

***Guilherme A.F.S. Rollin
Mauro A. Czepielewski***

*Serviço de Endocrinologia,
Hospital de Clínicas de Porto
Alegre; Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia; Faculdade de
Medicina, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, RS*

RESUMO

A síndrome de Cushing representa um desafio diagnóstico, requerendo suspeita clínica apurada, conhecimento adequado da regulação hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aplicação precisa de testes funcionais que estimulam ou inibem este eixo e a indicação de exames de imagem resolutivos para as diversas etiologias investigadas. Neste artigo, discutimos a abordagem diagnóstica da síndrome de Cushing, analisando a aplicação dos diversos testes utilizados tanto para o diagnóstico síndrômico como para definição da sua etiologia. Destacamos o diagnóstico diferencial entre a doença de Cushing leve e os estados de pseudo-Cushing e entre doença de Cushing e síndrome do ACTH ectópico. Baseados nestes conceitos e conhecimentos, e em nossa experiência, propomos um modelo de abordagem para pacientes com suspeita de síndrome de Cushing, ressaltando que, em algumas situações, para um correto diagnóstico etiológico, são necessários métodos invasivos e sofisticados. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:368-380)

Descritores: Síndrome de Cushing; Doença de Cushing; Hipercortisolismo; Diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Cushing's Syndrome: Is It Possible a Standard and Simple Diagnostic Approach?

The diagnosis of Cushing's syndrome require an accurate clinical suspicion, information about hypothalamic-pituitary-adrenal axis, adequate use of functional hormonal tests and the indication of resolute image examination with the objective of determining its etiology. In this paper, we discuss the diagnostic approach of the Cushing's syndrome, the application of the hormonal tests used for the syndromic and etiologic definition, with special focus in the differential diagnosis of Cushing's Disease vs. pseudo-Cushing's states and Cushing's disease vs. ectopic ACTH syndrome. Finally, we propose a standard approach for these patients, including suggestions about the application of sophisticated and invasive methods. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:368-380)

Keywords: Cushing's syndrome; Cushing's disease; Hypercortisolism; Differential diagnosis

O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES com síndrome de Cushing (SC) tem-se constituído em importante desafio à prática endocrinológica, mesmo empregando-se os mais avançados métodos laboratoriais e/ou de imagem. Tratando-se de entidade rara (2-5 novos casos por milhão de habitantes/ano), seu diagnóstico diferencial envolve situações clínicas comuns como obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, hirsutismo, irregularidade menstrual, além da corticoterapia exógena (1,2), o que a torna um diagnóstico a ser considerado no dia a dia do consultório

*Recebido em 12/04/03
Aceito em 31/05/03*

do endocrinologista. Sua etiologia pode ser dependente ou não do ACTH, incluindo-se no primeiro grupo a doença de Cushing (DC), que é causada por um adenoma hipofisário produtor de ACTH, correspondendo a aproximadamente 70% dos casos de SC. Mais raramente, o excesso de ACTH pode também ser decorrente de síndrome do ACTH ectópico, ou seja, produção não hipofisária do ACTH, por neoplasias como o carcinoma brônquico de pequenas células, carcinóide brônquico, timoma, tumores das ilhotas de pâncreas, carcinoma medular de tireóide, entre outros; e síndrome da secreção ectópica do CRH (secreção de CRH por tumores não hipotalâmicos, especialmente tumores carcinóides). Na SC não dependente de ACTH, destacam-se os adenomas e carcinomas do córtex supra-renal produtores de glicocorticóide e, mais raramente, as hiperplasias (hiperplasia adrenal nodular pigmentada primária bilateral e hiperplasia adrenal macronodular bilateral) (2-7).

Neste artigo, revisamos os principais aspectos relacionados ao diagnóstico da SC endógena, com ênfase nas situações mais difíceis e freqüentes, apresentando a conduta e experiência do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no manejo do distúrbio, pretendendo, desta forma, contribuir para qualificação deste diagnóstico em nosso meio.

QUADRO CLÍNICO

Inicialmente, devemos salientar que, para um diagnóstico precoce da SC, é fundamental um alto índice de suspeita clínica. Muitas vezes, especialmente nos casos de DC leve e nos adenomas adrenais, os estigmas clássicos do hipercortisolismo podem não estar presentes, e o diagnóstico pode passar despercebido. Além disso, os sinais e sintomas podem ser inespecíficos no início do quadro, dificultando ainda mais a suspeita de SC. Entretanto, algumas características devem chamar a atenção sempre que presentes, principalmente em pacientes obesos e diabéticos, como fraqueza muscular proximal, atrofia cutânea, fragilidade capilar, estrias violáceas, rubicundez facial e acúmulo central de gordura, principalmente nas fossas supra-claviculares e na região cervical posterior (“giba”) (6). Por outro lado, distúrbios metabólicos graves como hipocalcemia associados a fraqueza muscular e fadiga intensa, mesmo na ausência dos sinais clássicos, devem chamar atenção para a síndrome do ACTH ectópico. É importante também considerar sempre o diagnóstico de SC nos pacientes com incidentaloma adrenal, cuja etiologia mais freqüente é o adenoma (3).

