Artigo Revisão de Literatura
Centro Universitário Una Betim – MG
2022 ago -dez

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SÍNDROME DE *CUSHING*

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF *CUSHING* SYNDROME

Yasmin Lopes Gonçalves[1], Dayane Emelyn Lima da Silva Duarte[1], Lorena Aparecida Flávia de Assis[1], Noemi Stefany Cardoso dos Reis[1], Ana Luiza de Oliveira Filaretti[1], Raquel Espíndola Pita Louredo[1], Suellen Martins[2], Lara Verônica[2].

[1] Discentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Una de Betim;
[2] Biomédica, Doutora em Análises Clínicas e Toxicológicas, Professora Adjunta do Centro Universitário Una de Betim;
[2] Farmacêutica Bioquímica, Mestre em Biologia Celular.

Resumo: A Síndrome de Cushing (SC) é uma doença causada pela exposição do nosso corpo a níveis altos de cortisol, refletindo numa variedade de sinais e sintomas. A SC pode ser classificada em dois tipos: endógena e exógena, de acordo com seu mecanismo de ação. A endógena se divide em ACTH-dependente e ACTH-independente, logo a exógena é causada pelo uso exagerado de glicocorticóides, apresentando o tipo mais comum e de fácil tratamento. O diagnóstico da SC endógena, representa um desafio, requerendo conhecimento adequado da regulação hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), aplicação precisa de testes funcionais que estimulam ou inibem este eixo e a indicação de exames bioquímicos e de imagem resolutivos para as diversas etiologias investigadas. Os resultados laboratoriais devem ser interpretados em conjunto com as manifestações clínicas e os achados radiológicos. Foi realizada uma revisão bibliográfica em base de dados: Scielo, Pubmed, Lilacs e The Lancet. O presente estudo tem o objetivo de contextualizar, através de uma revisão bibliográfica da literatura, o diagnóstico clínico e laboratorial da SC, contemplando suas particularidades e desafios.
Palavras-chave: Síndrome de Cushing, Doença de cushing, diagnóstico, hipercortisolismo endógeno, cortisol;

Abstract: Cushing's Syndrome (CS) is a disease caused by the exposure of our body to high levels of cortisol, reflecting in a variety of signs and symptoms. CS can be classified into two types: endogenous and exogenous, according to its mechanism of action. The endogenous is divided into ACTH-dependent and ACTH-independent, so the exogenous is caused by the exaggerated use of glucocorticoids, presenting the most common and easy-to-treat type. The diagnosis of endogenous CS represents a challenge, requiring adequate knowledge of the hormonal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, precise application of functional tests that stimulate or inhibit this axis and the indication of resolving biochemical and imaging tests for the various investigated

etiologies. Laboratory results must be interpreted in conjunction with clinical manifestations and radiological findings. A bibliographic review was carried out in the following databases: Scielo, Pubmed, Lilacs and The Lancet. The present study aims to contextualize, through a literature review, the clinical and laboratory diagnosis of CS, contemplating its particularities and challenges.
Keywords: Cushing's syndrome, Cushing's disease, Diagnosis, endogenous hypercortisolism, cortisol;

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) foi descrita pela primeira vez em 1912 e é caracterizada como um distúrbio produzido quando o corpo é exposto a níveis elevados de cortisol endógeno ou pela administração exógena prolongada de glicocorticóides. A SC é classificada de acordo com a dependência ou não de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), sendo a forma dependente a responsável pelo maior número de casos (GERMAN *et al.,* 2020).

A sintomatologia mais característica do hipercortisolismo inclui: fraqueza muscular proximal, pletora facial, atrofia das extremidades com aumento da gordura no abdômen e na face, estrias arroxeadas largas e hematomas (GERMAN *et al.,* 2020).

Quando há suspeita da doença, a investigação começa com a diferenciação da etiologia. Essas etapas possuem protocolos bem definidos, como exames bioquímicos e de imagem. O grande desafio consiste no diagnóstico diferencial da SC-ACTH dependente, permanecendo muitas vezes incerto mesmo com os mais avançados métodos laboratoriais e/ou de imagem (FISHER, 2020).

Dessa maneira, o presente estudo tem o objetivo contextualizar, através de uma revisão bibliográfica da literatura, o diagnóstico clínico e laboratorial da SC, contemplando suas particularidades e desafios.

2 METODOLOGIA

Nesta revisão bibliográfica de literatura caracterizada por uma pesquisa qualitativa e descritiva, foram selecionados estudos das bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Pubmed, Lilacs e The Lancet usando os seguintes Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): Síndrome de Cushing, Doença de Cushing, Diagnóstico, hipercortisolismo endógeno,cortisol; respectivamente em inglês: Cushing's syndrome, Cushing's disease, Diagnosis,

endogenous hypercortisolism, cortisol. Os critérios de inclusão foram: publicações no período de janeiro de 2011 a setembro de 2022, de livre acesso e os critérios de exclusão foram: editoriais e artigos que não permitam acesso e/ou fora do contexto. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Definição, histórico, método, aplicabilidade, benefícios, prejuízos e relevância terapêutica em relação ao diagnóstico da Síndrome de Cushing.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Características do cortisol

O cortisol é um hormônio esteróide que atravessa as membranas celulares e atua nos receptores de glicocorticóides tipo II localizados no citoplasma e no núcleo celular. Ele é produzido no córtex da glândula suprarrenal (ou adrenal), particularmente na zona fasciculada (ROSA, 2016).

