



MED-REVIEW



SÍNDROME DE CUSHING

Antes de você mergulhar nesse conteúdo, é importante entender quem somos e por que milhares de médicos e residentes confiam na gente.

A **MED-Review** é uma das maiores plataformas de ensino médico do Brasil.

Criada por médicos, para médicos, ela tem uma missão clara: **transformar a forma como você aprende e se prepara, não só para as provas mais exigentes da carreira, mas para a vida profissional.**



Nossa metodologia une:



Didática Absurda



Estudo Ativo & Repetição Espaçada



Neurociência

Tudo isso para fazer você aprender mais em menos tempo, com conteúdo direto ao ponto, leve e, acima de tudo: eficiente.



Aulas com linguagem acessível e visual envolvente.



Simulados mensais.



Qbank com milhares de questões comentadas e filtros inteligentes.



Suporte próximo para dúvidas.



Flashcards com memória visual e repetição espaçada.

Dezenas de milhares de médicos já fazem parte dessa jornada.

E agora, você também pode dar o próximo passo.



MED-REVIEW

SÍNDROME DE CUSHING

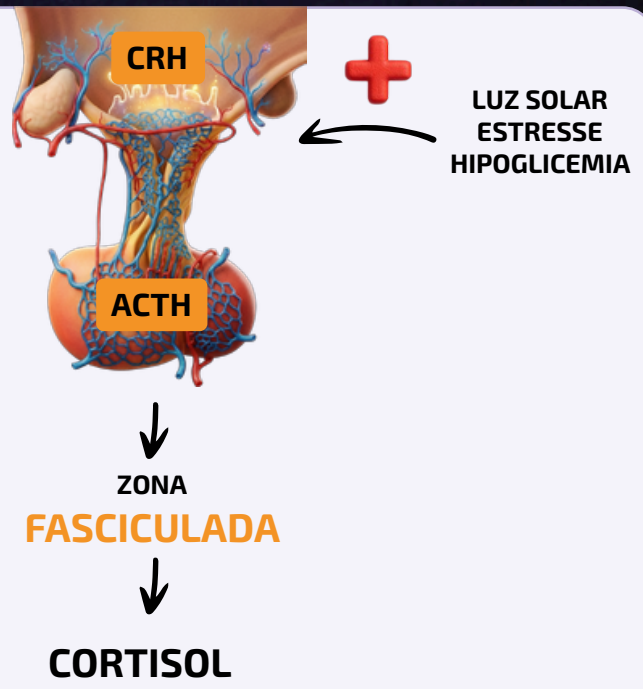
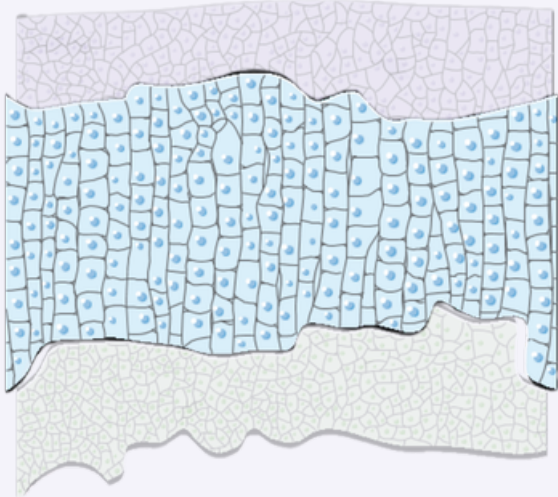
ESTÁ SEM TEMPO?

O QUE MAIS CAI EM PROVA NESSE TEMA

A Síndrome de Cushing é um dos temas mais clássicos da endocrinologia nas provas. As bancas amam testar o seu raciocínio clínico e a sua capacidade de seguir o algoritmo diagnóstico sem pular etapas. Não tente adivinhar a causa antes de confirmar a doença!

Aqui está o mapa de prioridades da banca para você gabaritar:

ASPECTO	O QUE VOCÊ PRECISA SABER
Conceito de Síndrome de Cushing	Conjunto de sinais e sintomas resultantes da exposição prolongada e excessiva dos tecidos aos glicocorticoides , seja por uso de corticosteroides exógenos ou por produção endógena aumentada de cortisol.
A principal pegadinha	SÍNDROME de Cushing é qualquer excesso de cortisol. DOENÇA de Cushing é uma causa específica (Adenoma de hipófise secretor de ACTH).
Causa mais comum (Geral)	Iatrogênica / Exógena (Uso crônico de glicocorticoides).
Causa mais comum (Endógena)	Doença de Cushing (Tumor hipofisário secretor de ACTH).
Quadro Clínico Clássico	Obesidade central, fâcies em lua cheia, giba, estrias violáceas (>1cm), pletora facial, fraqueza muscular proximal, hipertensão e hipocalcemia.
Passo 1 do Diagnóstico	Confirmar o hipercortisolismo : Cortisol livre na urina de 24h, Cortisol salivar à meia-noite , ou Teste de supressão com dexametasona em dose baixa (1 mg).
Passo 2 do Diagnóstico	Descobrir de onde vem o estímulo: Dosagem de ACTH (se suprimido = causa adrenal; se alto/normal = causa hipofisária ou ectópica).
Passo 3 do Diagnóstico	Diferenciar hipófise vs ectópico (se ACTH alto): Teste de supressão com dexametasona em dose alta (8 mg) . A hipófise suprime, o tumor ectópico não.
Tratamento de primeira linha	Cirúrgico (Ressecção transesfenoidal para hipófise, adrenalectomia para adrenais). Se precisar de tratamento clínico medicamentoso: Cetoconazol (inibe síntese de cortisol).



INTRODUÇÃO

Contexto clínico

Você está no ambulatório de clínica médica e chama a próxima paciente. Entra uma mulher de **35 anos, caminhando com certa dificuldade**. Ao olhar para ela, você nota um **ganho de peso** expressivo e concentrado no tronco, com uma **"giba"** (gordura na nuca) e um **rosto bastante arredondado**, com as **bochechas avermelhadas** (pletora facial).

Na anamnese, ela se queixa de extrema fraqueza nas pernas para subir escadas, além de ter **parado de menstruar** há seis meses. Ao examiná-la, a pressão arterial está em **170x100 mmHg** e, ao expor o abdome, você se depara com grandes **estrias violáceas**, largas, acompanhadas de alguns **hematomas** inexplicáveis.

O que está acontecendo com essa paciente? O corpo dela está sendo inundado por uma avalanche de **cortisol**. Esse cenário é a clássica e temida **Síndrome de Cushing**, uma condição sistêmica e devastadora causada pelo **hipercortisolismo**.

Por que esse tema cai tanto

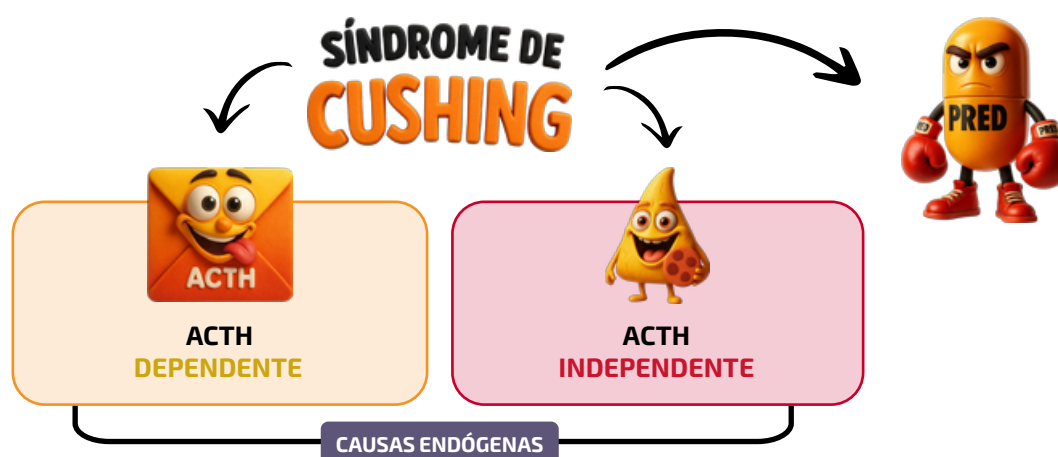
A Síndrome de Cushing despenca nas provas (e na vida) por dois motivos.

Primeiro, porque o **uso indiscriminado de corticoides** na prática médica faz com que a causa exógena seja extremamente comum.

Segundo, porque investigar a forma endógena exige do médico um pensamento algorítmico rigoroso. O examinador quer saber se você domina a **fisiologia** do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e se você sabe fazer as perguntas certas, na ordem certa. Se você passar o carro na frente dos bois na investigação, você vai errar a questão.

Dominar a Síndrome de Cushing é dominar a lógica da endocrinologia.

PRINCIPAIS CAUSAS



Iatrogênica

A primeira regra de ouro na investigação da Síndrome de Cushing é olhar para a prescrição do paciente. A causa iatrogênica, ou exógena, é disparada a causa mais comum de Síndrome de Cushing em todo o mundo.