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

Diante da suspeita clínica, em um primeiro momento, deve-se estabelecer o diagnóstico da SC, ou seja, a caracterização da presença ou não do estado de hipercortisolismo. Com este objetivo, os testes preconizados fundamentam-se no conhecimento da secreção normal do cortisol. Nesta situação, classicamente, tem sido utilizados a medida do cortisol livre urinário em 24 horas e o teste de supressão com 1mg de dexametasona *overnight*. Posteriormente, para confirmar a SC, pode ser realizado o teste com baixas doses de dexametasona (2mg ao dia por dois dias). Mais recentemente, a análise do ritmo circadiano da secreção do cortisol, através de sua medida sérica à meia-noite, tem-se constituído em uma importante ferramenta no diagnóstico da SC.

AValiação Inicial: Cortisol Urinário e Teste COM 1mg DE DEXAMETASONA OVERNIGHT

A medida do cortisol livre em urina de 24 horas constitui-se em método simples de avaliação da produção do cortisol. Devemos estar atentos, porém, para os casos de coleta inadequada de urina e para a variabilidade da secreção do cortisol de um dia para o outro. Por isso, recomenda-se a dosagem concomitante da creatinina urinária e a análise de pelo menos três coletas de urina de 24 horas (8). Estes aspectos e, principalmente, o fato de necessitarmos de várias coletas de urina de 24 horas, o que causa grande transtorno para os pacientes, dificultam a utilização desta metodologia como método de triagem para a SC. Por outro lado, em algumas situações especiais, como em pacientes pediátricos, pode ser útil em caracterizar o hipercortisolismo.

Considerando-se a fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o *feedback* negativo que a administração exógena de glicocorticóide exerce inibindo a secreção de CRH e ACTH, com conseqüente redução da produção de cortisol pelas adrenais, a administração de dexametasona deve suprimir os níveis de cortisol sérico de indivíduos normais. Administra-se 1mg de dexametasona por via oral às 23 horas ou à meia-noite e dosa-se o cortisol sérico às 8 horas da manhã seguinte. Classicamente, considera-se supressão adequada a queda do cortisol sérico para valores inferiores a 5µg/dl (2,6,8,9). Nos casos em que o cortisol for superior a este valor, está indicada investigação complementar para confirmação da SC.

A sensibilidade da cortisolúria de 24 horas e do cortisol pós 1mg de dexametasona é de 95-100% e em

torno de 95-98%, respectivamente, para o diagnóstico de SC. Há relatos, no entanto, de que até 6-9% dos pacientes com a síndrome apresentam níveis normais de cortisol urinário. A especificidade, por sua vez, da cortisolúria de 24 horas é de 94-98% e do teste com 1mg de dexametasona *overnight* de 70-90% (4,5,7,9-13). A acurácia destes testes é, portanto, bastante adequada para a triagem diagnóstica. Cabe salientar, porém, que a maioria deles foi validado em estudos incluindo pacientes com manifestações clínicas típicas da SC, situação na qual a probabilidade pré-teste de encontrarmos um exame alterado é bastante elevada, o que já é indicativo de uma boa acurácia. Na prática clínica, ao contrário, estaremos diante de uma situação na qual a probabilidade maior é de que os pacientes não apresentarão SC, e idealmente, quando a mesma estiver presente, tratar-se-á de um caso de SC leve, caracterizado apenas por um ou alguns dos sinais clássicos. Assim, nos casos de doença leve ou em uma fase inicial com poucas manifestações clínicas, a validade e os valores de referência desses testes ainda não estão bem estabelecidos (4). Entre pacientes diabéticos do tipo II obesos mal controlados, Leibowitz e cols. (14) identificaram, a partir do teste com 1mg de dexametasona, 5 pacientes com SC em 104 investigados. Nenhum deles, no entanto, apresentava quadro clínico sugestivo, demonstrando a utilidade do teste nesta situação.

Mais recentemente, tem sido preconizada uma supressão maior para excluir a SC, visto que, em casos de DC leve, pode ocorrer supressão do cortisol para níveis inferiores a 5µg/dl. Alguns autores, então, têm sugerido considerar supressão adequada valores inferiores a 3µg/dl (2,3) ou até 1,8µg/dl (2,8,10). Assim, o teste exclui com segurança a presença da SC quando o cortisol atingir níveis inferiores a 1,8µg/dl, significando uma sensibilidade de 98-100%, porém com uma baixa especificidade (2,8,10). Valores entre 1,8 e 5µg/dl indicariam a necessidade de investigação complementar.