As glândulas adrenais consiste em duas regiões distintas: uma parte interna, ou medula, que secreta adrenalina e noradrenalina e uma camada externa ou córtex, que é subdividida em três camadas: zona glomerulosa que secreta o mineralocorticóide aldosterona, zona fasciculada que produz, o glicocorticóide cortisol e zona reticular produtora de hormônios androgênicos (BEAR, *et al*., 2017; OLIVEIRA, 2013).

A zona fasciculada do córtex adrenal é a camada do meio e mais larga, representando cerca de 75% do córtex adrenal, responsável pela secreção do cortisol e corticosterona, e uma pequena quantidade de andrógenos e estrógenos adrenais (GUYTON, 2011).

O controle da síntese e liberação de cortisol é realizado pelo sistema nervoso central, pelas vias neurais diretas e vias hormonais, ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) por meio do ACTH. Esse eixo possui funções distintas relacionadas a várias reações hormonais envolvendo o hipotálamo, a hipófise e o córtex adrenal, que juntos têm o papel de manter a homeostase e facilitar a adaptação no ambiente (LOB, 2019).

O eixo HHA (figura 1) é ativado quando os neurônios no núcleo paraventricular do hipotálamo secretam o hormônio liberador de corticotropina (CRH). Essa molécula segue em direção a hipófise, que responde à presença do hormônio liberador de corticotropina estimulando as células corticotróficas da hipófise a secretar ACTH, que entrará nas glândulas adrenais via circulação periférica e estimulará a produção do hormônio cortisol, principal produto da cascata hormonal do eixo HHA (LUGARINHO, 2015).

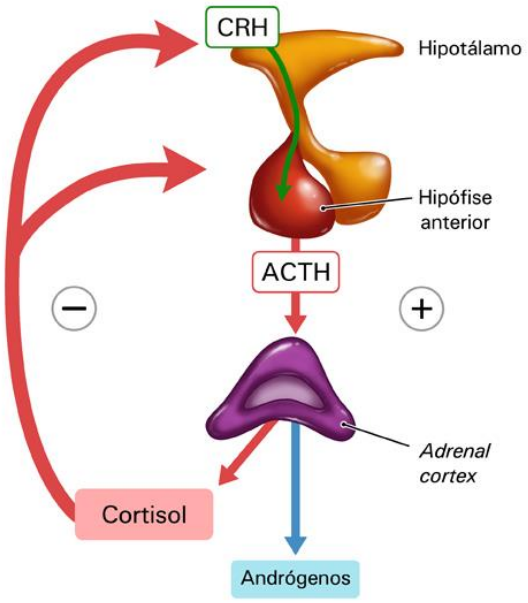

Figura 1: Controle da Secreção Hormonal: Eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal.
Fonte: Adaptado Redefor, 2012.

O cortisol tem efeitos que controlam o humor, as respostas imunes, o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Ele altera significativamente o metabolismo ósseo e altas concentrações estão associadas à osteoporose (REDEFOR, 2012). Também produz uma diminuição significativa na função da insulina, ocasionando resistência à mesma e concomitante promovendo a hiperglicemia. Além disso, tem efeito misto estimulando a lipólise do tecido adiposo subcutâneo e de extremidades, associado a um estímulo da lipogênese no tecido troncular, tanto subcutâneo quanto visceral (SHARMA, 2020).

O ritmo circadiano do cortisol, é bem característico: em indivíduos normais com períodos de sono/vigília estáveis, é secretado em 24 horas. Suas concentrações plasmáticas são mais altas ao acordar, diminuem durante o dia e atingem seus valores mais baixos durante a primeira e a segunda horas de sono. Seus níveis aumentam gradualmente durante os estágios posteriores do sono,

retornando a um valor máximo ao acordar. Esse ritmo é modificado pelo estresse, atividade física, dieta e ingestão de medicamentos (MAIDANA, 2013).

A determinação do cortisol sérico total é uma parte importante do exame bioquímico em função do córtex adrenal. Como esse hormônio circula no plasma, parcialmente ligado a transportadores e parcialmente livre, é possível determinar diferentes frações não apenas no sangue, mas também na urina, saliva e outros fluidos biológicos (MAIDANA, 2013).

4.2 Fisiopatologia da Síndrome de Cushing

A SC é caracterizada por achados decorrentes do hipercortisolismo crônico, de etiologia endógena ou exógena, levando a manifestações clínicas no paciente acometido. É definida como uma condição de exposição prolongada, indevida e excessiva ao cortisol resultando em manifestações clínicas sugestivas (WARSZAWSKI, *et al*., 2011).

Quando sua etiologia for exógena, a causa se deve mais ao uso crônico de drogas ou compostos com atividade corticosteróide. Seu curso geralmente é transitório e desaparece com o fim da exposição, mas se os produtos contendo glicocorticóides forem consumidos secretamente, pode se tornar uma doença crônica de difícil diagnóstico (FIERRO, 2020).

