresentavam relevância estatística significativa para a população geral.

A análise dos dados coletados foi realizada por meio da leitura crítica e sistemática dos artigos selecionados, organizando as informações em categorias temáticas para facilitar a compreensão dos principais fatores envolvidos na infertilidade e nas complicações gestacionais associadas à SC. A discussão dos achados foi conduzida de forma comparativa, considerando os desafios clínicos e terapêuticos dessa condição, e buscando sintetizar as principais evidências sobre o impacto da SC na saúde reprodutiva feminina.

Figura 1. O diagrama ilustra a seleção de estudos, filtrando artigos garantindo qualidade e relevância.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão integrativa da literatura permitiu identificar e sintetizar os principais impactos da Síndrome de Cushing (SC) na fertilidade feminina e na gravidez. Os achados evidenciam que a SC tem uma influência significativa na função reprodutiva, uma vez que o hipercortisolismo afeta diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), levando a disfunções hormonais que comprometem a ovulação e a regularidade do ciclo menstrual.

Aproximadamente 75% das mulheres afetadas apresentam oligomenorreia ou amenorreia, devido à supressão do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), resultando em anovulação e infertilidade. Além disso, observa-se uma alta prevalência de hipogonadismo hipogonadotrófico, que interfere na secreção de estrógenos e progesterona, fundamentais para a função ovariana normal. A presença de obesidade central e resistência à insulina, frequentemente associadas à SC, agrava ainda mais a disfunção reprodutiva e pode dificultar a resposta a tratamentos convencionais para infertilidade.

Os impactos da SC durante a gestação são igualmente expressivos. A literatura revisada destaca que gestantes com SC apresentam uma incidência de 45% a 70% de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, condições relacionadas à influência do hipercortisolismo na regulação da pressão arterial. A resistência à insulina exacerbada pelo excesso de glicocorticoides também favorece o desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional, com uma prevalência de 25% a 50%.

Além disso, a ocorrência de abortos espontâneos é significativamente elevada, atingindo taxas entre 20% e 30%, devido à instabilidade hormonal e aos efeitos deletérios dos glicocorticoides sobre o endométrio. A restrição do crescimento intrauterino (RCIU) foi relatada em aproximadamente 40% dos casos estudados, sendo atribuída a alterações metabólicas e vasculares que comprometem a nutrição fetal. O parto prematuro também aparece como uma ocorrência recorrente, com uma incidência de 30% a 60%, elevando os riscos de morbidade neonatal.

Para mitigar os efeitos da SC na fertilidade e na gestação, diversas abordagens terapêuticas são recomendadas. O tratamento cirúrgico precoce, com a remoção de tumores hipofisários ou adrenais, têm demonstrado eficiência na restauração da função ovariana, possibilitando a concepção espontânea em até 50% das pacientes tratadas. O controle metabólico e o monitoramento glicêmico são essenciais para reduzir os riscos de diabetes gestacional e melhorar o prognóstico materno-fetal.

Em casos de infertilidade persistente após o tratamento da SC, a utilização de tecnologias de reprodução assistida, como a fertilização in vitro (FIV), surge como uma alternativa viável para casais que desejam engravidar, sendo necessária em até 30% dos casos. O acompanhamento multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, obstetras especializados em gravidez de alto risco e especialistas em

reprodução assistida, é fundamental para otimizar os desfechos reprodutivos e garantir um melhor manejo da SC em mulheres em idade fértil.

Figura 2. Gráficos de barras ilustrando os percentuais dos aspectos da fertilidade feminina e complicações na gestação. O primeiro gráfico mostra a prevalência de distúrbios menstruais, necessidade de FIV e recuperação da ovulação após intervenções cirúrgicas. O segundo gráfico apresenta a incidência de complicações gestacionais, como hipertensão e pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, abortos espontâneos, RCIU e parto prematuro. Baseado em todos os artigos estudados.

