

01 INTRODUÇÃO

A principal causa da síndrome de Cushing é a corticoterapia exógena para tratamento de diversas doenças. As causas endógenas, por outro lado, podem ser classificadas em ACTH-dependentes (80% dos casos) ou ACTH-independentes (mais comuns entre crianças). Dentre as causas endógenas, a mais frequente é o adenoma hipofisário secretor de ACTH, também conhecido como doença de Cushing (80%).

CAUSAS DA SÍNDROME DE CUSHING

EXÓGENA

Uso prolongado de corticoides (sistêmicos ou tópicos)

ENDÓGENAS

1 - ACTH-DEPENDENTES (80%):

Doença de Cushing;

Síndrome do ACTH ectópico;

Secreção ectópica de CRH.

2 - ACTH-INDEPENDENTES (20%):

Adenoma adrenal;

Carcinoma adrenal;

Hiperplasia macronodular;

DOENÇA NODULAR PIGMENTADA PRIMÁRIA:

Isolada;

Associada ao complexo de Carney.

EXPRESSÃO DE RECEPTORES ABERRANTES ADRENAIS:

Peptídio inibitório gástrico;

LH;

Catecolaminas.

02 QUADRO CLÍNICO

A síndrome de Cushing cursa com ganho de peso, fraqueza muscular, irregularidade menstrual, psicose, dor osteoarticular. São achados de exame físico: pletora facial; obesidade centrípeta, com acúmulo adiposo na face ("fácies de lua cheia"), abdome e região cervical ("giba de búfalo"); atrofia muscular (principalmente nas extremidades) com fraqueza muscular proximal; hirsutismo, acne e alopecia; estrias cutâneas violáceas com largura >1cm e equimoses aos mínimos traumas (fragilidade capilar).

Pode haver hipertensão arterial (75 a 90%), intolerância a glicose/diabetes mellitus (45 a 80%), hipogonadismo hipogonadotrófico, necrose asséptica da cabeça do fêmur e osteoporose.

03

DIAGNÓSTICO

Em pacientes com quadro sugestivo de Cushing, deve-se fazer inicialmente um interrogatório cuidadoso para detectar possível uso crônico de corticoides (inclusive tópicos).

Afastada a causa exógena, a investigação laboratorial da síndrome de Cushing de causa endó-

gena deve ser feita em 2 etapas: confirmar o hipercortisolismo e definir a etiologia do quadro.

CONFIRMAÇÃO DO HIPERCORTISOLISMO

Três tipos de exames podem ser utilizados, nesta fase, para confirmar o hipercortisolismo (Tabela a seguir). Dois testes alterados (dos 3) confirmam o hipercortisolismo endógeno.

EXAMES	CARACTERÍSTICAS	INTERPRETAÇÕES
TESTE DE SUPRESSÃO COM DEXAMETASONA	Administração de 0,5 mg de 6/6h por 48 horas ou 1mg de dexametasona oral às 23 horas, com dosagem de cortisol sérico às 8 horas do dia seguinte.	NORMAL: <1,8MG/DL
CORTISOL LIVRE URINÁRIO DE 24 HORAS	Dosagem da excreção de cortisol livre numa amostra de urina de 24 horas; aumentada em 95 a 100% dos casos de síndrome de Cushing.	NORMAL: <60MG/24H
CORTISOL SÉRICO, OU PREFERENCIALMENTE SALIVAR, DA MEIA-NOITE	Dosagens do cortisol à meia-noite (valores elevados refletem a perda do ciclo circadiano normal do cortisol).	NORMAL: <1,8MG/DL (SORO) OU <0,13MG/DL (SALIVA)

DEFINIÇÃO DA ETIOLOGIA

Uma vez confirmado o hipercortisolismo, a próxima etapa é distinguir se o quadro é ACTH-dependente ou independente. Para isso, o 1º exame é a dosagem do ACTH sérico (pelo menos 2 a 3 amostras colhidas em dias diferentes).