A etiologia endógena, é dividida em ACTH-dependente e ACTH-não dependente e pode ser causada por diversos processos, como tumor primário da adrenal (adenoma) e hiperplasia adrenal (WARSZAWSKI, *et al*., 2011). O adenoma benigno corticotrófico da hipófise monoclonal secreta ACTH causando secreção suprafisiológica de glicocorticóides adrenais. O excesso de cortisol circulante interrompe a variação circadiana fisiológica normal dos níveis de cortisol e causa inibição por feedback negativo da secreção de CRH do hipotálamo. No entanto, o próprio adenoma é relativamente resistente à supressão pelo cortisol circulante endógeno. Assim, a SC está associada à secreção inibida de CRH e níveis elevados de ACTH em relação à taxa de produção de cortisol (CARVALHO, 2021).

As causas de ACTH-dependentes são as mais comuns da SC, sendo o adenoma hipofisário mais frequente, cerca de 80% dos casos diagnosticados (VIEIRA, *et al*., 2019). A adeno-hipófise possui função secretora composta por cinco células principais, que são lactotrofos, secretores de prolactina;

somatotrófico, que secreta o hormônio do crescimento; tireotrófico, que secreta hormônio estimulante da tireoide; corticotrófico, que secreta ACTH, e gonadotrófico, que secreta hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante. Os adenomas hipofisários são tumores benignos da hipófise e, quando se correlacionam com a SC, ocorre alteração da produção do ACTH, causando a síndrome e, consequentemente, seus sinais e sintomas. A maioria dos adenomas tem menos de 1 cm de tamanho e são classificados como microadenomas (CARVALHO, 2021).

Dentre as causas de ACTH-não dependentes, os adenomas adrenais são os mais frequentemente diagnosticados, representando 20% dos casos relatados (VIEIRA, *et al*., 2019). Esses tumores adrenais são unilaterais e produzem cortisol, que bloqueia a corticotropina da hipófise. Essa produção extra-hipofisária é chamada de ACTH ectópico (WARSZAWSKI, *et al*., 2011).

4.3 Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos variam de acordo com sexo, idade, gravidade e duração da doença. A característica clínica mais comum da doença é a obesidade central devido ao acúmulo de gordura visceral, que pode levar à síndrome metabólica, obesidade visceral, hipertensão, intolerância à glicose e dislipidemia (CARVALHO, 2021).

Existem outras características típicas da doença, como face em lua cheia e pescoço de búfalo, devido a depósitos de gordura nesta área; atrofia epidérmica devido aos efeitos catabólicos do excesso de glicocorticóides, resultando em hiperplasia facial e equimose facial; estrias purpúricas >1cm na região lateral do abdome e região medial da coxas; disfunção gonadal em mais de 75% dos pacientes, hipossexualidade e infertilidade em homens e irregularidades menstruais em mulheres (CARVALHO, 2021).

Os glicocorticóides também reduzem a absorção de Ca2+ do trato gastrointestinal e aceleram sua depuração nos rins, resultando em uma oferta reduzida do mesmo ao paciente, o que pode levar à osteoporose. Efeitos comportamentais e psiquiátricos também são observados, principalmente devido a predisposições, como: euforia, alterações de humor, depressão, percepção sensorial e padrões vocais (SANTOS, *et al*., 2017).

5 DIAGNÓSTICO

A pesquisa deve ser baseada em testes de alta sensibilidade, a fim de evitar resultados falso-negativos e falso-positivos. A disfunção da secreção endócrina pode apresentar períodos intercalados de menor ou maior atividade da doença, e nenhum método se mostrou completamente capaz de diferenciar todos os casos de SC (LACROIX, 2015; MACHADO, *et al.*, 2018). Com a suspeita clínica e exclusão completa de fonte exógena de glicocorticóides, os exames para confirmação diagnóstica, são divididos em duas fases. A primeira fase se inicia com a confirmação do hipercortisolismo, e então é feita a investigação etiológica. A confirmação da secreção exacerbada de cortisol é baseada na perda do ritmo circadiano, nas características e nos aspectos fisiológicos do eixo HHA, através dos seguintes exames: teste de supressão por baixas doses de dexametasona (TSDx), dosagem do cortisol livre urinário (UFC) e cortisol salivar noturno. A investigação só é considerada positiva quando no mínimo dois testes indicarem resultados aumentados. A segunda fase de exames é realizada para identificar o motivo do aumento de cortisol, com dosagens plasmáticas de ACTH e exames de imagem (LACROIX, 2015; SALOMÉ, *et al*., 2018).

A indicação de investigação dos pacientes é recomendada através dos seus sinais e sintomas, especialmente os mais característicos (estrias arroxeadas >1 cm, pletora facial, fraqueza muscular proximal, ganho de peso, equimoses, diabetes e hipertensão de difícil manejo). Entretanto, muitos destes sinais e sintomas são comuns a outras doenças, o que faz a SC ser facilmente confundida, já que outras patologias compartilham dos mesmos aspectos clínicos. Além disso, a própria síndrome pode ter muitas causas diferentes, apresentarem ausência de sintomatologia e testes hormonais normais levando a um descarte do diagnóstico impreciso. Por estes motivos, o diagnóstico da SC é considerado difícil, principalmente a forma endógena, com um tempo de diagnóstico estimado em mais de 6 anos (COSTA, 2012; GÓMEZ *et al*.2017; NIEMAN, *et al*., 2015; SANTOS, *et al*., 2017).