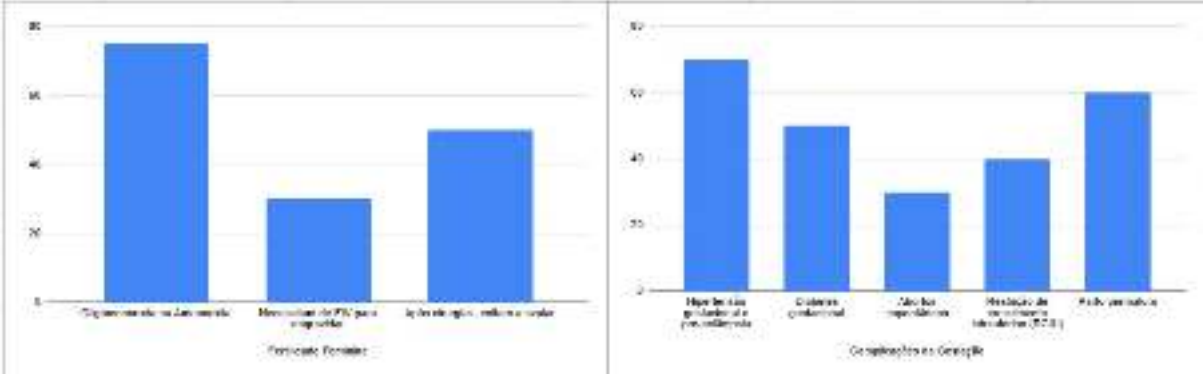


Figura 3. Tabela mostrando como o excesso de cortisol, hormônio presente na SC, afeta o sistema reprodutivo feminino, desde a produção de hormônios até a gestação.

Estrutura	Função Normal	Impacto do Hiper cortisolismo (SC)
Hipotálamo (GnRH)	Estimula a hipófise a liberar LH e FSH.	Inibição do GnRH, estimulando a hipófise.
Hipófise (LH e FSH)	Regula a ovulação e o ciclo menstrual.	Menos LH e FSH → anovulação e irregularidade menstrual.
Ovários (Estrógenios e Progesterona)	Controlar a ovulação e preparar o útero.	Baixa maturação folicular → infertilidade e disfunção lútea.
Endométrio	Se mantém e mantém a receptividade para implantação.	Receptividade alterada → dificuldade de implantação.
Metabolismo	Regula a glicose e os lipídios.	Aumento da resistência à insulina e obesidade → piora da ovulação.
Ciclo Menstrual	Controla da ovulação e preparação uterina.	Oligomenorreia, amenorreia e ciclos irregulares.
Fertilidade	Ovulação regular → concepção natural.	Menor risco de infertilidade, podendo requerer FIV.
Gestação	Equilíbrio hormonal favorecendo o desenvolvimento fetal.	Menor risco de complicações como abortos e RCIU.

Fonte: Adaptado de Pivonello et al. (2005).

Os achados deste estudo reafirmam o impacto negativo do hiper cortisolismo sobre a função reprodutiva e a gravidez. A elevada incidência de disfunções menstruais e infertilidade em mulheres com SC reforça a necessidade de diagnóstico precoce e intervenção adequada para minimizar complicações a longo prazo. Durante a gestação, a SC impõe desafios significativos devido à dificuldade de diagnóstico diferencial e ao alto risco de complicações materno-fetais. A persistência da infertilidade mesmo após o tratamento destaca a relevância das tecnologias de reprodução assistida, cuja aplicação pode ser essencial para muitas mulheres que desejam engravidar.

Dessa forma, a importância do monitoramento intensivo dessas pacientes torna-se evidente, garantindo intervenções precoces para minimizar os riscos materno-fetais. Além disso, a necessidade

de um acompanhamento multidisciplinar contínuo se faz indispensável para assegurar um suporte adequado antes, durante e após a gestação.

4 CONCLUSÃO

A Síndrome de Cushing compromete a fertilidade feminina e aumenta os riscos obstétricos, reduzindo as chances de concepção espontânea. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são essenciais para melhorar os desfechos reprodutivos. A remoção cirúrgica dos tumores hipofisários ou adrenais mostrou-se eficaz na recuperação da função ovariana, embora a infertilidade possa persistir em alguns casos. As tecnologias de reprodução assistida surgem como alternativa viável para essas pacientes. O acompanhamento multidisciplinar contribui para melhor qualidade de vida e perspectivas reprodutivas. Estudos futuros são necessários para aprimorar as estratégias diagnósticas e terapêuticas da SC em mulheres em idade fértil.