ERRO COMUM

Muitos alunos acham que a “Doença de Cushing” é a principal causa da síndrome. Errado! A Doença de Cushing é a causa endógena mais comum. Se a prova perguntar qual é a causa mais comum no geral, a resposta é sempre o uso exógeno (iatrogênico) de corticoides.

Pensa naquela paciente da reumatologia ou da pneumologia que faz uso crônico de altas doses de glicocorticoides (como prednisona ou dexametasona) para controlar uma doença inflamatória. Esse corticoide que vem do comprimido cai na corrente sanguínea, age no receptor do cortisol e causa todos os sinais clássicos.



SAIBA MAIS

A dose de prednisona equivalente à produção fisiológica de cortisol é de aproximadamente 3 a **5 mg por dia**. Ou seja, um paciente que usa 40mg/dia de Prednisona, dose frequentemente encontrada na Reumatologia, toma cerca de 8x o valor fisiológico, mais do que suficiente para provocar a Síndrome de Cushing.

E o que acontece com o **eixo hipotálamo-hipófise-adrenal** dessa paciente? Ele sofre uma supressão brutal. O corpo percebe que já há muito “cortisol” circulando e inibe totalmente a produção de CRH (no hipotálamo) e de ACTH (na hipófise). Por isso, se você dosar o ACTH dessa paciente, ele estará indetectável.



SAIBA MAIS: FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO E POTENCIAL IATROGÊNICO

Os corticosteroides inalatórios, nasais e tópicos podem causar síndrome de Cushing iatrogênica e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), embora o risco varie conforme a via de administração, potência, dose, duração do uso e área de aplicação.

Corticosteroides inalatórios

O risco de insuficiência adrenal induzida por corticosteroides inalatórios é **dose e tempo-dependente**. A fluticasona propionada é o corticoide inalatório mais frequentemente associado à síndrome de Cushing exógena e insuficiência adrenal sintomática, devido à sua meia-vida longa (14,4 horas) e afinidade pelo receptor glicocorticoide 18 vezes maior que a dexametasona.

Corticosteroides intranasais

O risco de supressão do eixo HHA com corticosteroides intranasais é **baixo em doses recomendadas e uso de curto prazo**. Entretanto, vários corticosteroides intranasais têm alta biodisponibilidade e afinidade pelo receptor glicocorticoide, podendo resultar em exposição sistêmica significativa com **uso prolongado**.

Corticosteroides tópicos

A absorção sistêmica de corticosteroides tópicos pode causar **supressão do eixo HHA, síndrome de Cushing, hiperglicemia e glicosúria**. Os fatores que aumentam a absorção sistêmica incluem:

- Uso de corticosteroides de **alta potência** (ex.: clobetasol, betametasona)
- Aplicação em **grandes áreas** de superfície corporal
- Uso **prolongado**
- Aplicação em **pele fina** (face, áreas intertriginosas)
- Uso de **curativos oclusivos**
- **Pele comprometida** (dermatoses extensas)

Em adultos, o risco de efeitos sistêmicos é considerado baixo se a dose não exceder **50 g por semana**, mesmo com formulações de altíssima potência.

ACTH dependente

Se o paciente jurar de pés juntos que não usa nenhum tipo de corticoide (nem pomada, nem bombinha, nem injeção para dor articular), estamos diante de um **Cushing Endógeno**. Agora, o problema está na Adrenal, que se livrou do eixo e está produzindo cortisol independentemente do estímulo do ACTH, ou na Hipófise, que está produzindo ACTH demais e hiper estimulando a glândula?

Se o ACTH vier ALTO (ou inapropriadamente normal), encontramos o nosso primeiro grupo: as causas **ACTH dependentes**. Neste cenário, as glândulas adrenais estão perfeitamente saudáveis. Elas só estão trabalhando sem parar e produzindo muito cortisol porque estão sendo "estimuladas" por um excesso de ACTH. Mas de onde ele vem?

Temos duas possibilidades:

1. **Doença de Cushing (Tumor de Hipófise):** Um adenoma na hipófise, geralmente um **microadenoma**, perde o controle e começa a secretar ACTH em grandes quantidades. Corresponde à imensa maioria dos casos endógenos.
2. **Secreção Ectópica de ACTH:** Um tumor fora da hipófise ganha a habilidade bizarra (paraneoplásica) de produzir ACTH. O exemplo clássico de prova é o **câncer de pulmão de pequenas células**, um tumor extremamente agressivo. Outras causas incluem tumores carcinoides (especialmente os brônquicos), que costumam ser mais indolentes.

Discutiremos daqui a pouco com mais detalhes cada uma dessas condições.

ACTH independente

Agora, e se ao dosar o ACTH no sangue o resultado vier SUPRIMIDO (baixo ou indetectável)? Bem-vindo ao grupo das causas **ACTH independentes**.

Pensa comigo: se o cortisol está explodindo e o ACTH está zerado, significa que a hipófise está tentando fazer a parte dela (o feedback negativo está funcionando), mas **a glândula adrenal simplesmente não obedece mais**. O problema, portanto, mora na própria adrenal.

As principais causas aqui são:

1. **Adenoma Adrenal:** Um tumor **benigno** e unilateral que secreta cortisol de forma autônoma.
2. **Carcinoma Adrenal:** Um tumor **maligno**, agressivo e geralmente grande. Um detalhe importante é que, além de cortisol, os carcinomas frequentemente produzem **andrógenos** adrenais de forma exagerada, causando sinais de virilização (como hirsutismo e acne grave) na paciente.
3. **Hiperplasias Adrenais Bilaterais:** Causas raras onde ambas as adrenais crescem e ganham autonomia. O grande destaque aqui é a Hiperplasia Adrenal Macronodular Bilateral Primária (PBMAH).



DICA PRÁTICA

A **Hiperplasia Adrenal Macronodular Bilateral Primária (PBMAH)** é fascinante! Nela, as células da adrenal passam a expressar receptores aberrantes. Em vez de responderem ao ACTH, elas começam a produzir cortisol em resposta a hormônios que não deveriam estar ali. Por exemplo: **receptores de GIP** (fazendo o paciente ter picos de cortisol apenas após se alimentar), **receptores de LH** (Cushing que piora na gravidez ou menopausa) ou **receptores de vasopressina** (Cushing que piora ao ficar em pé). Conhecer esses receptores anômalos pode abrir portas para tratamentos farmacológicos específicos, como o uso de análogos de GnRH ou betabloqueadores.

Questão Estratégica — Origem do Hiper cortisolismo



QUESTÃO UFG/HC - 2006

Uma paciente de **34 anos**, queixando-se de **ganho de peso** e história de **hipertensão há 8 anos**, apresentava, ao exame físico, **hirsutismo, pletora facial e estrias purpúreas abdominais**. Seu **cortisol urinário livre de 24h = 912 mg/24h (VR 20-90)** e **ACTH=101 mg/ml (VR=12-70)**. O diagnóstico mais provável e o procedimento diagnóstico confirmatório são:

- A) adenoma adrenal e tomografia de abdome.
- B) adenoma hipofisário e ressonância magnética de hipófise.
- C) tumor ectópico e cateterização de seio petroso.
- D) carcinoma adrenal e cintilografia adrenal.
- E) síndrome de Cushing e teste terapêutico com cetoconazol.

Comentário:

Estamos diante de uma paciente jovem com um quadro clínico clássico de **hipercortisolismo**, apresentando ganho de peso, hipertensão, pletora facial, hirsutismo e as famosas estrias purpúreas. A questão nos testa no algoritmo diagnóstico e nos dá o primeiro passo: o cortisol livre na urina de 24h está absurdamente alto (912, quando o normal é até 90). Com isso, confirmamos a **Síndrome de Cushing**.

O nosso passo seguinte, como bons detetives, é dosar o ACTH para descobrir a origem do problema. O ACTH dela está alto (101, para um VR até 70). Se o ACTH está elevado, as adrenais estão apenas obedecendo a ordens superiores, o que configura um **Cushing ACTH-dependente**. As duas opções principais para isso são: um **tumor na hipófise** ou um tumor ectópico. Como a causa endógena mais comum, de forma disparada, é o tumor de hipófise (a chamada Doença de Cushing), esse é o diagnóstico mais provável. Para localizar esse adenoma e confirmar a suspeita, o exame de imagem de escolha é a **ressonância magnética da sela túrcica** (hipófise).

Análise das alternativas:

- A) ADENOMA ADRENAL E TOMOGRAFIA DE ABDOME. Incorreta. Se o problema estivesse na própria glândula adrenal (um adenoma ou carcinoma autônomo), o excesso de cortisol faria um forte feedback negativo no eixo, e o resultado seria um ACTH suprimido (próximo a zero). Como o ACTH da paciente está alto, a causa não é primária da adrenal.
- B) ADENOMA HIPOFISÁRIO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE HIPÓFISE. Correta. A Doença de Cushing (adenoma hipofisário secretor de ACTH) é a principal causa endógena de hiper cortisolismo. O achado laboratorial de cortisol alto associado a um ACTH inapropriadamente alto aponta exatamente para essa via ACTH-dependente

o procedimento lógico para confirmar a presença do tumor suspeito é solicitar a ressonância magnética da hipófise.

