

Obesidade e hipercortisolismo: armadilhas no diagnóstico

Obesity and hypercortisolism: pitfalls in the diagnosis

Ana Beatriz W. Tavares, Vicente L. da Silva Júnior, Ana Lúcia O. Tabet*

Resumo

A síndrome de Cushing é relativamente rara na população geral, porém, apresenta uma prevalência maior em certos grupos populacionais, como hipertensos, diabéticos e obesos. Embora os testes diagnósticos sejam bem estabelecidos para a população geral, eles podem apresentar resultados falso positivos nos pacientes obesos, devido a particularidades encontradas nesta entidade clínica, como hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações na concentração da globulina ligadora de glicocorticoides, e aumento do *clearance* periférico do cortisol devido à expressão de receptores de glicocorticoides e a alteração da atividade enzimática da 11-beta-hidroxisteroide-desidrogenase, enzima cujas isoformas promovem a interconversão entre a forma ativa – cortisol – e a inativa – cortisona. O cortisol sérico após supressão noturna com 1 miligrama de dexametasona, o cortisol livre urinário e o cortisol salivar noturno são exames usados com frequência na investigação de síndrome de Cushing, inclusive na população obesa. O cortisol livre urinário pode apresentar resultados falso positivos nos obesos, devendo-se ter cautela com a sua interpretação. Por outro lado, a dosagem do cortisol após supressão noturna com 2 miligramas de dexametasona vem sendo apontada por alguns autores como sendo de melhor acurácia em indivíduos obesos, fornecendo menor taxa de resultados falso positivos. O teste de Liddle 1 (dexametasona 0,5 miligrama de 6 em 6 horas por 48 horas) também pode ser utilizado na investigação de síndrome de Cushing em obesos, com menor incidência de falso positivos. Para a confirmação de síndrome de Cushing, é necessária a positividade de dois testes diagnósticos diferentes. O correto diagnóstico da síndrome de Cushing deve ser feito o quanto antes a partir da suspeita clínica, pois pode ser subdiagnosticado na população obesa. O tratamento da síndrome de Cushing melhora a qualidade de vida, reduz o peso corporal e a mortalidade cardiovascular.

Descritores: Obesidade; Sistema hipófise-suprarrenal; Síndrome de Cushing.

Abstract

Cushing's syndrome is a rare entity in the general population, but has a higher prevalence in certain population groups, such as hypertensive, diabetic and obese subjects. Although diagnostic tests are well-established in the general population, they can present false-positive results in the obese population, due to features such as hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, changes in the concentration of cortisol binding globulin, and increased glucocorticoid peripheral clearance of cortisol, caused by changes in the expression of glucocorticoid receptor and in the enzymatic activity of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, whose isoforms promote interconversion between active form – cortisol – and inactive – cortisone. Serum cortisol after overnight suppression with 1 milligram of dexamethasone, urinary free cortisol and salivary cortisol at midnight are frequently used in the Cushing's syndrome investigation, including the obese population. The urinary free cortisol can present false-positive results in obese subjects, and we should be cautious in its interpretation. On the other hand, serum cortisol after overnight suppression with 2 milligrams of dexamethasone is being considered by some authors as a more accurate method in obese patients, with lower false-positive results. The Liddle 1 test (0,5 milligram dexamethasone every 6 hours during 48 hours) can also be used to investigate Cushing's syndrome in this population, with lower incidence of false-positive results. It is necessary to have two different positive diagnostic tests to confirm Cushing's syndrome. The correct diagnosis of Cushing's syndrome has to be done as soon as possible from the clinical suspicion, because it can be subdiagnosed in the obese population. Treatment of Cushing's syndrome improves quality of life, reduces body weight and cardiovascular mortality.

Keywords: Obesity; Pituitary-adrenal system; Cushing syndrome.

Introdução

A partir de semelhanças clínicas, metabólicas e cardiovasculares entre hipercortisolismo e a obesidade com predomínio abdominal, sugeriu-se um papel importante dos glicocorticoides nesse fenótipo de obesidade. Algumas anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e do metabolismo periférico do cortisol têm sido descritas em indivíduos obesos ou em portadores de síndrome metabólica.¹ O excesso de tecido adiposo, particularmente visceral, está associado à resistência insulínica, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios, ou seja, à síndrome metabólica,² que se assemelha em muito às manifestações da síndrome de Cushing (SC).

A obesidade é considerada um estado de pseudo-Cushing, pela presença de fenótipo clínico similar ao da SC verdadeira, associado a alguma evidência de hipercortisolismo.³ É importante excluir o hipercortisolismo que pode acontecer na obesidade da SC que pode estar presente em obesos, agravando ainda mais as comorbidades da obesidade.