5.1 Cortisol salivar noturno

O cortisol obedece a um ciclo circadiano, mais elevado pela manhã e mais baixo à noite, comumente perdido em pacientes com SC, sendo a dosagem do

nível de cortisol salivar noturno responsável por aferir o ritmo circadiano anormal. O teste, avalia a quantidade do hormônio cortisol livre na saliva, dosa a apresentação ativa do cortisol circulante no organismo e não sofre interferência de medicamentos (GUERREIRO, *et al*., 2021). Embora ainda não exista consentimento sobre o melhor teste para triagem diagnóstica, o cortisol salivar noturno tem se apresentado a melhor opção de escolha, devido ao seu alto teor de sensibilidade e especificidade respectivamente,77 % e 91,23% (ESCOBAR, *et al*., 2020; LAGES, *et al*., 2019). Além de não ser invasivo, é um recurso simples, feito com no mínimo 30 minutos de intervalo, contudo, deve-se informar ao paciente o preparo correto para a realização do teste, para evitar qualquer fonte de contaminação por alimentos e vestígios sanguíneos: não realizar nenhuma refeição, não ingerir bebidas, fumar ou escovar os dentes, fatores que podem levar a um resultado falso positivo devido reatividade cruzada com estes interferentes. A coleta da amostra acontece entre 23h00 e 24h00, com recomendação de mais de uma coleta em dias alternados. Obtém-se a saliva por meio de um tubo salivette, onde o paciente mastiga o rolo de algodão por aproximadamente 2 minutos, logo em seguida a amostra deve ser armazenada em refrigeração e encaminhada ao laboratório até o dia seguinte (GOLDEN, *et al*., 2011; LAGES, *et al*., 2019; TREMENTINO, *et al*., 2015). O intervalo de referência depende totalmente do método analítico utilizado, que podem ser: o radioimunoensaio (RIA), imunoenzimático (ELISA), eletroquimioluminescência automatizado (ECLIA) e a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa tandem (LC-MS/MS) (INDER, *et al*., 2012; LAGES, *et al*., 2019).

Lages (2019) realizou um estudo com o objetivo de estabelecer um valor de referência do cortisol salivar noturno, com base nos melhores testes LC-MS/MS e ELISA, como resultado sugeriram o ponto de corte > 0,1µg/dL como positivo para hipercortisolismo, ponto de corte semelhante comparado ao da recomendação Endocrine Society > 0,14µg/dL . Porém devido à alta instabilidade da secreção do cortisol em indivíduos normais e diferentes métodos analíticos, o estudo enfatizou a necessidade de cada laboratório estabelecer seu respectivo intervalo de referência de acordo com o (Quadro 1).

5.2 Dosagem de cortisol urinário 24H

A análise UFC é um índice integrado na avaliação de cortisol na circulação sanguínea diária. A dosagem do cortisol livre é superior ao cortisol total, pois não há interferência de circunstâncias que podem alterar a globulina ligadora do cortisol (CBG), como o uso de estrogênios e a tireotoxicose. Este exame apresenta alta sensibilidade e especificidade, mas para que a sensibilidade do teste seja maior, recomenda-se realizar o exame 3 vezes, a fim de evitar falsos negativos devido às variações na secreção do cortisol (LIMA, *et al*, 2013). Cada amostra deve ser coletada por 24h00. Ao acordar pela manhã, deve-se desprezar a urina contida na bexiga e anotar o horário. A partir desse momento, toda vez que urinar, deverá recolher a urina totalmente em um frasco de coleta, fechar e guardar em um refrigerador. Na manhã seguinte, deve-se coletar a urina contida na bexiga e terminar a coleta no horário correspondente ao horário que foi desprezada a 1°micção (MACHADO, *et al.*, 2016).

Grande parte do cortisol plasmático está ligada a proteínas, e aproximadamente 1% é excretado na urina. O cortisol urinário é tido como um reflexo dos níveis de cortisol livre, que é biologicamente ativo. Em situações de superprodução de cortisol a CBG torna-se saturada, desse modo, o cortisol plasmático não ligado e a secreção urinária aumenta de forma exponencial (MACHADO, *et al.*, 2016). O valor de referência para níveis de cortisol livre na urina pode variar do tipo de ensaio (Quadro 1). Os metabólitos de cortisol e alguns glicocorticóides sintéticos podem influenciar na medição por imunoensaios, pois as medidas utilizando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) é capaz de separar vários glicocorticóides e metabólitos urinários. Entretanto, o HPLC juntamente a espectrometria de massa oferece a melhor especificidade para a medição UFC (DAMASCENO, *et al*., 2019).

Os exames falsos positivos podem ocorrer em pessoas que estão em estado de pseudo-Cushing, obesidade, alcoolismo, gravidez e em pacientes que apresentam diabetes insipidus. A interferência que certos medicamentos como fenofibrato, digoxina, carbamazepina e outras substâncias capazes de inibir a enzima que converte cortisol ativo a cortisol inativo, conhecida como 11 β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2) também pode causar alterações nos resultados. Por outro lado, os exames falsos negativos podem ocorrer em casos de coletas inadequadas, em que o paciente não colhe todas

as urinas da maneira correta, e devido a variabilidade do cortisol de um dia para o outro (MACHADO, *et al*., 2016, HONÓRIO, *et al*., 2012).