TESTE COM 2mg DE DEXAMETASONA

Este teste tem sido utilizado há muito tempo para a confirmação diagnóstica da SC nos casos em que a cortisolúria de 24 horas e o teste com 1mg *overnight* foram alterados. Tradicionalmente, a supressão normal ocorre quando o cortisol sérico ou a cortisolúria de 24 horas atingirem níveis inferiores a 5,0µg/dl e 20µg/24 horas após 2mg de dexametasona por dia por dois dias (0,5mg a cada 6 horas), respectivamente.

Este teste não é útil nos casos de SC grave, nos quais a cortisolúria se encontra acentuadamente elevada e o diagnóstico é inequívoco (8). Tem se demonstrado que o teste começou a apresentar falhas na medida em que o diagnóstico da SC foi se aperfeiçoando, e os casos mais leves, diagnosticados mais precocemente. Nota-se uma grande variabilidade na sensibilidade e especificidade relatada em vários estudos: sensibilidade de 56-69% e especificidade de 74-100%. Assim, até 15-25% dos pacientes com pseudo-Cushing não suprimem com 2mg de dexametasona e diversos pacientes com hipercortisolismo leve devido à DC apresentam supressão importante (inclusive para níveis indetectáveis) do cortisol urinário. (2,3,4,9). Ao reduzir-se o ponto de corte para níveis de cortisol sérico de 1,8µg/dl, aumenta-se consideravelmente a sensibilidade do teste (97-100%) (2,8,10). Algumas situações clínicas devem ser observadas, pois podem apresentar um resultado falso positivo (não supressão): doença psiquiátrica, alcoolismo, estresse, aumento da concentração da globulina ligadora dos corticosteróides (gestação, uso de estrógeno), resistência aos glicocorticóides, redução da absorção de dexametasona, uso de drogas como fenobarbital e fenitoína (3,8). Os falsos negativos podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal crônica e hipotireoidismo (3,8). Devemos lembrar que estas situações podem também se constituir em fatores interferentes no teste de 1mg de dexametasona.

Em nossos pacientes, por exemplo, a não supressão clássica com 2mg de dexametasona ocorreu em 42 de 55 pacientes com DC, significando que 23,6% dos pacientes com DC suprimiram os níveis de cortisol após 2mg de dexametasona. Este índice de supressão tende a aumentar, na medida que os pacientes com DC leve estão sendo diagnosticados mais precocemente.

RITMO CIRCADIANO DA SECREÇÃO DO CORTISOL

Considerando-se que o indivíduo normal apresenta um ritmo circadiano de secreção do cortisol, com seu nadir ocorrendo durante a noite pouco antes e durante o sono, e que esta característica é perdida na SC, a dosagem do cortisol à meia-noite representa uma importante ferramenta diagnóstica. Ou seja, os pacientes com SC não apresentam níveis baixos de cortisol perto da meia-noite. A dificuldade prática para o emprego em larga escala deste teste diagnóstico é a necessidade de internação hospitalar, já que seu uso não foi estudado adequadamente em pacientes ambulatoriais.

Em pacientes internados, Newell-Price e cols. (15) demonstraram que níveis de cortisol à meia-noite acima de 1,8µg/dl representavam uma sensibilidade de 100% para o diagnóstico de SC quando coletado com paciente dormindo. Ou seja, nenhum paciente com SC apresentou cortisol à meia-noite inferior a 1,8µg/dl nessa situação. Por outro lado, quando Papanicolaou e cols. (16) avaliaram o papel do cortisol à meia-noite no diagnóstico diferencial da SC e estados de pseudo-Cushing, constataram que níveis de cortisol acima de 7,5µg/dl representavam uma especificidade de 100% e sensibilidade de 96%. Nenhum paciente com pseudo-Cushing apresentou cortisol superior a 7,5µg/dl. Nesse estudo, a coleta era realizada com paciente em repouso, mas acordado.

Mais recentemente, Gorges e cols. (17), ao avaliarem pacientes com SC e pacientes em que este diagnóstico tinha sido excluído, encontraram uma sensibilidade de 100% para cortisol acima de 5,07µg/dl e especificidade de 100% para cortisol acima de 13,48µg/dl. Como observado, os critérios diagnósticos empregados são diferentes, impossibilitando um consenso relativo ao melhor ponto de corte para a acurácia do teste. De um modo geral, podemos afirmar que níveis de cortisol muito baixos excluem SC, e níveis mais elevados, especialmente acima de 7,5-10µg/dl, são fortes indicativos deste diagnóstico.