Vários estudos demonstraram prevalências entre 1 a 5% de síndrome de Cushing em indivíduos com diabetes *mellitus* descontrolado e/ou hipertensão arterial sistêmica. No entanto, existem poucos estudos sobre a prevalência da SC ou testes de rastreamento em indivíduos com sobrepeso e obesos.⁴

O diagnóstico precoce da SC é importante, pois a taxa de mortalidade padronizada sofre aumento de 3,8 a 5 vezes na presença de hipercortisolismo persistente moderado. Os marcadores de risco cardiovascular permanecem elevados por até 5 anos após o tratamento cirúrgico da SC, e a qualidade de vida ajustada pode permanecer abaixo do padrão por até 15 anos.⁵

Nesse artigo, discutiremos a fisiopatologia do hipercortisolismo na obesidade, e como deve ser feita essa avaliação clínico-laboratorial, no intuito de excluir a presença de SC associada à obesidade.

Fisiopatologia do hipercortisolismo na obesidade

Existem diversas evidências na literatura sobre a hiperativação do eixo HHA em indivíduos

obesos, principalmente naqueles com distribuição central de gordura.^{6,7} Fisiologicamente, observa-se uma resposta aumentada do cortisol ao estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e à alimentação. Há também uma maior frequência de liberação de pulsos de ACTH, com menor amplitude de pulso, mas com níveis basais de ACTH normais.⁶

Apesar da hiperatividade do eixo HHA na obesidade, a maior parte dos estudos sugere que as concentrações de cortisol estejam normais, em decorrência do aumento da metabolização periférica do cortisol. Esses achados são compatíveis com a quantidade aumentada de compostos urinários oriundos da metabolização do cortisol, bem como o aumento da atividade de enzimas envolvidas na metabolização, como a 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD) tipo 2.¹ Essa enzima é responsável pela conversão de cortisol (forma ativa) em cortisona (forma inativa). Uma forma de se avaliar o *clearance* metabólico do cortisol é através da dosagem de cortisol livre urinário (CLU), que pode estar normal ou levemente aumentado, mas raramente maior que quatro vezes o valor de referência.⁶ O ritmo circadiano do cortisol é mantido em obesos.⁶

O *clearance* metabólico do cortisol apresenta forte correlação com a quantidade de gordura abdominal, ou seja, quanto maior a quantidade de gordura visceral, maior o *clearance* metabólico de cortisol, resultando em redução dos seus níveis plasmáticos e maior estímulo do eixo HHA.⁸ Outras alterações que favorecem a metabolização do cortisol em obesos é a diminuição da globulina ligadora de corticoides (CBG) e a alta densidade de receptores de glicocorticoides periféricos (presente nos adipócitos viscerais)⁶ – quadro 1.

Tais mecanismos de aumento da produção de cortisol por hiperativação do eixo HHA, e ao mesmo tempo aumento do seu *clearance*, aparentemente se compensam, mas na população obesa pode ocorrer um hipercortisolismo bioquímico, além do hipercortisolismo funcional.³

No hipercortisolismo associado à obesidade, existe uma distribuição predominantemente abdominal de gordura, especialmente em condições que cursam com síndrome metabólica, cujas características se assemelham às manifestações da SC.^{1,6} Ocorre um aumento da atividade gli-

cocorticoide na gordura abdominal pela maior atividade local da 11-beta-HSD tipo 1, que reativa o cortisol a partir do composto inativo cortisona, acarretando maior geração de glicocorticoide local (independentemente dos níveis sistêmicos), e conseqüentemente maior ativação do seu receptor, promovendo mais obesidade e criando um ciclo vicioso.^{6,9} Já foi demonstrado que ocorre uma autorregulação positiva da atividade dessa enzima no tecido adiposo visceral e autorregulação negativa no fígado, corroborando para o desenvolvimento da obesidade, além de outros achados característicos da síndrome metabólica.^{10,11}