5.3 Teste de supressão com baixas doses de dexametasona (TSDx)

O exame de supressão após baixa dose de dexametasona (TSDx), faz parte de um dos cruciais meios empregados na triagem de rastreamento da SC. Este exame avalia as consequências da privação do feedback negativo no eixo HHA onde a administração do corticóide sintético inibe a secreção de ACTH, consequentemente diminuindo o cortisol em organismos normais. Entretanto, na SC acontece uma síntese autônoma de cortisol não suprimida pelo mecanismo de feedback negativo, o que refletiria valores elevados no padrão definido pelo teste (HAYASHI, *et al*., 2011; NIEMAN, *et al*., 2015). Existem diversos valores de dosagem empregados para fim investigativo, mas geralmente é administrado 1 mg de dexametasona (2 comprimidos de 0,5 mg) entre 23h00 e 00h00. Na manhã seguinte é feita a coleta do cortisol sérico entre 07h00 e 09h00, visando avaliar a supressão da secreção de cortisol e ACTH, resultados acima de (1,8 µg/dL) são considerados falha na supressão e positivos para o método (Quadro 1). Alguns parâmetros podem influenciar no resultado do TSDx, para falso-positivo ou falso negativo, por esse motivo o uso de anticonceptivos orais e biotina devem ser descontinuados para uma boa acurácia diagnóstica, por elevarem a concentração da CBG. Por outro lado, anticonvulsivantes, álcool, carbamazepina, fenitoína e fenobarbitona podem favorecer valores falso-negativos, pois estes medicamentos provocam a diminuição da capacidade hepática e a eficiência do fígado em excretar a dexametasona, consequentemente reduzindo a concentração no plasma (GOLDEN, *et al*., 2011; HAYASHI, *et al*., 2011; OYAFUSO, 2012; RAFF, *et al*., 2015; VIEIRA, *et al*., 2019).

5.4 Dosagem do Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

O ACTH, também chamado de corticotrofina, é um hormônio produzido pela hipófise, responsável pela estimulação da síntese e controle do cortisol e esteróides adrenais. O ritmo circadiano em indivíduos normais, acompanha os aspectos do cortisol, com níveis aumentados pela manhã e baixos à noite. A produção de ACTH ocorre na porção anterior da hipófise, pelo estímulo do hormônio liberador de CRH, liberado pelo hipotálamo. A secreção do CRH é

cercada por diversos estímulos, entre eles: estresse, hipoglicemia e ritmo circadiano. Após a liberação do ACTH pela hipófise, este por sua vez terá ação no córtex adrenal resultando na liberação de aldosterona, corticosterona e o cortisol. O cortisol, tem importante ação em regular a produção de ACTH através do feedback negativo, por isso, o aumento de cortisol causa supressão na síntese de ACTH em indivíduos normais. Sabendo disso, disfunções nas glândulas suprarrenais e na hipófise podem aumentar ou reduzir as concentrações sanguíneas de ACTH no organismo (BOONEN, et al., 2014; LIGHTMAN, *et al*., 2020; MA, 2015; OSPINA, *et al*., 2016). Posterior a confirmação de hipercortisolismo endógeno, a dosagem de ACTH é feita para identificar a etiologia da disfunção endócrina em: doença de Cushing (tumor hipofisário ou ectópico) e síndrome de Cushing (tumor adrenal), na qual valores elevados (> 20 pg/mL) são considerados ACTH-dependente e resultados suprimidos (< 10 pg/mL) ACTH-independente. Valores entre 10 e 20 pg/mL, são inconclusivos e deverão ser coletadas novas amostras, dosagens extremamente elevadas (>400 pg/mL) sugerem origem ectópica (Quadro 1) A amostragem sanguínea é feita com pelo menos 4 horas de jejum, preferencialmente às 8h00 da manhã ou no máximo duas horas do horário habitual que o paciente costuma acordar, é indicado no mínimo duas amostras em dias distintos, devido a oscilação dos níveis de excreção do ACTH (FISCHER, 2020; MA, 2015; LAGES, *et al*., 2019).

QUADRO 1: EXAMES LABORATORIAS

HIPERCORTISOLISMO			
EXAME	**DOSAGEM**	**REFERÊNCIAS**	**INTERFERENTES**
Cortisol salivar noturno (CS)	Cortisol Livre	Definido pelo laboratório	Alimentos e vestígios sanguíneos
Urina 24 horas (UFC)	Cortisol Livre	Definido pelo laboratório	Variabilidade do dia, erro de coleta e medicamentos (digoxina)
Supressão após Dexametasona (TSDx)	Cortisol Total	(>1,8 µg/dL)	Anticoncepcionais e medicamentos (anticonvulsionantes)

ETIOLOGIA			
EXAME	**ACTH-DEPENDENTE**	**ACTH-INDEPENDENTE**	**INCONCLUSIVO**
ACTH	(>20 pg/mL)	(<10 pg/mL)	(entre 10 e 20 pg/mL)

Fonte: (LAGES, *et al*., 2019; MA, 2015; MACHADO, *et al*., 2016; OYAFUSO, 2012)

6 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os exames por imagem são uma análise complementar, utilizados após a confirmação laboratorial de hipercortisolismo. Através do exame por imagem é possível avaliar os tumores hipofisários, ectópicos e suprarrenais. A ressonância magnética com contraste da hipófise é muito utilizada, pois fornece imagens detalhadas dos órgãos internos, sendo capaz de identificar os tumores da hipófise em mais de 50% dos pacientes (SHEPARD, *et al*., 2018; HAYASHI, *et al*., 2019).