- C) TUMOR ECTÓPICO E CATETERIZAÇÃO DE SEIO PETROSO. Incorreta. O tumor ectópico produtor de ACTH (como o câncer de pulmão de pequenas células) também cursa com cortisol e ACTH altos. Contudo, a Doença de Cushing (adenoma hipofisário) é epidemiologicamente muito mais comum, tornando-se a hipótese mais provável. Além disso, a cateterização de seio petroso não é o exame de imagem inicial, mas sim um exame invasivo reservado para quando a ressonância não localiza o tumor ou quando há dúvida real entre a fonte hipofisária e a ectópica.
- D) CARCINOMA ADRENAL E CINTILOGRAFIA ADRENAL. Incorreta. Assim como no adenoma adrenal, o carcinoma adrenal é uma causa ACTH-independente. Nele, a adrenal produz o cortisol por conta própria, o que faria com que o ACTH da paciente viesse suprimido.
- E) SÍNDROME DE CUSHING E TESTE TERAPÊUTICO COM CETOCONAZOL. Incorreta. O cetoconazol é um inibidor da esteroidogênese usado no tratamento médico para baixar o cortisol, e não um "teste terapêutico" capaz de dar o diagnóstico etiológico (localização) da doença.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Se estamos à procura de uma Síndrome de Cushing Endógena ACTH-independente, precisamos olhar, em primeiro lugar, para a hipófise.

Gabarito: Letra B

O RECONHECIMENTO CLÍNICO

Os efeitos do cortisol em excesso

Antes de investigarmos a origem do problema, precisamos entender o que o excesso de cortisol faz no corpo. Já discutimos um pouco disso na apostila de conceitos iniciais das Adrenais, então se precisar, volta lá e revisa.

Os achados clínicos da síndrome de Cushing refletem diretamente **os efeitos fisiológicos do cortisol sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, além de ações sobre o sistema cardiovascular, imunológico, ósseo e neuropsiquiátrico.**

METABOLISMO

OBESIDADE CENTRAL,
FÁCIES EM LUA CHEIA,
HIPERGLICEMIA, GIBA

HORMÔNIOS SEXUAIS

OLIGO/AMENORREIA, ACNE,
HIRSUTISMO

**PELE E
MUSCULOESQUELÉTICO**

EQUIMOSSES, PLETORES
FACIAIS, ESTRIAS VIOLÁCEAS,
FRAQUEZA MUSCULAR
PROXIMAL, OSTEOPENIA/
OSTEOPOROSE

NEURO/PSIQ

DEPRESSÃO, LABILIDADE
EMOCIONAL, COGNIÇÃO
PREJUDICADA

CARDIOVASCULAR

HAS, EDEMA PERIFÉRICO,
DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

OUTROS

DOR ABDOMINAL, FADIGA,
INFECÇÕES RECORRENTES,
HIPOCALEMIA

**Efeitos metabólicos e manifestações clínicas correspondentes:**

EFEITO FISIOLÓGICO DO CORTISOL	ACHADO CLÍNICO	PREVALÊNCIA
Gliconeogênese hepática aumentada e resistência insulínica	Hiperglicemia, diabetes mellitus	30-50%
Lipogênese centrípeta (redistribuição de gordura para face, região dorso-cervical e vísceras)	Fácies em lua cheia, giba de búfalo, obesidade central	≤90%
Catabolismo proteico (degradação de colágeno e matriz extracelular)	Estrias purpúreas (>1 cm), pele fina, equimoses fáceis	40-50%
Catabolismo muscular (proteólise em músculos esqueléticos)	Fraqueza muscular proximal, miopatia	60-80%

Efeitos cardiovasculares

A hipertensão arterial (presente em 60-90% dos pacientes) resulta de múltiplos mecanismos: **ativação de receptores mineralocorticoides e glicocorticoides**, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da atividade simpática e desequilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores.

O cortisol em concentrações suprafisiológicas ativa receptores cardíacos mineralocorticoides (os cardiomiócitos não expressam 11β -HSD2, enzima que inativa o cortisol), contribuindo para remodelamento cardíaco.

A **dislipidemia** (40-70%) e o **estado pró-trombótico** aumentam significativamente o risco cardiovascular.

Efeitos ósseos e musculoesqueléticos

O cortisol inibe a formação óssea (supressão de osteoblastos) e aumenta a reabsorção (ativação de osteoclastos), resultando em **osteoporose e fraturas por fragilidade** (presentes em >50% dos pacientes com doença ativa). A hipercalcúria também contribui para a perda óssea.

Efeitos hidroeletrolíticos

Os principais distúrbios hidroeletrolíticos na síndrome de Cushing são **hipocalemia, alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipercalcúria e hipernatremia relativa**, todos decorrentes do efeito mineralocorticoide do cortisol em excesso.

DISTÚRBIO	MECANISMO	PREVALÊNCIA
Hipocalemia	Ativação do receptor mineralocorticoide → aumento da excreção renal de K^+	25-57% (>50% na síndrome ectópica)
Alcalose metabólica	Secundária à hipocalemia; não responsiva a salina (sem depleção de cloro)	Associada à hipocalemia
Hipomagnesemia	Perda renal de magnésio associada à ativação mineralocorticoide	Frequentemente associada à hipocalemia
Retenção de sódio e água	Ativação do canal epitelial de sódio (ENaC) + hiperfiltração glomerular	Contribui para hipertensão (60-90%)
Hipercalcúria	Inibição da reabsorção tubular de cálcio	Comum
Hipocalcemia (rara)	Secundária à hipercalcúria crônica	Rara
Hipofosfatemia	Diminuição da reabsorção máxima de fosfato	Variável

A hipocalemia na síndrome de Cushing pode causar **prolongamento do intervalo QT**, taquiarritmias supraventriculares e arritmias ventriculares potencialmente fatais. A associação com hipomagnesemia aumenta ainda mais o risco de arritmias malignas.

Efeitos imunológicos

A **imunossupressão** pelo cortisol causa leucocitose com linfopenia, eosinopenia e monocitopenia, predispondo a infecções graves e sepse.

Após remissão, pode ocorrer "rebote imunológico" com exacerbação de doenças autoimunes subjacentes.

Efeitos neuropsiquiátricos

O cortisol atravessa a barreira hematoencefálica e afeta receptores no sistema límbico e hipocampo, causando **depressão** (50-80%), distúrbios do sono (~60%), alterações cognitivas e atrofia cortical.

Efeitos cutâneos específicos

A **pletora facial** (70-90%) resulta da vasodilatação e policitemia induzidas pelo cortisol. As estrias purpúreas (diferentemente das estrias brancas da obesidade comum) ocorrem pela degradação do colágeno dérmico combinada com o estiramento da pele pelo ganho de peso, permitindo visualização dos vasos subjacentes.

Efeitos endócrinos secundários

O excesso de cortisol **suprime o eixo gonadotrófico** (causando amenorreia/oligomenorreia em 70-80% das mulheres e diminuição da libido em 25-90%), além de poder causar hipotireoidismo central e deficiência de GH em pacientes com doença de Cushing.

DIAGNÓSTICO

Passo 0 — A causa mais comum

Diante de um paciente com as características que acabamos de ver, a sua primeira ação não é pedir um exame complexo de laboratório. A primeira coisa que você precisa fazer é olhar nos olhos do paciente e fazer a seguinte pergunta:



VOCÊ ESTÁ USANDO ALGUM TIPO DE CORTICOIDE?

Discutimos acima que a causa mais comum de Síndrome de Cushing é o uso exógeno de glicocorticoides, e é claro que essas medicações vão afetar completamente o eixo hipo-

tálamo-hipófise-adrenal, então não adianta solicitar nenhum exame tentando confirmar a síndrome, já que todos estarão alterados.

Por isso, se o paciente **toma corticoide e apresenta os sinais/sintomas clássicos**, o diagnóstico sindrômico (Cushing) e etiológico (Exógeno) é clínico. Mistério resolvido.

O manejo vai ser reduzir progressivamente a dose de corticoide (desmame), se o motivo pelo qual o paciente o usa permitir, afinal, vai ser uma corda bamba entre o custo benefício de manter a medicação.



DICA PRÁTICA - DESMAME DE CORTICOIDE

O desmame de corticosteroides na síndrome de Cushing exógena é necessário porque o uso prolongado de glicocorticoides suprafisiológicos suprime o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), causando atrofia adrenal e incapacidade de produzir cortisol endógeno adequado. A interrupção abrupta pode precipitar crise adrenal potencialmente fatal.