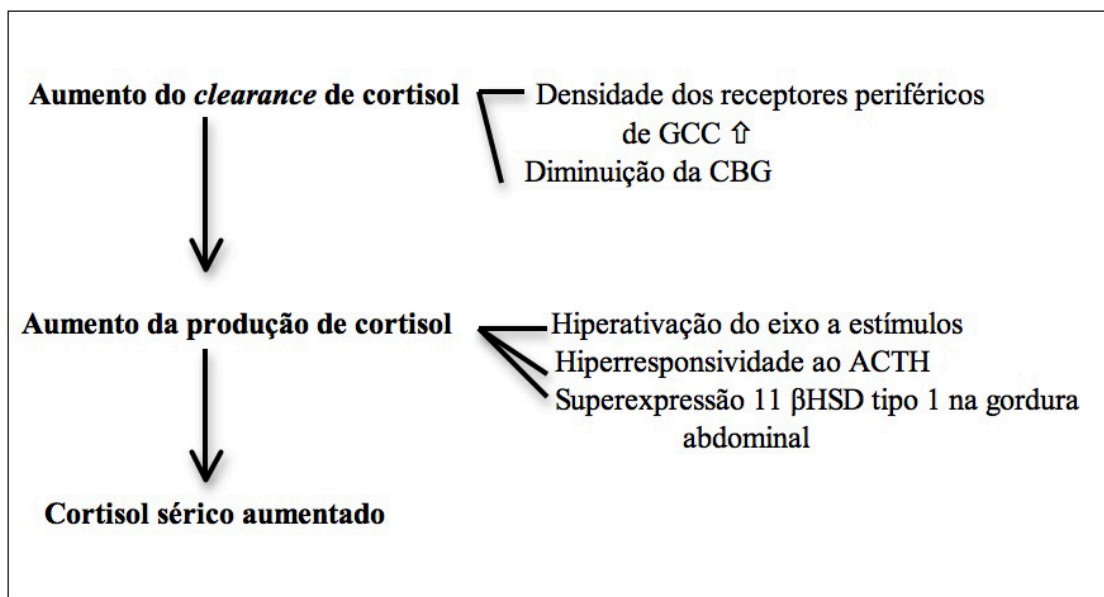
É importante ressaltar que a perda de peso normaliza os níveis de cortisol e melhora a resistência insulínica. Enquanto na síndrome metabólica, a perda de peso reverte o hipercortisolismo e as alterações fenotípicas, tais melhorias só acontecem na SC quando o tumor é removido.¹² Estudos experimentais com inibidores da 11-beta-HSD tipo 1 confirmam o papel dessa enzima na patogênese da síndrome metabólica e pode ser uma nova terapia em pacientes com síndrome metabólica e obesidade.¹²

Suspeição clínica

Embora a síndrome de Cushing seja inconfundível quando acompanhada do quadro clínico clássico, seu espectro de apresentação é amplo, sendo importante que métodos de rastreamento confiáveis sejam empregados, principalmente quando temos uma probabilidade pré-teste baixa, quando o diagnóstico poderia ser menos suspeitado.⁵ Mais ainda, pode ser necessário um período de observação prolongado dos pacientes portadores de queixas sugestivas, já que no pseudo-Cushing não ocorre evolução do quadro clínico e, quando corrigido o distúrbio de base, há tendência de regressão do fenótipo.³

Poucos achados são bastante típicos da SC, havendo muita sobreposição de sinais e sintomas encontrados na população geral. Entre os achados mais específicos para SC, destacamos: estrias violáceas maiores que 1 centímetro de largura, pletora facial, fraqueza muscular proximal, equimoses na ausência de trauma e osteoporose sem causa aparente (Quadro 2). Outros achados que podem estar presentes na SC (obesidade, depressão, hipertensão arterial e diabetes) são

Quadro 1. Mecanismos envolvidos no metabolismo do cortisol na obesidade.



Alterações do cortisol na obesidade.

Fonte: Adaptado de Romanholi, et al; 2007.³

GCC – glicocorticoides; CBG – globulina ligadora do cortisol; ACTH – hormônio adreno-corticortrófico; 11-beta-HSD – 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase.

muito comuns na população geral, não sendo bons parâmetros para se suspeitar desta síndrome. Some a isto o fato de algumas condições clínicas referidas anteriormente como pseudo-Cushing (obesidade mórbida, gestação, quadros psiquiátricos, alcoolismo, resistência aos glicocorticoides, diabetes mal controlado) estarem associadas à presença de hipercortisolismo (inclusive com CLU e cortisol pós-dexametasona elevados) na ausência de SC, devido à hiperativação do eixo HHA.⁵

Testes diagnósticos padrão para SC e possíveis fatores de confundimento

Como sabemos, o cortisol é secretado de acordo com o ritmo circadiano, com pico entre as 6 e 8h e nadir entre as 23 e 24h. Apesar de indivíduos obesos e portadores de outras causas de pseudo-Cushing apresentarem níveis mais elevados de cortisol, tal ritmo encontra-se mantido.³ Desta forma, testes diagnósticos que empregam o ritmo do cortisol podem ser úteis na distinção entre pseudo-Cushing e SC, já que nesta última, a perda do ritmo circadiano de secreção do cortisol é um achado característico.³