A tomografia computadorizada (TC) permite observar as estruturas internas do corpo por meio de imagens de corte anatômico, possibilitando estudar as alterações nos tecidos, a fim de chegar ao diagnóstico. A TC também pode ser usada para o diagnóstico de SC, pois ela apresenta capacidade de identificação de tumores adrenais (CONCEIÇÃO, 2018).

A ultrassonografia normalmente identifica os tumores adrenocorticais que, na maioria das vezes, são diagnosticados de forma incidental em função de outras queixas e que levam os pacientes a realizarem o exame em busca de explicação para seus sintomas. A ultrassonografia tem capacidade de revelar não só a presença, como também características dimensionais e a massa do tumor, que são características importantes para uma avaliação cirúrgica. Os tumores adrenocorticais podem ser vistos através da ultrassonografia por apresentar tamanhos maiores que 6 cm, mas em alguns casos, há dificuldade de identificar lesões menores, essencialmente em pacientes que são obesos (LIMA, *et al*., 2013).

O último recurso para diferenciar a fonte ACTH-DEPENDENTE entre tumores hipofisários e ectópicos, é o cateterismo dos seios petrosos. O exame

é indicado apenas se outros meios pouco invasivos forem inconclusivos, pois sua disponibilidade é limitada, devido ao alto custo e dificuldades técnicas (GOMES, *et al*., 2017; PINTADO, *et al*., 2021).

7 DIFICULDADES ENCONTRADAS NO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico tardio em pacientes com SC é comum devido à alta complexidade diagnóstica. Os aspectos clínicos podem ser facilmente confundidos com outras doenças (NIEMAN, *et al*., 2015) e os exames bioquímicos possuem diversas armadilhas (COSTA, 2012). Apesar de que, atualmente é uma doença considerada rara, os índices de prevalência e morbidade crescem em 2-4 vezes maior do que na população geral, por este motivo é importante conscientizar a percepção médica sobre os sinais e sintomas clínicos dos pacientes, além de analisar as particularidades específicas de cada indivíduo (COSTA, 2012 ; NIEMAN, *et al*., 2015).

A SC cíclica apresenta também grandes desafios no rastreio, diferente ao habitual onde os episódios de hipercortisolismo são constantes, a variação cíclica oscila entre períodos de secreções normais e aumento de glicocorticóides.O motivo que justificativa essa alteração flutuante permanece incerto, porém existem sugestões que explicam este fenômeno, como: Eventos casuais de sangramento do tumor, ação de células com características antitumorais, apoptose de moléculas secretoras de corticoide e ACTH ou desequilíbrio da regulação do tônus dopaminérgico central. Os sintomas clínicos podem variar em um ou mais achados, e a gravidade dessas manifestações vai depender da quantidade da secreção de cortisol e tempo de exposição no organismo. O padrão cíclico intensifica os desafios da investigação, já que estes indivíduos apresentam sintomas e resultados bioquímicos imprevisíveis, sendo de extrema importância o acompanhamento cauteloso desses pacientes e a repetição dos exames de forma rigorosa e constante (COSTA, 2012; GÓMEZ *et al*. 2017).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sintomas da síndrome e doença de Cushing assemelham-se a diversas outras doenças, sendo facilmente confundida e de difícil diagnóstico. A

investigação requer uma análise especializada para uma anamnese física precisa, uma vez que as manifestações clínicas normalmente não são suficientes para distinguir pacientes portadores da síndrome dos demais indivíduos com características semelhantes, ocasionando um diagnóstico tardio acompanhada de diversas consequências e complicações.

Desta forma, é necessário a realização de mais estudos para padronização do diagnóstico do hipercortisolismo e diferenciação em ACTH-dependente e independente, porque além de existirem muitos testes, estes possuem diversos falso-positivos e negativos, e os resultados não são seguros em todos os casos da doença, principalmente comparados a SC cíclica.

REFERÊNCIAS

BEAR, M. F.; et al. **Neurociência: desvendando o sistema nervoso**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. ISBN: 9788582714324

BOONEN, Eva et al. **Redução da secreção noturna de cortisol induzida por ACTH durante a doença crítica**. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism , v. 306, n. 8, pág. E883-E892, 2014. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00009.2014. Acesso:11/11/2022

CARVALHO, Lucas Azevedo Nogueira et al. **Síndrome de cushing e hipercortisolismo associado: uma revisão literária.** Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 6, p. 61473-61484, 2021.

CONCEIÇÃO, Thayla Maybe Bedinot. **Testando os parâmetros da imagem de ressonância magnética para previsão de consistência de macroadenoma pituitário.** Lume Repositório Digital, 2018. Disponível em: https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/199048. Acesso em: 14/11/2022.