Como fazer o desmame:

FASE	DOSE	VELOCIDADE DO DESMAME
Dose alta	>30 mg prednisona/dia	Redução mais rápida e em decrementos maiores
Dose intermediária	7,5-30 mg prednisona/dia	Redução gradual Reduzir 5-10mg a cada 3 dias
Dose fisiológica	4-6 mg prednisona/dia	Redução lenta, em pequenos decrementos Reduzir 1 mg a cada 2-4 semanas
Descontinuação	5 mg prednisona/dia	Continuar desmame gradual com monitoramento clínico para sinais de insuficiência adrenal OU Dosar cortisol sérico matinal (24h após última dose) — se $\geq 10 \mu\text{g/dL}$, pode-se descontinuar o glicocorticoide

Mas e se ela jurar de pés juntos que não usa nada (oral, tópico, inalatório, nasal)? Então, iniciamos a nossa caçada à **Síndrome de Cushing Endógena**.

Questões Estratégicas - Síndrome de Cushing Iatrogênica



QUESTÃO ENARE (R+ PEDIATRIA) - 2026

Paciente masculino, 12 anos, com história de leucemia linfoblástica aguda (LLA) diagnosticada há 9 meses, atualmente em fase de consolidação do tratamento com quimioterapia, incluindo **dexametasona, metotrexato e vincristina**.

A mãe relata que, nas últimas semanas, o paciente apresenta **ganho ponderal importante, fraqueza muscular proximal, pletora facial, estrias violáceas no abdome e alteração do humor**. Ao exame físico: **PA 135/85 mmHg, glicemia capilar 168 mg/dL, IMC no percentil 97. Não há sinais de puberdade avançada ou atraso puberal**. Nega cefaleia, vômitos ou alterações visuais.

Com base no quadro clínico descrito, assinale a opção que apresenta a principal hipótese diagnóstica e a conduta inicial mais adequada.

- A) Diabetes mellitus tipo 1 – iniciar insulinoterapia e suspender a dexametasona imediatamente.
- B) Puberdade precoce central – solicitar ressonância magnética de sela túrcica e dosar LH basal.
- C) Síndrome de Cushing iatrogênica – manter vigilância clínica e avaliar redução gradual da dose de corticosteroide.
- D) Síndrome metabólica – iniciar metformina e dieta hipocalórica rigorosa.
- E) Neuropatia periférica induzida por vincristina – suspender a vincristina e encaminhar à fisioterapia.

Comentário:

Pensa comigo: estamos diante de um paciente jovem, em tratamento quimioterápico que inclui expressamente a **dexametasona**, um potente glicocorticoide sintético. Ele abre um quadro clínico riquíssimo de obesidade central, fraqueza muscular proximal (miopatia), pletora facial, estrias violáceas e alterações de humor, além de comorbidades como hipertensão e hiperglicemia. O que é isso? Essa é a fotografia clássica da **Síndrome de Cushing!** Como ele está recebendo o corticoide “de fora”, o diagnóstico gritante é a Síndrome de Cushing Iatrogênica (ou exógena).

A grande sacada da questão é o manejo: nós podemos suspender o corticoide de uma vez? Jamais! O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desse paciente está suprimido (com o ACTH zerado) pelo uso prolongado da dexametasona. Se a droga for retirada de forma abrupta, ele entrará em uma Crise Adrenal letal. O desmame deve ser sempre gradual.

Análise das alternativas:

- A) DIABETES MELLITUS TIPO 1. Incorreta. Embora o paciente apresente hiperglicemia (um efeito catabólico esperado do excesso de corticoide, que causa resistência à

insulina), o quadro global é inquestionavelmente de hipercortisolismo. Além disso, a conduta de suspender a dexametasona imediatamente é um erro médico grave, pois causaria uma insuficiência adrenal aguda com choque vasodilatatório.

- B) PUBERDADE PRECOCE CENTRAL. Incorreta. O próprio enunciado afirma que não há sinais de puberdade avançada. Os sintomas descritos refletem o excesso do eixo do cortisol (glicocorticoide), e não do eixo gonadal.
- C) SÍNDROME DE CUSHING IATROGÊNICA – MANTER VIGILÂNCIA CLÍNICA E AVALIAR REDUÇÃO GRADUAL DA DOSE DE CORTICOSTEROIDE. Correta. Perfeito! A causa exata dos sintomas é o uso crônico da dexametasona. O manejo correto e seguro da síndrome de Cushing iatrogênica (quando a doença de base permitir a alteração na prescrição) é a redução gradual (desmame) do corticoide para evitar os sintomas de abstinência e a insuficiência adrenal secundária.
- D) SÍNDROME METABÓLICA. Incorreta. A obesidade, hipertensão e hiperglicemia aqui são claramente secundárias ao uso da dexametasona, configurando uma Síndrome de Cushing (secundária ao medicamento), e não uma síndrome metabólica primária.
- E) NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR VINCRISTINA. Incorreta. A vincristina é um quimioterápico que classicamente causa neuropatia periférica, mas isso se manifesta de forma sensitivo-motora distal (parestesias, arreflexia). A fraqueza proximal relatada pelo paciente é a clássica miopatia do hipercortisolismo que “derrete” as proteínas dos grandes músculos.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

A causa MAIS COMUM de Síndrome de Cushing no mundo é, de forma disparada, o uso de corticoide exógeno (iatrogênico). Toda vez que um paciente nessas condições precisar parar a medicação, você nunca pode suspender o remédio de supetão. O corpo dele parou de fabricar ACTH e a adrenal atrofiou. A retirada exige um desmame cauteloso para dar tempo da glândula “acordar” e voltar a produzir o próprio cortisol!

Gabarito: Letra C

Passo 1 — Confirmando o Hipercortisolismo

Se a causa é endógena, o primeiro desafio é **provar que existe mesmo um excesso de cortisol no corpo**. Não tente adivinhar a causa (adrenal, hipófise, pulmão) antes de confirmar a doença! Para isso, usamos exames de triagem ou primeira linha, e precisamos de **2 exames inequivocadamente alterados para confirmar o diagnóstico**. Você precisa gravar esses **TRÊS testes**:

1. **Cortisol salivar à meia-noite (bedtime):** Fisiologicamente, devido ao ritmo circadiano, o cortisol deve estar no seu nível mais baixo (nadir) durante a noite. Se você coletar a saliva do paciente perto da meia-noite e o valor vier **elevado**, o ritmo circadiano foi perdido. Isso é altamente sugestivo de Cushing. São necessárias duas amostras.
2. **Cortisol livre na urina de 24 horas:** Avalia a quantidade total de cortisol que os rins filtraram ao longo de um dia inteiro. Um valor muito acima do limite superior confirma o excesso.
3. **Teste de supressão com dexametasona em DOSE BAIXA (1 mg):** Você dá 1 mg de dexametasona **à noite** para o paciente. O esperado em uma pessoa normal é que essa dose faça um feedback negativo e suprima o eixo, resultando em um **cortisol bem baixinho (< 1,8 mcg/dL) na manhã seguinte**. Se o cortisol amanhecer alto (ausência de supressão), **o eixo está autônomo**. Temos um Cushing.



ATENÇÃO NA PROVA

NUNCA comece a investigação dosando o ACTH ou pedindo exame de imagem. Se a questão te der um paciente clínico de Cushing e perguntar "Qual a investigação inicial?", procure nas alternativas por **um desses três exames** focados no CORTISOL!

Questão Estratégica — O Passo a Passo Diagnóstico



QUESTÃO USP/RP - 2021

Mulher, **25 anos**, queixa-se de **ganho de peso, fraqueza e apresentou fratura em coluna vertebral após queda da própria altura há 2 meses**. Está em **amenorreia** há 6 meses. Exame físico: peso: 90 kg, estatura: 1,65 m, **índice de massa corporal: 33 kg/m²**, **pletora facial, preenchimento da fossa supraclavicular, PA = 170 x 100 mmHg**. FC = 92 bpm. Abdome globoso com **estrias violáceas** medindo 1,5 cm, **equimoses** em membros inferiores. Qual é a investigação inicial para a principal hipótese diagnóstica?

- A) Dosagem sérica de cálcio e 25 OH vitamina D.
- B) Tomografia computadorizada de abdome.
- C) Cortisol plasmático após 1mg de dexametasona.
- D) Ressonância magnética de sela túrcica.

Comentário:

A questão nos apresenta um caso riquíssimo: paciente jovem com ganho de peso, osteoporose (fratura patológica), amenorreia, fácies pletórica, hipertensão, equimoses

e as clássicas estrias violáceas largas (> 1 cm). O diagnóstico síndrome gritante é a Síndrome de Cushing. O comando da questão pede a investigação INICIAL. Lembra da regra? Primeiro confirmamos a síndrome, depois caçamos a causa!