Segundo o consenso da Endocrine Society de 2008,⁵ deve-se investigar a SC nos seguintes grupos: 1) indivíduos com achados incomuns para a idade (como hipertensão e osteoporose); 2) indivíduos com achados evolutivamente progressivos mais específicos de SC; 3) crianças com redução da velocidade de crescimento e aumento do peso; 4) indivíduos com incidentaloma adrenal compa-

tível com adenoma (Quadro 2). É contraindicada a pesquisa rotineira da SC em outros grupos populacionais.

Os testes iniciais de rastreamento da SC, que também são utilizados na população obesa, são: 1) CLU (mínimo de duas amostras), 2) cortisol salivar noturno (mínimo de duas amostras), 3) cortisol após supressão noturna com 1 miligrama de dexametasona (cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* - OST), 4) teste de Liddle 1 (cortisol após 0,5 miligrama de dexametasona de 6 em 6 horas por 48 horas), sendo este último mais indicado nos casos em que pode haver hiperativação do eixo HHA secundária aos transtornos psiquiátricos, obesidade mórbida, alcoolismo e diabetes descompensado.⁵ Recomenda-se a suspensão do uso de álcool por no mínimo duas semanas antes do teste.

O cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* pode apresentar resultados falsos positivos em até 13% dos obesos. Além disto, pode apresentar até 2% de falsos negativos.³ Em um estudo em pacientes obesos, Vilar e colaboradores¹³ observaram uma supressão do cortisol sérico (maior que 1,8 µg/dl) em 80% dos indivíduos obesos e de 100% após o Liddle 1, destacando esse último como de grande valor na distinção entre obesidade e SC.^{13,14}

O cortisol salivar tem algumas vantagens, como: representar o cortisol livre (biologicamente ativo), estando em equilíbrio com o cortisol plasmático; ter estabilidade à temperatura ambiente; não requerer internação para sua realização; e ser de fácil coleta.³ Possíveis desvantagens do teste são a impossibilidade de se estocar saliva para repetição do teste na mesma amostra, e os valores

Quadro 2. Abordagem clínica inicial para a síndrome de Cushing.

Sinais e sintomas específicos de SC	Em quem investigar SC
1) Estrias violáceas > 1 cm de largura	a) Indivíduos com achados incomuns para idade (ex.: HAS e osteoporose)
2) Pletora facial	b) Indivíduos com vários achados clínicos e progressivos, principalmente aqueles mais específicos para SC
3) Fraqueza muscular proximal	c) Crianças com aumento de peso e diminuição da velocidade de crescimento
4) Fragilidade capilar (equimoses)	d) Indivíduos com incidentaloma de adrenal
5) Osteoporose sem causa aparente	

de referência que variam de acordo com o laboratório, necessitando, portanto, de validação clínica antes de serem usados. Pode fornecer resultados falsos positivos em casos de sangramento bucal (gingivite), estresse do despertar, gestantes no terceiro trimestre da gestação, em mulheres usando anticoncepcionais orais, além de outras condições como hipertensão arterial, diabetes, idade avançada e distúrbios psiquiátricos. No entanto, valores acima de 350 ng/dl (10 nmol/l) são altamente sugestivos de SC.¹⁴

Outro ponto importante a ser considerado é a possível influência que certos medicamentos e situações clínicas podem desempenhar sobre os testes de rastreio de hipercortisolismo (Quadro 3). Dentre eles, citamos o uso de anticoncepcionais orais que, ao aumentar os níveis da CBG, podem causar resultados falsos positivos (27% no estudo de Baid e colaboradores)⁴ nos testes que usam os níveis séricos do cortisol como parâmetro. Deve-se, portanto, suspender o uso desses anticoncepcionais, no mínimo seis semanas antes do teste, assim como o uso de medicamentos que podem aumentar ou reduzir o metabolismo da dexametasona.⁵

No que se refere aos métodos usados na dosagem do cortisol, é necessário mencionar que tanto o radioimunoensaio quanto o método ELISA podem apresentar reação cruzada com metabólitos do cortisol e glicocorticoides sintéticos, ao passo que a espectrofotometria de massa (LC-MS/MS) e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) são os métodos que apresentam maior acurácia.⁵