COSTA, Carla Isabel da Silva Neves da**. Dificuldades, diagnósticos e tratamento na síndrome cushing cíclica, a propósito de um caso clínico**. 2012. Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62329/2/Tese%20Mestrado%20Carla%20Costa.pdf Acesso: 10/10/2022

DAMASCENO, Sergio Augusto Nader et al. **Síndrome de Cushing:** Revisao Integrativa. Revista de Saúde, v. 10, n. 2, p. 76-81, 2019. Disponível em: <Síndrome de Cushing: Revisao Integrativa | Revista de Saúde (universidadedevassouras.edu.br)>. Acesso em: 14. Nov. 2022.

DOGRA P, Vijayashankar NP. **Dexamethasone Suppression** Test. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31194457. Disponível: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194457/ Acesso: 03/11/2022

ESCOBAR, Julián Felipe Montoya et al. **Muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrópica.** Medicina & Laboratorio, v. 19, n. 09-10, p. 411-450, 2020.

FIERRO, Luis Felipe Maya et al. **Síndrome de Cushing exógeno de difícil diagnóstico.** Acta Médica Colombiana, v. 45, n. 3, p. 75-77, 2020.

FISCHER, Laís. **Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH dependente: Doença de Cushing e ACTH ectópico.** Relato de dois casos, revisão da literatura e sugestão de algoritmo diagnóstico. Medicina-Pedra Branca, 2020. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/16297. Acesso:11/11/2022

GERMAN R, et al. **Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients**. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):e12–22.

GOLDEN, Sherita Hill et al. **Confiabilidade dos métodos de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal para uso em estudos populacionais.** Revista Europeia de Epidemiologia, v. 26, n. 7, pág. 511-525, 2011. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-011-9585-2 Acesso: 04/11/2022.

GOMES, Ana Coelho et al. **Cateterismo dos Seios Petrosos Inferiores na Síndrome de Cushing Dependente da hormona adrenocorticotrófica: experiência de um Centro Terciário Português**. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, p. 5, 30 jun. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.023. Acesso em: 14 nov. 2022.

GÓMEZ *et al*. 2017: ok : GÓMEZ R, Sara et al. **Hipercortisolismo cíclico por adenoma hipofisário.** Rev. criança. endocrinol. diabete , pág. 150-153, 2017. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?cluster=12095118228352813592&hl=pt-BR&as_sdt=0,5. Acesso: 12/10/2022

GUERREIRO, Monique Pereira Portella et al. **ESTRESSE OCUPACIONAL, CORTISOL SALIVAR E DOR MUSCULOESQUELÉTICA EM ENFERMEIROS DE HEMATO-ONCOLOGIA**. Cogitare Enfermagem [online]. 2021, v. 26. Disponível em: https://doi.org/10.5380/ce.v26i0.74862 . Acesso em:09/09/2022

GUYTON, A. C.; HALL, J. E.**Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. ISBN 978-85-352-3735-1.

HAYASHI, Fernando Yukio Machado; PESCADOR, Marise Vilas Boas. **DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CUSHING: UM RELATO DE CASO**. Revista Thêma et Sciena, v. 9, n. 1E, p. 77-82, 2019. Disponível em: <(PDF) Síndrome de Cushing: Revisao Integrativa (researchgate.net)>. Acesso em: 11 Nov. 2022.

HONÓRIO, M.; HEITOR, S.; BRAGANÇA, N. **Síndrome de Cushing: um desafio diagnóstico.** SESSÕES CLÍNICAS DO HFF. Serviço de Medicina 3, 2012.Disponível em: <https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/613/1/Cushing 14 jun 2012.pdf> Acesso em: 8. Set. 2022.

INDER, Warrick J.; DIMESKI, Goce; RUSSELL, António. **Mensuração do cortisol salivar em 2012 – técnicas laboratoriais e indicações clínicas**. Endocrinologia clínica,v. 77, n. 5, pág. 645-651, 2012. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2012.04508.x Acesso: 02/11/2022

JONHSON DB, Lopez MJ, Kelley B. **Dexamethasone**. 2022 May 15. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID:

29489240. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489240/. Acesso: 03/11/2022

LACROIX, André e cols. **Síndrome de Cushing.** A lanceta , v. 386, n. 9996, pág. 913-927, 2015.Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673614613751. Acesso: 12/11/2022.

LAGES, Adriana Sousa et al. **Cortisol Salivar Tarde-Noite: Definição de Cut-Off e Precisão Diagnóstica da Síndrome de Cushing em uma População Portuguesa**. Acta médica portuguesa , v. 32, n. 5, pág. 381-387, 2019. Disponível: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166899/ Acesso: 02/11/2022

LIGHTMAN, Stafford L.; BIRNIE, Matthew T.; CONWAY-CAMPBELL, Becky L. **Dinâmica da secreção de ACTH e cortisol e implicações para a doença.** Revisões endócrinas , v. 41, n. 3, pág. bnaa002, 2020.Disponível em: https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa002 Acesso: 11/11/2022

LIMA-MARTÍNEZ, Marcos M. et al. **Manejo de pacientes con Síndrome de Cushing**. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, v. 11, n. 3, p. 147-156, 2013. Disponível em: <Manejo de pacientes con Síndrome de Cushing (scielo.org)>. Acesso em: 8 Set. 2022.