Análise das alternativas:

- A) Dosagem sérica de cálcio e 25 OH vitamina D. Incorreta. Pegadinha! Sim, essa paciente provavelmente tem osteoporose, já que tem apenas 25 anos e teve uma fratura patológica. Mas o quadro dela é muito mais florido, e a nossa prioridade deve ser investigar a Síndrome de Cushing, não a osteoporose.
- B) TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOME. Incorreta. Pular direto para imagem é um erro gravíssimo. Você não sabe se o problema está na adrenal, na hipófise ou no pulmão. Imagem é o "Passo 3".
- C) CORTISOL PLASMÁTICO APÓS 1MG DE DEXAMETASONA. Correta. Este é um dos três testes de rastreio/primeira linha (teste de supressão com dose baixa). Serve exatamente para confirmar se o paciente tem perda do feedback negativo e autonomia na produção de cortisol, confirmando o hipercortisolismo.
- D) RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE SELA TÚRCICA. Incorreta. Assim como a TC, a RM é exame de localização anatômica, feito apenas após a confirmação bioquímica e após saber que o ACTH está elevado.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Sempre siga o mantra: 1º Confirmar hipercortisolismo (Cortisol salivar, Urina 24h ou Supressão com Dexametasona 1mg). 2º Definir dependência (ACTH). 3º Localizar a lesão (Imagem / Supressão dose alta).

Gabarito: Letra C

Passo 2 — ACTH Dependente vs Independente

Maravilha! Você fez os exames e bateu o martelo: o paciente tem Síndrome de Cushing. Agora, a nossa missão é ser o detetive e descobrir de onde vem o problema.

Nesse momento, a estrela da investigação muda: nós vamos dosar o **ACTH** no sangue. O resultado vai te colocar em uma de duas estradas completamente diferentes:

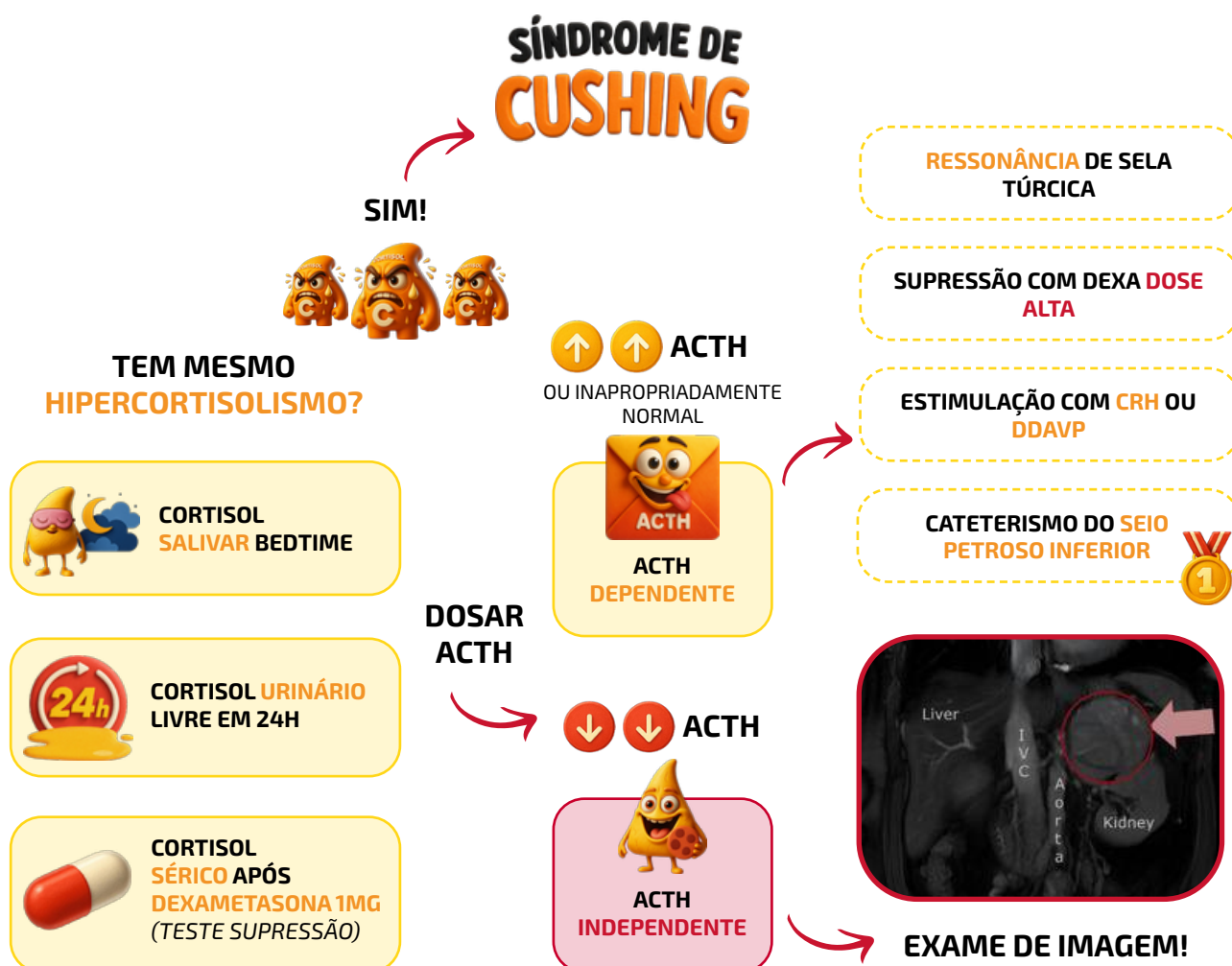
- **Estrada 1 (Cushing ACTH-INDEPENDENTE):** O ACTH veio suprimido (baixinho). Pensa comigo: se o cortisol está explodindo, a hipófise normal tenta frear a produção enviando um feedback negativo, reduzindo o ACTH a zero. Mas a glândula adrenal não está nem aí, ela está produzindo cortisol por conta própria! Se o ACTH está baixo, o problema mora na própria **glândula adrenal** (ex.: Adenoma ou Carcinoma de adrenal). O próximo passo lógico é pedir uma TC ou Ressonância de abdome para ver essas adrenais.

- **Estrada 2 (Cushing ACTH-DEPENDENTE):** O ACTH veio **alto** (ou inapropriadamente normal, afinal, diante de cortisol alto, o adequado seria que o ACTH estivesse suprimido). Opa! Tem alguém mandando a adrenal trabalhar sem parar. A culpa não é da adrenal, ela só está obedecendo ordens. O problema agora pode estar na **Hipófise** (um tumor secretor de ACTH, que chamamos de DOENÇA de Cushing) ou pode ser de **origem ectópica** (ex.: um câncer de pulmão de pequenas células que, bizarramente, aprendeu a fabricar ACTH paraneoplásico).



ERRO COMUM

Cuidado com a nomenclatura! **SÍNDROME** de Cushing é o termo guarda-chuva para tudo (o quadro clínico do hipercortisolismo). **DOENÇA** de Cushing é exclusivamente o adenoma de hipófise produtor de ACTH (que, aliás, é a causa endógena mais comum).



Questão Estratégica — O Exame Menos Indicado



QUESTÃO HIAE - 2024

Mulher de 48 anos apresenta oligomenorreia e hirsutismo. Foi considerada com baixa probabilidade de síndrome de Cushing mas, por segurança, optou-se por realizar testes simples para descartar tal hipótese. O exame MENOS indicado é dosagem de:

- A) Cortisol salivar à meia-noite.
- B) Cortisol livre urinário em 24h.
- C) ACTH basal.
- D) Cortisol após 1 mg de dexametasona.

Comentário:

O caso clínico pede exames simples de rastreio para DESCARTAR (ou confirmar) a presença do hipercortisolismo. Mais uma vez, a banca testa se você conhece os três pilares da triagem.

Análise das alternativas:

- A) CORTISOL SALIVAR À MEIA-NOITE. Incorreto. É um dos exames de primeira linha para rastreio.
- B) CORTISOL LIVRE URINÁRIO EM 24H. Incorreto. Também é um dos pilares do rastreio inicial.
- C) ACTH BASAL. Correto. Justificativa: Este é o exame **MENOS** indicado neste momento inicial, pois a dosagem de ACTH é o passo 2. Ele só serve para definir a etiologia (dependente ou independente) DEPOIS que o hipercortisolismo já foi provado. Pedir ACTH antes de provar o excesso de cortisol é um erro grave na conduta endocrinológica.
- D) CORTISOL APÓS 1 MG DE DEXAMETASONA. Incorreto. Este é o famoso teste de supressão com dose baixa, o terceiro pilar do rastreio.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Lembra da nossa regrinha de ouro? Nunca tente descobrir de onde vem o problema antes de provar que o problema existe! ACTH vem sempre DEPOIS dos exames que dosam diretamente o cortisol (saliva, urina ou teste de dose baixa).

Gabarito: Letra C

Passo 3 — Diferenciando Hipófise x Ectópico

Se você caiu na Estrada 2 (ACTH elevado), você ainda tem um dilema: quem é o culpado, a hipófise ou um tumor ectópico?

Para descobrir, nós usamos o nosso teste mais genial: **O Teste de Supressão com Dexametasona em DOSE ALTA (8 mg)**.