Nesse contexto, a medida do CLU, por não sofrer influências das drogas que interferem no metabolismo da dexametasona nem sobre a CBG, surge como método confiável de se diagnosticar o hipercortisolismo. No entanto, não é isento de interferências, pois pode sofrer aumento em certas situações (Quadro 3) além da superposição de valores entre SC e pseudo-Cushing, mas valores acima de 300 µg/24h geralmente estão presentes somente na SC.^{3,5} A correção pela creatinina urinária permite uma estimativa da confiabilidade da coleta. Por outro lado, o cortisol sérico sem supressão com dexametasona, embora não tenha valor como critério de diagnóstico, mostrou-se um bom parâmetro no acompanhamento do tratamento.¹⁵

Devido à presença de vários fatores que possivelmente podem interferir no teste de supressão com dexametasona, alguns especialistas advogam a dosagem dos níveis de cortisol juntamente com os níveis de dexametasona para garantir a validade do teste. No entanto, devido ao custo e disponibilidade do mesmo, este procedimento não é normalmente empregado.⁵

Ter dois resultados negativos em testes diferentes quando não se suspeita de SC cíclica geralmente é aceito como critério para se afastar esta doença, após certificar-se de que não existam condições que possam cursar com hipercortisolismo sem SC. Resultados divergentes nos testes necessitam de confirmação diagnóstica. Dois testes concordantes e positivos apontam para a presença da SC, passando-se então para os testes que indicam a etiologia da mesma.⁵

A associação do CLU com o cortisol após 1 miligrama *overnight* mostrou excelente especificidade, com apenas 0,8% dos indivíduos apresentando respostas anormais em ambos os testes.¹⁶ A especificidade combinada para ambos os testes normais quando usados o CLU, o cortisol após 1 miligrama *overnight* e o cortisol salivar, em todas as possíveis combinações de testes, variou de 84 a 90%.⁴

Em um estudo¹⁷ que investigou a prevalência de SC em uma população de 150 obesos sem outras comorbidades, observou-se 24% dos indivíduos com CLU acima do ponto de corte adotado (100 µg/24h), dos quais 9,3% apresentaram positividade no cortisol após 1 miligrama *overnight*, confirmando a SC.

Um estudo que comparou o cortisol após 1 miligrama e após 2 miligramas de dexametasona *overnight* entre 100 obesos¹⁸ mostrou 8% de falsos positivos para o cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight*, e apenas 2% de falsos positivos quando foi usada dose de 2 miligramas de dexametasona, usando o ponto de corte de 1,8 µg/dL (p = 0,001), sugerindo que uma dose maior de dexametasona oferece maior acurácia em indivíduos obesos, sendo um bom teste para investigação diagnóstica de SC nesse grupo de pacientes.

No nosso serviço – Obesidade Docente Administrativa de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Uerj –, durante a investigação de SC no paciente obeso, realizamos inicialmente, de acordo com o IMC, a dosagem de CLU (duas

Quadro 3. Drogas que interferem com a avaliação dos testes para síndrome de Cushing.

Drogas que aceleram o metabolismo da dexametasona por indução de CYP3A4, podendo causar resultados falsos negativos (falso negativo).	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona, rifampicina, etossuximida, meprobamato, aminoglutetimida, metaqualona, pioglitazona.
Outras condições de falso negativo no OST 1 mg.	IRC (ClCr < 15ml/min), hipometabolismo da dexametasona (ex.: insuficiência hepática).
Drogas que reduzem o metabolismo da dexametasona por inibição de CYP 3A4 (falso positivo).	Aprepitant/fosaprepitant, itraconazol, ritonavir, fluoxetina, diltiazem, cimetidina.
Drogas e condições que aumentam a CBG podendo elevar falsamente o valor do cortisol (falso positivo).	Gravidez, estrogênioterapia, hipertireoidismo, resistência aos glicocorticoides, mitotano.
Drogas e condições clínicas que aumentam os valores de CLU (falso positivo).	Carbamazepina, fenofibrato, digoxina (se medido por HPLC), glicocorticoides sintéticos (imunossaios), drogas que inibem a enzima 11βHSD2 (alcaçuz – ácido glicirrizínico, carbenexolona), alta ingestão hídrica (> 5 l/dia), condições que aumentam o cortisol sérico.
Condições clínicas que reduzem o CLU (falso negativo).	Insuficiência renal (ClCr < 30-60 ml/min), Cushing cíclico (fase de remissão), coleta incompleta.