ACTH<10pg/mL indica uma etiologia ACTH-independente. Nesse caso, deve ser feita imagem de abdome (tomografia ou ressonância magnética) para localizar provável tumor adrenal.

Se, por outro lado, o ACTH estiver normal ou aumentado (acima de 10 a 20pg/mL), trata-se de síndrome de Cushing ACTH-dependente; nesse caso, deve-se fazer o diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e secreção ectópica de ACTH. Essa diferenciação nem sempre é fácil, visto que os resultados dos exames bioquímicos podem se sobrepor consideravelmente nas 2 condições. Valores de ACTH extremamente elevados (>300pg/mL)

sugerem secreção ectópica. Na maior parte dos ser-viços, quando os exames não invasivos (testes dinâmicos) não conseguem fazer essa distinção com segurança (pois pode haver sobreposição entre os resultados obtidos na doença de Cushing e na secreção ectópica de ACTH), indica-se o teste padrão-ouro, que é

o cateterismo bilateral de seios petrosos inferiores (invasivo).

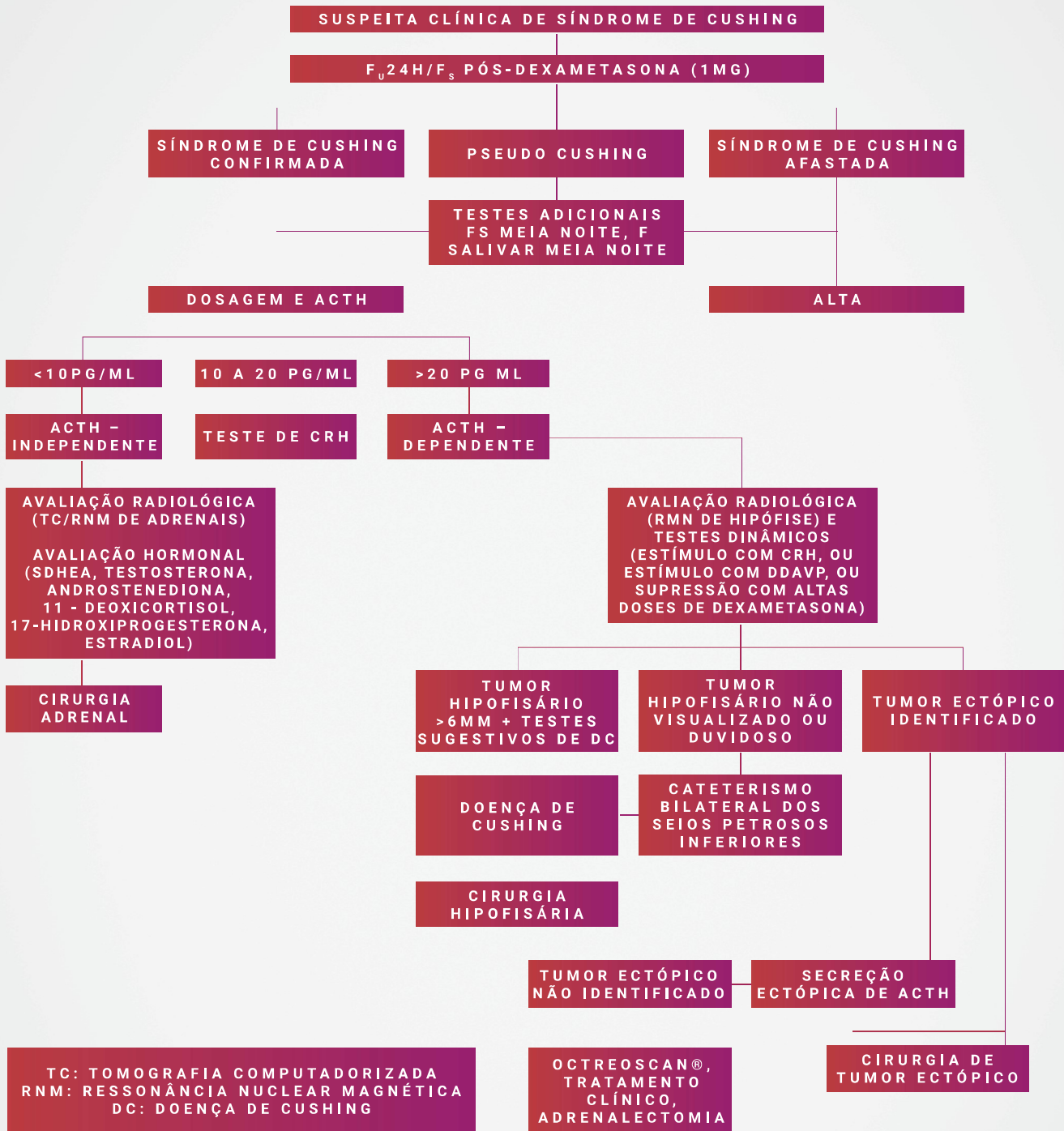
Os exames utilizados para a distinção entre doença de Cushing e secreção ectópica de ACTH são apresentados na Tabela a seguir:

EXAMES	CARACTERÍSTICAS	INTERPRETAÇÕES
SUPRESSÃO COM ALTAS DOSES DE DEXAMETASONA	Dexametasona 2mg VO, 6/6h, por 48 horas, com coleta de cortisol após de-xametasona.	Doença de Cushing: supressão >50% do cortisol sérico ou >90% do cortisol urinário livre.
ESTÍMULO COM DDAVP (DESMOPRESSINA)	DDAVP 10µg IV, com coleta de cortisol e ACTH após.	Doença de Cushing: aumento >20% no cortisol e >35% no ACTH sérico.
ESTÍMULO COM CRH	CRH 100µg IV, com coleta de cortisol e ACTH após.	Doença de Cushing: aumento >35% no ACTH sérico; melhor exame não invasivo.
CATETERISMO BILATERAL DOS SEIOS PETROSOS INFERIORES	Administração de CRH 100µg IV, com coleta de sangue para dosagem de ACTH na drenagem venosa da hipófise (seios petrosos) e no sangue periférico antes e depois do CRH.	Doença de Cushing: gradiente de ACTH no sangue periférico/seio petroso >2:1 (basal) ou >3:1 (após estímulo com CRH);
		Lateralização do adenoma hipofisário: concentração de ACTH 40% maior em um seio petroso, comparado ao outro.

A 1ª opção de tratamento para a doença de Cushing é a cirurgia hipofisária; a radioterapia é tratamento de 2ª linha. O tratamento da doença de Cushing exige frequentemente uma abordagem multifatorial, que inclui cirurgia e radioterapia hipofisárias, cirurgia adrenal e/ou tratamento medicamentoso. Na síndrome do ACTH ectópico, deve-se realizar o tratamento específico para a doença de base (remoção do tumor). Casos recorrentes ou refratários podem ser tratados com adrenalectomia bilateral ou com medicamentos bloqueadores

da síntese de esteroides adrenais (como o ce-toconazol). Após a adrenalectomia bilateral, alguns pacientes com doença de Cushing apresentam aumento do volume do adenoma hipofisário e aumento dos níveis de ACTH, com piora da hiperpigmentação cutânea (síndrome de Nelson).

Na síndrome de Cushing ACTH-independente, a terapêutica consiste na adrenalectomia (uni ou bilateral), com grande possibilidade de remissão.



A série Residência Médica é uma obra de ficção coletiva baseada no dueto entre a criação artística e o rigor técnico que se espera de um conteúdo educacional.

O conteúdo deve ser considerado em sua totalidade, a partir do que consta em cada episódio, nas pilulas em vídeo gravadas pelos professores e nos materiais complementares em PDF.

Destacamos, ainda, que diversas cenas objetivam demonstrar casos reais em linha com protocolos e outras, propositalmente, estão em dissonância. Na visão da Medcel, os estudantes de medicina quando da sua atuação em hospitais e demais ambientes de saúde, devem sempre estar acompanhados de médicos formados.