PULO DO GATO

Diferente da dose de 1 mg (que não fez cócegas em ninguém), 8 mg de dexametasona é capaz de assustar um tumor de hipófise. A hipófise ainda guarda resquícios de decência e receptores de feedback. Quando percebe essa dose absurda, o tumor hipofisário sofre um feedback negativo e reduz a secreção de ACTH (logo, o cortisol cai). Por outro lado, o câncer de pulmão ectópico é um rebelde sem causa. Ele não tem receptores de regulação e está nem aí para a dexametasona. O cortisol dele se mantém alto.

Existem duas variantes principais:

Teste overnight (8 mg): Administração de 8 mg de dexametasona às 23h, com coleta de cortisol sérico às 8h da manhã seguinte.

Teste clássico de 2 dias: Administração de 2 mg de dexametasona a cada 6 horas por 48 horas (total de 8 mg/dia), com coleta de cortisol urinário de 24h ou cortisol sérico antes e após o teste.

Interpretação:

Supressão de cortisol $\geq 50-55\%$ em relação ao basal sugere **doença de Cushing** (origem hipofisária).

Ausência de supressão ($< 50\%$) sugere **síndrome de ACTH ectópico**.

SUPRESSÃO COM DEXA DOSE ALTA (8MG)

Caramba, essa dose eu respeito...



CORTISOL CAI

DOENÇA DE CUSHING

RESSONÂNCIA DE SELA TÚRCICA



Tô nem aí, ACTH neles!

CORTISOL MANTÉM ALTO

ACTH ECTÓTICO

TC DE TÓRAX + ABDOME

Existem outros testes menos cobrados com a mesma lógica. Os adenomas corticotróficos hipofisários (doença de Cushing) **superexpressam receptores de CRH e receptores de vasopressina V1b (V3)**, mantendo a capacidade de responder a estímulos. Em contraste, a maioria dos tumores ectópicos secretores de ACTH **não expressa esses receptores**, permanecendo não responsivos à estimulação. Ou seja, aqui é o inverso do teste de supressão com dexametasona: se administrarmos CRH ou desmopressina no paciente com Tumor de Hipófise, os níveis de ACTH e Cortisol aumentam.

1. Teste do CRH

Protocolo: Administração de CRH intravenoso (1 µg/kg ou 100 µg) com coleta de ACTH e cortisol basal e em intervalos (15, 30, 45, 60 minutos).

Interpretação: Na doença de Cushing, ocorre **aumento de ACTH ≥35-50%** e/ou **cortisol ≥20%** em relação ao basal. Na síndrome de ACTH ectópico, os níveis permanecem inalterados.

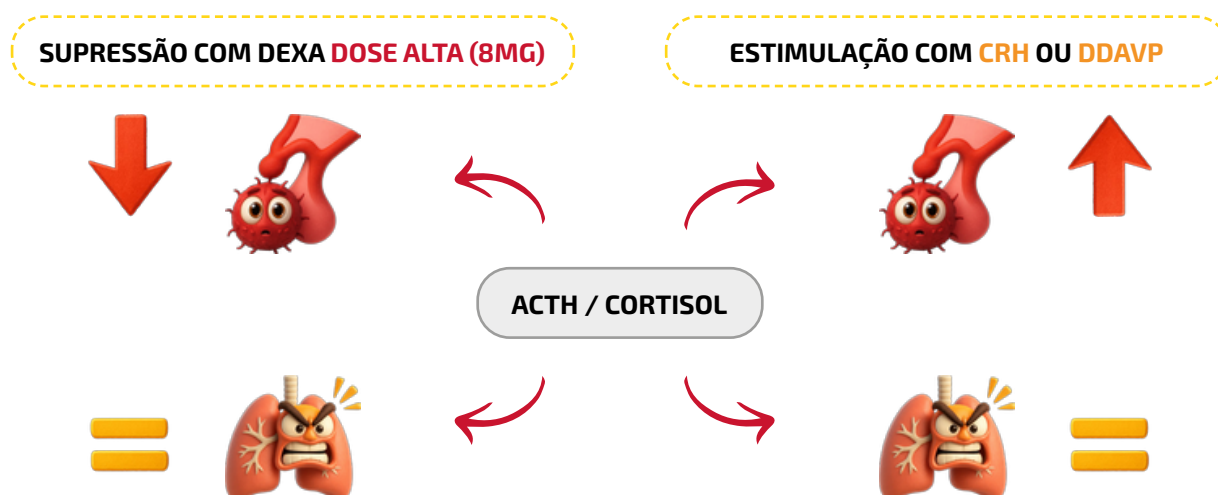
Limitações: Disponibilidade limitada, custo elevado.

2. Teste da desmopressina (DDAVP)

Protocolo: Administração de desmopressina 10 µg IV com coleta de ACTH e cortisol basal e em intervalos (15, 30, 45, 60 minutos).

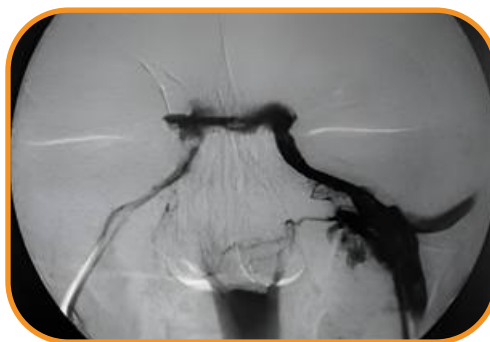
Interpretação: Na doença de Cushing, ocorre **aumento de ACTH >35-45%** e/ou **cortisol >18-20%**. Na síndrome de ACTH ectópico, tipicamente não há resposta.

Limitações: Menor especificidade, tumores neuroendócrinos podem responder.



E, se a dúvida persistir, o padrão-ouro invasivo é o **Cateterismo de Seio Petroso Inferior**. Ele drena o sangue venoso da hipófise diretamente para as veias jugulares internas. Na doença de Cushing, o adenoma corticotrófico secreta ACTH diretamente no sangue venoso hipofisário, resultando em **concentrações de ACTH significativamente mais elevadas** nos seios petrosos em comparação com o sangue periférico. Na síndrome de ACTH ectópico, a secreção de ACTH ocorre fora da hipófise, e a função hipofisária normal está suprimida pelo hipercortisolismo, resultando em gradiente central/periférico baixo ou ausente.

CATETERISMO DO SEIO PETROSO INFERIOR



GRADIENTE DE ACTH CENTRAL/PERIFÉRICO

DOENÇA DE CUSHING
ALTO

ACTH ECTÓPICO
BAIXO OU AUSENTE

Questões Estratégicas - Diferenciando a origem do ACTH



QUESTÃO UFRJ - 2020

Mulher, 38 anos, com investigação de síndrome de Cushing. Exames laboratoriais: **cortisol em urina de 24h aumentado mais de 3 vezes** e teste da dexametasona 1mg noturna sem supressão; **ACTH é alto (>15pg/mL)**; **teste do CRH e da dexametasona 2mg 6/6h por dois dias é negativo**. A hipótese diagnóstica mais provável para esta paciente é:

- A) doença de Cushing
- B) ACTH ectópico
- C) hiperplasia de adrenal
- D) carcinoma de adrenal

Comentário:

Pensa comigo: para gabaritar essa questão, basta seguir o nosso algoritmo diagnóstico passo a passo, sem pular etapas!

Análise das alternativas:

- **Passo 1 (Confirmar o hipercortisolismo):** A paciente tem cortisol urinário de 24h muito elevado e não suprimiu com dexametasona 1 mg. Diagnóstico de Síndrome de Cushing confirmado.
- **Passo 2 (Avaliar a dependência do ACTH):** O ACTH dela está alto (>15 pg/mL). Isso significa que a adrenal está apenas obedecendo a ordens superiores. Temos um

Cushing ACTH-dependente! Com isso, a culpa só pode ser da hipófise ou de um tumor ectópico.

- **Passo 3 (Diferenciar Hipófise x Ectópico):** Aqui entra a supressão com dexametasona em dose alta (2mg de 6/6h por 2 dias = 8mg/dia) e o **teste do CRH**. A questão nos diz que ambos foram NEGATIVOS. O que isso significa? Significa que o tumor **não sofreu supressão** (feedback negativo) com a dexametasona em alta dose, **nem foi estimulado pelo CRH**. Ele é completamente autônomo e "rebelde".