Fonte: Modificado de Nieman, et al; 2008 e Castro.^{5,21}

CYP: citocromo P; OST: teste de supressão noturna com dexametasona; CBG: globulina ligadora do cortisol; CLU: cortisol livre urinário; ClCr: *clearance* de creatinina; HPLC: cromatografia líquida de alta performance; 11-beta-HSD2: 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase isoforma 2.

amostras) ou cortisol salivar noturno (duas amostras). Nos casos de pacientes superobesos (IMC \geq 50 kg/m²), pode-se realizar inicialmente o cortisol após 1 miligrama de dexta *overnight*, ao invés de CLU, visto a maior incidência de valores falsos positivos do CLU nesse grupo. Caso os testes iniciais sejam positivos, como opção, antes do Liddle 1, podemos realizar o cortisol após 2 miligramas de dexametasona, embora a literatura sobre esse assunto ainda seja escassa (Figura 1).

Outros testes diagnósticos

O teste do CRH-dexametasona consiste na administração de CRH ovino 1 µg/kg (100 µg), intravenoso, 2 horas após a última dose de dexametasona 0,5 miligrama de 6 em 6 horas por 48 horas. Valores de cortisol sérico acima de 38 nmol/l (1,4 µg/dl) obtidos no tempo de 15 minutos foram observados em 100% dos indivíduos com doença de Cushing e nenhum portador de pseudo-Cushing. No entanto, este teste, considerado inicialmente

como padrão-ouro no diagnóstico diferencial entre SC e pseudo-Cushing, foi criticado por não ter incluído indivíduos portadores de anorexia nervosa, nos quais não se mostrou tão eficaz.^{3,14}

O teste da desmopressina (DDAVP) consiste na injeção intravenosa de 10 µg de DDAVP, um análogo da vasopressina de longa duração, para dosagem de cortisol sérico e ACTH plasmático. Utilizando como critério de resposta um aumento em 20% do cortisol sérico, 84% dos pacientes com doença de Cushing apresentaram teste positivo, enquanto apenas 15% dos indivíduos obesos apresentaram positividade no mesmo teste. No entanto, apesar dos bons resultados com doença de Cushing, nenhum indivíduo portador de outras etiologias de SC apresentou resposta a este teste, que mostrou baixa sensibilidade (63% para cortisol e 69% para ACTH) no diagnóstico diferencial entre SC e obesidade.¹⁹ Ainda assim, esse teste tem sido proposto na diferenciação de SC e estados de pseudo-Cushing.

O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores (CBSPI) é considerado como um método padrão-ouro para o diagnóstico da etiologia da SC ACTH-dependente.^{20,21} Acredita-se que o hipercortisolismo dos estados de pseudo-Cushing seja resultado do aumento da secreção de CRH, estando esta mesma secreção suprimida pelo hipercortisolismo da SC. Baseado nesta teoria, Yanovsky e colaboradores²⁰ estudaram indivíduos com pseudo-Cushing, doença de Cushing, Cushing adrenal e ACTH ectópico. Todos os indivíduos apresentaram níveis de CRH indetectáveis e apenas os valores de ACTH eram mais elevados nos portadores de doença de Cushing.

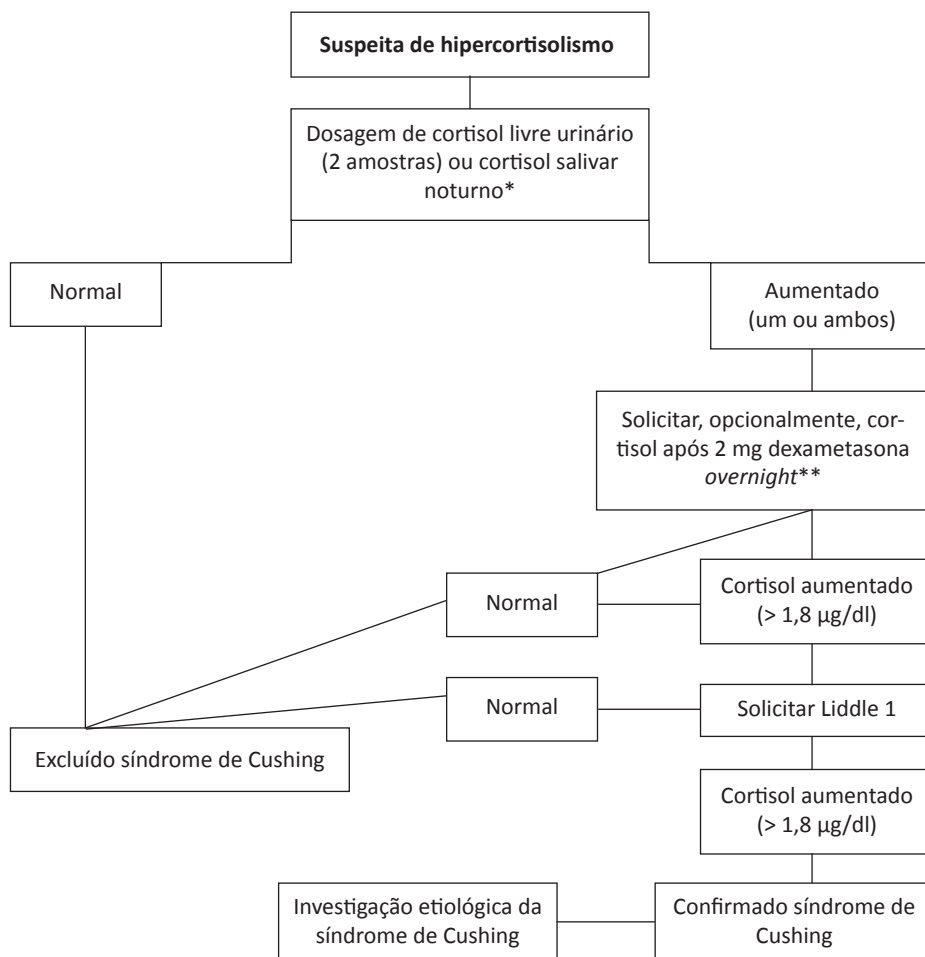
O cortisol sérico noturno pode apresentar