REFERÊNCIAS

- AFSHARI, A.; KEIL, M.; LYSSIKATOS, C.; BELYAVSKAYA, E. et al. Tecnologia de imagem óptica: uma ferramenta útil para identificar a remissão da doença de Cushing após a cirurgia. **Horm Metab Res.**, 2019 fev; 51(2):120-126.
- ALEXANDRAKI, K. I.; GROSSMAN, A. Síndrome de Florid Cushing. **Endotext** [Internet]. 2018, 19 abr.
- CHERENKO, M.; APPELMAN-DIJKSTRA, N. M.; PRIEGO ZURITA, A. L.; BIERMASZ, N. R. et al. Tromboembolismo venoso na síndrome de Cushing: resultados de uma pesquisa EuRRECa e EndoERN. **Endocr Connect.**, 2024, 13(6):e240046.
- FLESERIU, M.; AUCHUS, R.; BANCOS, I.; BEN-SHLOMO, A. et al. Consenso sobre diagnóstico e tratamento da doença de Cushing: uma atualização das diretrizes. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, 2021, 9(12):847-875.
- GAUJOUX, S.; HAIN, É.; MARCELLIN, L.; DE CARBONNIERES, A. et al. Adrenalectomia durante a gravidez: experiência de 15 anos em centro de referência terciário. **Cirurgia.**, 2020 ago; 168(2):335-339.
- JANE, J. A. Jr.; CATALINO, M. P.; LAWS, E. R. Jr. Tratamento Cirúrgico de Adenomas Hipofisários. **Endotext** [Internet]. 2022, 9 mar.
- JUSZCZAK, A.; MORRIS, D.; GROSSMAN, A. Síndrome de Cushing. **Endotext** [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2024.
- KYRIAKOS, G.; FARMAKI, P.; VOUTYRITSA, E.; PATSOURAS, A.; QUILES-SÁNCHEZ, L. V. et al. Síndrome de Cushing na gravidez: uma revisão de casos relatados. **Endocrinol Pol.**, 2021, 72(1):64-72.
- MAITER, D.; CHANSON, P.; CONSTANTINESCU, S. M.; LINGLART, A. Diagnóstico e tratamento de adenomas hipofisários em crianças e adolescentes. **Eur J Endocrinol.**, 2024, 191(4):R55-R69.
- PEYRO-SAINT-PAUL, L.; BESNIER, P.; DEMESSINE, L.; BIOUR, M. et al. Síndrome de Cushing devido à interação entre ritonavir ou cobicistate e corticoides: um estudo de caso-controle. **J Antimicrob Chemother.**, 2019, 74(11):3291-3294.
- PORTUGUÊS HWANG, S.; TATSI, C.; KUEHN, H. S.; NIEMELA, J. E. et al. Síndrome de Cushing e glicocorticoides: linfopenia de células T, apoptose e resgate por IL-21. **J Allergy Clin Immunol.**, 2022, 149(1):302-314.

RALSER, D. J.; STRIZEK, B.; KUPCZYK, P.; STOFFEL-WAGNER, B. et al. Desfecho obstétrico e neonatal da gravidez no complexo de Carney: um relato de caso. **Frente Endocrinol (Lausanne)**, 2020, 11:296.

STRATAKIS, C. A. Complexo de Carney: Uma causa genética da Síndrome de Cushing. **Ann Endocrinol (Paris)**, 2020, 105(3):dgaa002.

STRATAKIS, C. A. Uma atualização sobre a síndrome de Cushing em pediatria. **Ann Endocrinol (Paris)**, 2018, 79(3):125-131.

SZYMZCUK, V.; FLORENZANO, P.; DE CASTRO, L. F.; COLLINS, M. T. et al. Displasia Fibrosa / Síndrome de McCune-Albright. **GeneReviews** [Internet]. 2024, 8 fev.

TATSI, C. Síndrome/doença de Cushing em crianças e adolescentes. **Endotext** [Internet]. 2024, 14 mar.

TATSI, C.; MARIA, A. G.; MALLOY, C.; LIN, L. et al. Síndrome de Cushing em paciente pediátrico com variante KCNJ5 e tratamento bem-sucedido com cetoconazol em dose baixa. **J Clin Endocrinol Metab.**, 2021, 106(6):1606-1616.

TIROSH, A.; VALDÉS, N.; STRATAKIS, C. A. Genética da hiperplasia adrenal micronodular e complexo de Carney. **Pressione Med.**, 2018, 47(7-8 Pt 2):e127-e137.

VACZLAVIK, A.; BOUYS, L.; VIOLON, F.; GIANNONE, G. et al. A inativação do KDM1A causa síndrome de Cushing hereditária dependente de alimentos. **Genet Med.**, 2022, 24(2):374-383.

YLLI, D.; SIDHU, S.; PARIKH, T.; BURMAN, K. D. Alterações endócrinas na obesidade e na síndrome de Cushing. **Endotext** [Internet]. 2022, 6 set.

PIVONELLO, R.; DE MARTINO, MC; DE LEO, M.; LOMBARDI, G.; COLAO, A. Síndrome de Cushing e fertilidade: Fisiopatologia, diagnóstico e manejo. **Revisões Endócrinas**, v. 26, n. 4, pág. 517-539, 2005.