Análise das alternativas:

- A) DOENÇA DE CUSHING. Incorreta. A Doença de Cushing é causada por um adenoma de hipófise. A hipófise, mesmo doente, ainda guarda resquícios de regulação. Logo, o esperado seria que ela suprimisse a produção de ACTH/cortisol com a dexametasona em dose alta e que respondesse (aumentando o ACTH) ao estímulo com CRH. Como os testes foram negativos, a hipófise não é a culpada.
- B) ACTH ECTÓPICO. Correta. Tumores ectópicos secretores de ACTH (como o câncer de pulmão de pequenas células) não possuem receptores normais de regulação. Eles não "assustam" com altas doses de dexametasona (não suprimem) e não possuem receptores para o CRH (não respondem). O padrão de exames com ausência de supressão no teste de dose alta e **ausência de resposta ao CRH é a marca registrada da secreção ectópica de ACTH**.
- C) HIPERPLASIA DE ADRENAL. Incorreta. A hiperplasia primária de adrenal é uma causa ACTH-independente. O excesso de cortisol faria um forte feedback negativo, e o ACTH da paciente estaria suprimido (< 10 pg/mL ou indetectável), e não alto (> 15 pg/mL) como mostra o enunciado.
- D) CARCINOMA DE ADRENAL. Incorreta. Pela mesma lógica da alternativa anterior, o carcinoma de adrenal é uma fonte primária de cortisol. Se a adrenal produz cortisol por conta própria, a hipófise tenta frear o eixo, e o ACTH estaria obrigatoriamente suprimido.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Siga sempre o mantra do diagnóstico: ACTH alto = Cushing dependente (hipófise ou ectópico). Fez o teste com alta dose de Dexametasona (8mg) e o cortisol caiu? A hipófise obedeceu (Doença de Cushing). O cortisol continuou alto e não ligou para nada? O tumor é rebelde e está fora do eixo (ACTH Ectópico). Simples e lógico!

Gabarito: Letra B

CONDUTA

O Pilar do Tratamento

O objetivo do tratamento na Síndrome de Cushing é claro: **reduzir o cortisol tóxico circulante e arrancar o problema pela raiz**. E como a raiz costuma ser um tumor, a resposta quase sempre é **Cirúrgica**.

Doença de Cushing (Hipófise): A primeira escolha é a ressecção do tumor pituitário, quase sempre feita por via transesfenoidal (pelo nariz).

Adenoma ou Carcinoma de Adrenal: O urologista/cirurgião entra em cena para realizar a Adrenalectomia da glândula doente.

ACTH Ectópico: Tratamento oncológico direcionado à ressecção do tumor de base (ex.: lobectomia pulmonar).



DICA DE PROVA

Pacientes com Cushing têm um risco enormemente aumentado (mais de 10 vezes!) de **eventos tromboembólicos**. O hipercortisolismo crônico induz um estado de hipercoagulabilidade por ativação da cascata de coagulação (aumento de fibrinogênio, fator VIII, fator de von Willebrand) e comprometimento da fibrinólise (elevação do inibidor do ativador do plasminogênio-1). O risco de TEV persiste nos primeiros meses após a cirurgia, mesmo com normalização do cortisol, indicando que a hipercoagulabilidade não é imediatamente reversível. Portanto, quando você preparar esse paciente para a cirurgia ressectiva, a **trombopprofilaxia perioperatória** é rigorosamente recomendada pelo Consenso Delphi 2025. Deve ser realizada com Heparina de Baixo Peso Molecular (Enoxaparina 40mg/dia) ou com Rivaroxabana 10mg/dia, iniciada ao diagnóstico, suspensa antes do procedimento e retornada 24 horas após. A suspensão definitiva da trombopprofilaxia deve ser realizada apenas 3 meses após a remissão bioquímica do hipercortisolismo.

Tratamento Medicamentoso

Mas e se o paciente não tiver condições cirúrgicas, ou se o tumor for irresssecável, ou mesmo se precisarmos controlar o cortisol enquanto o paciente aguarda a cirurgia?

Para isso, lançamos mão de uma terapia farmacológica que bloqueia diretamente a fábrica de cortisol na adrenal. A principal medicação, barata e muito cobrada, é o **Cetoconazol**. Sim, o famoso antifúngico atua **bloqueando múltiplas enzimas da esteroidogênese adrenal**.

INDICAÇÃO	CONTEXTO CLÍNICO
Doença de Cushing leve sem tumor visível na RM	Primeira linha entre inibidores da esteroidogênese
Preparo pré-operatório	Controle do hipercortisolismo antes da cirurgia
Falha ou recorrência após cirurgia	Tratamento de segunda linha
Síndrome de ACTH ectópico	Eficácia menor (~44%)
Hipercortisolismo grave/emergencial	Em combinação com outros inibidores

Dose inicial: 200-400 mg/dia, divididos em 2-3 tomadas

Titulação: Aumentar gradualmente a cada 2-4 semanas, guiada pelo cortisol urinário de 24h

Dose média eficaz: 600-700 mg/dia - é frequentemente **subdosado por receio de hepatotoxicidade**, mas doses adequadas são necessárias para eficácia.

Dose máxima: 1200 mg/dia

Início de ação: Resposta em poucos dias

44,7-92,9% dos pacientes apresentam **normalização do cortisolismo urinário**, mas até 23% dos que respondem **perdem o controle bioquímico** ao longo do tempo. O efeito colateral mais temido é a **hepatotoxicidade**, que deve ser monitorizada por meio da dosagem das transaminases (suspender a droga se TGO/TGP se elevarem > 5x limite superior da normalidade).

Além do Cetoconazol, a **Cabergolina**, um agonista dopaminérgico D2, é utilizada **off-label** na doença de Cushing, com **eficácia de 34-40% na normalização do cortisol urinário livre**, sendo indicada principalmente para doença leve a moderada, especialmente quando há tumor residual visível ou em mulheres que desejam engravidar.

INDICAÇÃO	CONTEXTO CLÍNICO
Doença de Cushing leve a moderada	Especialmente com tumor residual visível na RM
Falha ou recorrência após cirurgia transesfenoidal	Tratamento de segunda linha
Mulheres que desejam engravidar	Opção preferida entre os tratamentos medicamentosos

INDICAÇÃO	CONTEXTO CLÍNICO
Síndrome de Nelson	Pode normalizar ACTH e reduzir tumor
Terapia combinada	Com inibidores da esteroidogênese ou pasireotida
Enquanto aguarda efeito da radioterapia	Controle temporário do hipercortisolismo

Dose inicial: 0,5-1,0 mg/semana, divididos em 2-3 tomadas

Titulação: Aumentar gradualmente a cada 2-4 semanas, guiada pelo cortisol urinário de 24h

Dose mediana eficaz: 2-3,5 mg/semana

Dose máxima: Até 7 mg/semana (doses mais altas podem ser necessárias para eficácia)

Início de ação: Mais lento que os inibidores da esteroidogênese

A taxa de resposta aqui é mais discreta que a do Cetoconazol: até 36% dos pacientes normalizam o cortisol urinário, sendo que até 40% deles evoluem com escape bioquímico.

Por fim, temos uma nova droga que tem ganhado espaço no tratamento medicamentoso da doença de Cushing: a **Pasireotida**. Ela é um análogo da somatostatina com afinidade maior por subtipos de receptores altamente expressos nos adenomas corticotróficos (SST5), inibindo a secreção de ACTH e a proliferação celular nesses tumores. Ela é aprovada para o tratamento de pacientes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia hipofisária não é uma opção ou não foi curativa.

INDICAÇÃO	CONTEXTO CLÍNICO
Doença de Cushing persistente/recorrente	Após falha ou impossibilidade de cirurgia transesfenoidal
Preparo pré-operatório	Controle do hipercortisolismo antes da cirurgia
Síndrome de Nelson	Supressão de ACTH após adrenalectomia bilateral
Enquanto aguarda efeito da radioterapia	Controle temporário do hipercortisolismo
Terapia combinada	Com cabergolina e/ou cetoconazol

Dose inicial: 0,6 mg ou 0,9 mg por via subcutânea, duas vezes ao dia

Faixa de dose: 0,3 mg a 0,9 mg duas vezes ao dia, titulada conforme resposta e tolerabilidade

Insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B): Dose inicial de 0,3 mg duas vezes ao dia, máximo de 0,6 mg duas vezes ao dia. Evitar usar no **Child-Pugh C**.



SAIBA MAIS: A TEMIDA SÍNDROME DE NELSON

A síndrome de Nelson (atualmente também denominada “progressão tumoral corticotrófica após adrenalectomia bilateral” ou CTP-BADX) ocorre devido à **perda do feedback negativo do cortisol** sobre a hipófise após a remoção das adrenais. Sem a supressão pelo cortisol, o adenoma corticotrófico preexistente pode crescer de forma acelerada e secretar quantidades excessivas de ACTH. O consenso europeu de 2021 define a síndrome como **progressão radiológica ou detecção de novo tumor hipofisário** em RM de cortes finos após adrenalectomia bilateral. O principal preditor para o seu desenvolvimento é **ACTH elevado no 1º ano pós-adrenalectomia**.

A apresentação clássica descrita inclui:

1. **Hiperpigmentação cutânea e de mucosas** — devido ao excesso de ACTH e seus precursores (POMC), que estimulam receptores de melanocortina
2. **Níveis extremamente elevados de ACTH** — frequentemente >500 pg/mL (>110 pmol/L)
3. **Tumor hipofisário em expansão** — frequentemente com extensão extrasselar, levando a cefaleia, defeitos do campo visual, paralisia de nervos cranianos ou apoplexia hipofisária.