resultados falsos positivos nos casos de estresse, infecções graves, estados de pseudo-Cushing e insuficiência cardíaca. Seu maior inconveniente é a necessidade de internação por no mínimo 48 horas antes da coleta, para evitar resultados falsamente elevados induzidos pelo estresse da hospitalização. Sua especificidade para diferenciar SC de pseudo-Cushing variou de 20-26% e 88-100% com os pontos de corte de 1,8 µg/dl e 7,5 µg/dl, respectivamente.¹⁴

Conclusão

Estados de pseudo-Cushing, como a obesidade, são um problema a ser considerado no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

Figura 1. Algoritmo para a investigação de hipercortisolismo em obesos.



* O cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* pode ser o teste inicial, principalmente nos pacientes superobesos.

** Pode ser realizado cortisol após 2 miligramas de dexametasona *overnight* antes do Liddle 1. Caso venha alterado, faz-se Liddle 1. Esse exame também pode ser usado como primeira opção na população superobesa.

Apesar de não haver hipercortisolismo bioquímico, parece haver um hipercortisolismo funcional na obesidade de predomínio abdominal, especialmente em condições que cursam com síndrome metabólica, cujas características se assemelham às manifestações da SC.

A síndrome de Cushing, por sua vez, é pouco comum na população geral, mas apresenta maior prevalência em indivíduos portadores de doenças crônicas como diabetes, hipertensão arterial e obesidade, todas elas pandemias da modernidade. Essa síndrome continua sendo um dos maiores desafios dos clínicos, visto não haver nenhum teste que seja isoladamente fidedigno o suficiente para confirmar ou afastar seu diagnóstico, além de diferenciá-lo dos casos de pseudo-Cushing.

Embora não exista um teste específico que possa ser considerado padrão-ouro na detecção da síndrome de Cushing, existe uma associação de testes que pode contribuir para a elucidação diagnóstica. Dessa maneira, os testes mais indicados para rastreamento inicial da SC continuam sendo o CLU, o cortisol salivar noturno, o cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* e o teste de Liddle 1. Este último, por oferecer maior especificidade, deve ser considerado nos casos de dúvida diagnóstica na investigação do hipercortisolismo, ou como teste inicial nos pacientes superobesos.