LOB E, Steptoe A. **Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress.** Curr Cardiol Rep. 2019 Aug 30;21(10):116. doi: 10.1007/s11886-019-1208-7. PMID: 31471749; PMCID: PMC6717172.

LONSER, Russell R; NIEMAN, Lynnette; OLDFIELD, Edward H.Cushing's **Disease: pathobiology, diagnosis and management**. Journal of Neurosurgery, v.126, n.2, p. 404-417, Fevereiro 2017.

LUGARINHO, Leonardo Planel. **"Violência familiar e estresse: um estudo sobre cortisol em adolescentes escolares em um município do estado do Rio de Janeiro".** 2015.

MA, Zeng-Yi et ai. **Mutações USP8 de ganho de função recorrentes na doença de Cushing.** Pesquisa celular , v. 25, n. 3, pág. 306-317, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1038/cr.2015.20. Acesso:11/11/2022

MACHADO, Márcio Carlos et al. **Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. Archives of Endocrinology and Metabolism.** 2016, v. 60, n. 3 , pp. 267-286. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000174>. Acesso em: 03 de Nov. 2022.

MACHADO, Márcio Carlos. **Doença de Cushing: diagnóstico e tratamento**. 2018

MAIDANA, Patricia et, al. **Medición de cortisol y sus fracciones: Una puesta al día. Medicina** (Buenos Aires), v. 73, n. 6, p. 579-584, 2013.

NIEMAN, Lynnette K. et al. **Tratamento da síndrome de Cushing: uma diretriz de prática clínica da sociedade endócrina.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , v. 100, n. 8, pág. 2807-2831, 2015. Disponível em: https://academic.oup.com/jcem/article/100/8/2807/2836065?login=false. Acesso: 03/10/2022

OLIVEIRA, Ricardo Monezi Julião. **Efeitos da prática do Reiki sobre aspectos psicofisiológicos e de qualidade de vida de idosos com sintomas de estresse: estudo placebo e randomizado**. 165 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2013

OSPINA, Naykky Singh et al. **Testes de estimulação com ACTH para o diagnóstico de insuficiência adrenal: revisão sistemática e metanálise.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , v. 101, n. 2, pág. 427-434, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1210/jc.2015-1700. Acesso:11/11/2022

OYAFUSO, Márcia Helena. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas micro e nanoestruturados para a administração cutânea de acetato de dexametason**a. 2012. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/handle/11449/88595. Acesso: 12/11/2022

PINTADO, Mariana et al . **Cateterismo de senos petrosos en el diagnóstico etiológico de síndrome de Cushing: primera experiencia en Uruguay**. Rev. Méd. Urug**.**, Montevideo , v. 37, n. 2, e702, 2021 . Disponível em: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902021000201702&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 11. Nov. 2022.

RAFF, Hershel; CARROL, Ty. **Síndrome de Cushing: dos princípios fisiológicos ao diagnóstico e cuidados clínicos.** The Journal of physiology , v. 593, n. 3, pág. 493-506, 2015. Disponível em: https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2014.282871 Acesso: 02/10/2022 (RAFF, *et al*., 2015)

REDEFOR, University of São Paulo. **Fisiologia e saúde humana**. 2012. Disponível em: https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/EnsinoBiologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana07.pdf

ROSA, THAIS GONÇALVES. **Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático**. Monografia. Curso de Farmácia. Rio Verde: Universidade de Rio Verde, GO, 2016.

SALOMÉ, D. G. M., da Silva, N. G., Orsini, M., Trajano, E. T. L., Dusek, P. M., & de Seixas Filho, J. T. (2018**). DOENÇA DE CUSHING POR MACROADENOMA: RELATO DE CASO**. *Semioses*, *12*(3), 93-102. Disponível em: DOENÇA DE CUSHING POR MACROADENOMA: RELATO DE CASO | Semioses (unisuam.edu.br)>. Acesso em: 8 set. 2022.

SANTOS, Luana Varea. **Síndrome de Cushing causada pelo excesso de glicocorcóides**. Ariquemes-RO: [s. n.], 2017.

SHARMA, et al. **Physiology, Cortisol**. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30855827.

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. Disponível em: <doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.067>. Acesso em: 9 Set. 2022.

TREMENTINO, Laura et al. **O cortisol salivar é uma ferramenta útil para avaliar a resposta precoce à pasireotida em pacientes com doença de Cushing**. Hipófise , v. 18, n. 1, pág. 60-67, 2015. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-014-0557-x Acesso: 02/11/2022

VIEIRA, Marcelo Corrêa et al. **Os 4Ds da síndrome ACTH ectópica: dilemas diagnósticos de uma doença difícil**. Arquivos de Endocrinologia e Metabolismo [online]. 2019, v. 63, n. 2 [Acessado em 18 de setembro de 2022], pp. 175-181. Disponível em: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000129>. Epub 25 de abril de 2019. ISSN 2359-4292. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000129.

WARSZAWSKI L, Caldas D. **Síndrome de Cushing: um eterno desafio diagnóstico**. Revista Brasileira de medicina (São Paulo). 2011:68(4):106-116.