A abordagem envolve a cirurgia transfenoidal (primeira linha), radioterapia/radiocirurgia estereotáxica (segunda linha) ou terapia medicamentosa (cabergolina ou pasireotida).

Questões Estratégicas - O desafio do Hiper cortisolismo Fisiológico (Pseudo-Cushing)



QUESTÃO UFPA - 2025

Mulher de **30 anos**, com diagnóstico de **obesidade** grau 3, **hipertensão arterial sistêmica** e **diabetes mellitus tipo 2**, apresenta ao exame físico: **estrias violáceas em tronco com 1 cm** de largura, **fácies em “lua cheia”** e **pletora facial**. Nega uso de corticosteroides de qualquer tipo no último ano. Em investigação laboratorial apresenta os seguintes resultados:

- **cortisol livre em urina de 24 horas (amostra 01): 120 microg/24h** (valor de referência: 3,0 a 43,0 microg/24h).

- cortisol livre em urina de 24 horas (amostra 02): 30 microg/24h (valor de referência: 3,0 a 43,0 microg/24h).
- cortisol salivar à meia-noite: 80 ng/dL (valor de referência: < 100 ng/dL).
- cortisol sérico matinal após administração de 2,0 mg de dexametasona via oral à meia-noite: 1,0 microg/dL (valor de referência: < 1,8 microg/dL).
- ACTH sérico matinal: 15 pg/mL (valor de referência: 7 a 63 pg/mL).

Com base no quadro clínico descrito e nos exames complementares, o diagnóstico da paciente é

- A) síndrome de pseudoCushing.
- B) doença de Cushing.
- C) tumor ectópico produtor de ACTH.
- D) adenoma adrenal funcionante.
- E) hiperplasia adrenal congênita forma não clássica.

Comentário:

Pensa comigo: se você olhar apenas para a clínica dessa paciente, o seu cérebro vai gritar "Síndrome de Cushing!". Ela tem um quadro clássico com obesidade grave, hipertensão, diabetes, fâcies em lua cheia e estrias violáceas. Como ela negou uso de corticoide exógeno, o nosso próximo passo algorítmico, obrigatoriamente, é provar o hipercortisolismo endógeno com testes de rastreio (o nosso famoso Passo 1).

É aqui que a banca testa se você sabe ler exames. Para confirmar a síndrome de Cushing, nós precisamos de pelo menos dois testes de primeira linha inequivocamente alterados. Vamos analisar os exames da paciente:

1. **Cortisol livre na urina de 24h:** Uma amostra veio alta (120) e a outra veio normal (30). Ou seja, resultado discordante.
2. **Cortisol salivar à meia-noite:** Veio 80 ng/dL (normal é < 100). Ou seja, o ritmo circadiano dela está preservado! Ela consegue baixar o cortisol à noite.
3. **Teste de supressão com dexametasona:** O cortisol dela caiu para 1,0 mcg/dL (suprimiu lindamente para < 1,8). Ou seja, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal dela **guarda o feedback negativo**.

O que isso significa? Significa que essa paciente **NÃO TEM** uma verdadeira Síndrome de Cushing. Um tumor na hipófise ou na adrenal não suprimiria no teste da dexametasona dose baixa e não deixaria o cortisol salivar noturno normal.

Condições como obesidade grave, depressão profunda, alcoolismo crônico e Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) podem causar uma leve ativação fisiológica do eixo adrenal. Isso eleva levemente o cortisol urinário, gerando o que chamamos de **Hiper-**

cortisolismo Fisiológico (Não-Neoplásico), classicamente conhecido nas provas como **Síndrome de Pseudo-Cushing**. O grande segredo para diferenciar o Pseudo-Cushing do Cushing verdadeiro é que, no Pseudo-Cushing, o ritmo circadiano (cortisol salivar à meia-noite) geralmente se mantém normal e o eixo suprime com a dexametasona em dose baixa.

- A) SÍNDROME DE PSEUDOCUSHING. Correta. Como vimos, a paciente possui obesidade de grau 3, o que explica a clínica sobreposta (estrias de distensão e pletora), e os exames mostram que o eixo adrenal dela é fisiologicamente normal (responde à supressão com dexametasona e atinge o nadir noturno no cortisol salivar). A elevação esporádica do cortisol urinário é um falso-positivo gerado pelo próprio estresse metabólico da obesidade severa.
- B) DOENÇA DE CUSHING. Incorreta. A Doença de Cushing é causada por um adenoma de hipófise. Nesse caso, o cortisol não suprimiria após o teste com dexametasona em dose baixa, e o cortisol noturno (salivar) viria bastante elevado, pois o ritmo circadiano estaria perdido.
- C) TUMOR ECTÓPICO PRODUTOR DE ACTH. Incorreta. Tumores ectópicos são extremamente agressivos, não respeitam o ritmo circadiano (salivar noturno alto) e não suprimem com nenhuma dose de dexametasona. Além disso, o ACTH viria altíssimo, e não em 15 pg/mL (normal).
- D) ADENOMA ADRENAL FUNCIONANTE. Incorreta. Num adenoma adrenal, o eixo não suprime com dexametasona e, devido à produção autônoma de cortisol, o ACTH da paciente viria totalmente suprimido (< 10 pg/mL), o que não ocorreu.
- E) HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA FORMA NÃO CLÁSSICA. Incorreta. A HAC cursa com sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, virilização) e elevação da 17-OH-progesterona devido ao bloqueio enzimático. Ela não causa esse padrão de exames focados no eixo do cortisol.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Nunca passe o carro na frente dos bois! Por mais cushingoide que o paciente pareça, você não pode fechar o diagnóstico sem os exames bioquímicos baterem. Se o cortisol salivar está normal e a dexametasona fez o cortisol cair para menos de 1,8, confie na fisiologia: o eixo da paciente está intacto. Culpe a obesidade (Pseudo-Cushing) e encerre a investigação de tumor!

Gabarito: Letra A

REVISÃO FINAL

Nesta aula, desvendamos o mistério da **Síndrome de Cushing**. Vimos que o excesso de cortisol destrói a homeostase (obesidade central, miopatia, osteoporose, estrias violáceas, HAS e hipocalcemia). Na investigação, o primeiro passo é sempre **afastar o uso iatrogênico de corticoides**. Para as causas endógenas, nunca pedimos ACTH de cara. Primeiro **confirmamos a doença** com o trio de ouro: cortisol salivar à meia-noite, cortisol livre urinário de 24h ou teste de dexametasona com 1 mg. Confirmou? Aí sim **dosamos o ACTH**. Se suprimido, a culpa é da adrenal (ACTH-independente). Se alto, a culpa é da hipófise ou de um tumor ectópico, e usamos o **teste de dexametasona com dose alta** (8 mg) para ver se o eixo suprime (hipófise) ou se mostra totalmente rebelde (ectópico). O tratamento busca sempre a **ressecção cirúrgica do tumor culpado**, usando medicamentos como o cetocozol para bloquear a adrenal quando necessário.

Resumo em 1 minuto

Síndrome vs Doença: Síndrome é qualquer hipercortisolismo. Doença é exclusividade do adenoma hipofisário produtor de ACTH.

Clínica Clássica: Fácies em lua cheia, giba, obesidade central, estrias violáceas >1cm, fraqueza proximal, hipertensão arterial, hiperglicemia e hipocalcemia.

Passo 1 (Triagem/Diagnóstico): Cortisol salivar meia-noite, urina 24h ou teste da Dexametasona 1 mg.

Passo 2 (Origem): ACTH. Se baixo = Adrenal (Pedir TC abdome). Se alto = Hipófise ou Ectópico.

Passo 3 (Diferenciação do ACTH alto): Dexametasona 8 mg. Se o cortisol cair = Hipófise (pedir RM de sela). Se continuar alto = Ectópico (procurar câncer).

Tratamento: Cirurgia da causa base (transesfenoidal, adrenalectomia). Clínico: Cetozol (atenção ao fígado).

Agora que você viveu a metodologia **MED-Review...**

O Extensive **MED-REVIEW** está com inscrições abertas e, se você chegou até aqui, já sabe:

O momento certo para entrar é agora.

imagine ter esse nível de clareza, didática e estratégia em TODA a Medicina?

No Extensive você encontra:

- ✓ **Aulas curtas, ilustradas e narrativas** que fazem até os temas mais complexos parecerem simples.
- ✓ **Qbank** com milhares de questões comentadas alternativa por alternativa.
- ✓ **Flashcards** com repetição espaçada e memória visual, do jeito que o cérebro realmente aprende.
- ✓ **Simulados mensais** para você treinar como prova.
- ✓ **Didática ABSURDA** que acelera sua aprendizagem de verdade.

Acesse agora e descubra por que quem estuda com a **MED-REVIEW** aprende mais, lembra mais e aprova mais.



Siga-nos



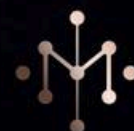
@GrupoMEDReview



@GrupoMED-Review



@GrupoMEDReview



MED-REVIEW