Referências

1. Faria CDC, Castro RB, Longui CA. Obesidade e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). In: Mancini M, Geloneze B, Salles JEN, Lima JG, Carra M, editores. Tratado de Obesidade. São Paulo: Guanabara Koogan; 2010. p. 110-6.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
3. Romanholi DJPC, Salgado LR. Estados de pseudo-Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Nov;51(8):1303-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800016>
4. Baid SK, Rubino D, Sinaï N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's Syndrome in an overweight and obese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3857-64. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2766>
5. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
6. Lordelo RA, Mancini M, Cerato C, Halpern A. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Fev;51(1):34-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000100007>
7. Duclos M, Gatta B, Corcuff JB, Rashedi M, Pehourcq F, Roger P. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clin Endocrinol.* 2001 Oct;55(4):447-54. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01384.x>
8. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, et al. Effect of fat distribution of the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Sep;36(9):501-5.
9. Livingstone DE, Kenyon CJ, Walker BR. Mechanisms of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obese Zucker rats. *J Endocrinol.* 2000 Dec;167(3):533-9. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1670533>
10. Espíndola-Antunes D, Kater CE. Adipose tissue expression of 11 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in Cushing's Syndrome and in obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Nov;51(8):1397-403. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800027>
11. Rask E, Walker BR, Derberg SS, Livingstone DEW, Eiasson M, Johnson O, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increase adipose 11 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3330-6. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.7.3330>
12. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The pathogenic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Ago;94(8):2692-701. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0370>
13. Vilar L, Freitas MC, Canadas V. Performance of low-dose dexamethasone suppression tests in obesity and Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(suppl. 1):S493.
14. Vilar L, Freitas MC, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Nov;51(8):1207-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800000>
15. Silva Júnior VL. Uso do cetoconazol no preparo pré-operatório e no pós-operatório de dos pacientes com doença de Cushing do HUCFF-UFRJ [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2011.
16. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti

- LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's Syndrome: Assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4123-9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0596>
17. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibesicik S, Caglar E, Yetkin DO, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics (São Paulo).* 2010;65(1):9-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322010000100003>
18. Sahin M, Kebapcilar L, Taslipinar A, Azal O, Ozgurtas T, Corakci A, et al. Comparison of 1 mg and 2 mg overnight dexamethasone suppression tests for the screening of Cushing's syndrome in obese patients. *Intern Med.* 2009;48:33-9. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1234>
19. Tsagarakis S, Vasilou V, Kokkoris P, Stavropoulos G, Thalassinou N. Assessment of cortisol and ACTH responses to the desmopressin test in patients with Cushing's syndrome and simple obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Oct;51(4):473-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00830.x>
20. Yanovski JA, Nieman LK, Doppman JL, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW, et al. Plasma levels of corticotropin-releasing hormone in the inferior petrosal sinuses of healthy volunteers, patients with Cushing's syndrome, and patients with pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May;83(5):1485-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.83.5.1485>
21. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002 Feb;46(1):97-105. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000100014>

Recebido: 19/08/2013.
Revisado: 26/11/2013.
Aprovado: 04/02/2014.

Autores

Amélio F. Godoy-Matos

Serviço de Metabologia. Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ana Beatriz W. Tavares

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ana Carolina B. Bacellar

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ana Cláudia Garcia de Oliveira Duarte

Departamento de Educação Física e Motricidade Humana. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). São Carlos, SP, Brasil.

Ana Paula N. Bordallo

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ana Lúcia O. Tabet

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Beatriz D. Schaan

Departamento de Medicina Interna. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Bernard B. Barroso

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Carolina B. da Cunha

Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental. Universidade do Estado do

Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Cecília N. M. Carvalho

Departamento de Nutrição Aplicada. Instituto de Nutrição. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Clarice B. de Medeiros

Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Daniela S. Casagrande

Departamento de Medicina Interna. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Denizar Vianna Araújo

Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Diana Carla G. Lima

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Diogo G. Panazzolo

Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Eliete Bouskela

Departamento de Ciências Fisiológicas. Instituto de Biologia. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fernanda M. Gazolla

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Guilherme Fleury Fina Speretta

Departamento de Fisiologia e Patologia. Universidade Estadual Paulista (UNESP). Araraquara, SP, Brasil.

Ingrid B. F. Dias

Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BioVasc). Centro Biomédico. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Isabel R. Madeira

Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Isabela Azeredo Melca

Departamento de Psiquiatria. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ivan C. Cruz

Serviço de Metabologia. Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Juliana D'Augustin

Núcleo de Pesquisa e Assistência em Transtornos Alimentares (NAPTA). Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Lenora Maria C. S. M. Leão

Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Lúcia H. A. da Silva

Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Luciana R. Bahia

Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar

Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Lutieska F. Garroni

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Maria Alice N. Bordallo

Departamento de Medicina Interna. Faculdade de

Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Paulo F. Collett-Solberg

Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Priscila A. Maranhão

Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BioVasc). Centro Biomédico. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Rafael A. Montenegro

Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Rafael da Costa

Serviço de Metabologia. Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Richard Diego Leite

Departamento de Educação Física. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, MA, Brasil.

Roberta A. Sarmento

Departamento de Medicina Interna. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Sandra Fortes

Núcleo de Saúde Mental. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Vicente L. da Silva Júnior

Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Wallace D. Monteiro

Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU). Instituto de Educação Física e Desporto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Wellington S. Silva Júnior

Serviço de Metabologia. Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.