Em nossa casuística, o ritmo circadiano foi avaliado em 47 pacientes com DC, 15 com SC de origem adrenal e 2 com síndrome do ACTH ectópico. O valor mais baixo do cortisol à meia-noite foi de 9,4µg/dl em um paciente com DC. Nos outros 46 pacientes com DC e nos casos de SC de origem adrenal e ACTH ectópico, o cortisol foi superior a 10µg/dl.

É importante destacar a grande variabilidade da sensibilidade e especificidade dos testes clássicos (cortisol urinário basal e testes com 1 e 2mg de dexametasona) encontrada na literatura, como está demonstrado na tabela 1. Isto se justifica, pois os estudos clássicos iniciais foram baseados na análise de pacientes com SC com hipercortisolismo mais severo. À medida em que os casos de hipercortisolismo leve foram sendo diagnosticados, os valores de sensibilidade e especificidade foram se alterando e a acurácia dos testes piorando. Por isso, alguns critérios dos testes clássicos foram reavaliados e novos testes surgiram para facilitar a identificação dos casos de DC leve com cortisolúrias normais ou discretamente elevadas que apresentavam supressão normal no teste com 2mg de dexametasona, situação na qual poderíamos supor que o hipercortisolismo estivesse, inclusive, ausente.

Desta forma, sugerimos que a triagem de SC em pacientes suspeitos deva ser realizada pelo cortisol pós

1mg de dexametasona, em pacientes sem fatores interferentes conhecidos (ACO, reposição hormonal, uso de anticonvulsivantes, depressão etc.). Se o paciente apresentar supressão para valores menores que 1,8µg/dl, a SC está excluída. Se o cortisol situar-se entre 1,8µg/dl e 5µg/dl, a SC deverá ser definitivamente excluída através da dosagem do cortisol livre urinário em 24 horas e, posteriormente, dosagem do cortisol à meia-noite, ainda em nível ambulatorial, se possível. Nos casos de cortisol acima de 5,0µg/dl, especialmente com cortisolúrias de 24 horas discretamente elevadas, avaliação complementar para confirmar a SC é obrigatória. Em pacientes com quadro clínico exuberante, podemos realizar apenas a coleta de cortisolúrias de 24 horas, cujos valores maiores do que 300µg confirmam a SC. O teste com 2mg de dexametasona pode ser dispensado na grande maioria dos pacientes, podendo ser útil apenas em pacientes com DC leve, nos quais observamos cortisol à meia-noite elevado, e eventualmente valores normais ou pouco elevados de cortisolúria de 24 horas. Nesta situação, a presença de supressão pode ser sugestiva da DC, sugerindo a utilidade do teste para o diagnóstico etiológico da síndrome.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Após a confirmação da SC, devemos estabelecer sua etiologia no sentido de instituir o tratamento adequa-

Tabela 1: Sensibilidade e Especificidade dos testes utilizados no HCPA.

	Critério	Sensibilidade	Especificidade
Cortisolúria 24h ^a	elevada	95-100%	94-98%
Cortisol pós			
1mg dexta ^a	> 5,0µg/dl	95-98%	70-90%
	> 1,8µg/dl	98-100%	< 70%
Teste 2mg dexta ^a	> 5,0µg/dl	56-69%	74-100%
	(> 20µg/24h)	97-100%	< 60%
Cortisol à			
meia-noite ^a	> 1,8µg/dl	96%	100%
	> 7,5µg/dl	98%	89%
ACTH pós-DDAVP ^b	* > 35-50%	77-87%	64-73%
	** > 30pg/dl	90%	96,7%
Teste 8mg dexta ^b	supressão > 50%	65-100%	60-100%
	supressão > 90%	69%	100%

^a para diagnóstico de síndrome de Cushing

^b para diagnóstico de doença de Cushing

* para diagnóstico de doença de Cushing em relação ao ACTH ectópico

** para diagnóstico de doença de Cushing em relação a estados de pseudo-Cushing dexta: dexametasona.

do. Neste sentido, inicialmente necessitamos diferenciar os casos de SC dependentes e independentes do ACTH. Num período anterior à disponibilidade da dosagem do ACTH, o teste com altas doses de dexametasona (8mg/dia), através da não supressão do cortisol, era utilizado para este fim. Porém, o resultado poderia diferenciar a SC de origem adrenal da DC, não diferenciando da síndrome do ACTH ectópico. Atualmente, com a disponibilidade da dosagem do ACTH, tornou-se mais simples a diferenciação da SC dependente e independente do ACTH.

Existem algumas características clínicas que podem fornecer pistas a respeito do diagnóstico etiológico da SC. Os pacientes com adenoma adrenal não apresentam manifestações androgênicas como hirsutismo e acne, já que o hipercortisolismo crônico inibe a secreção de ACTH com conseqüente redução da secreção dos andrógenos adrenais, pois o adenoma costuma ser produtor exclusivo de glicocorticóides. Nos casos de carcinoma adrenal, por outro lado, é comum a produção concomitante de andrógenos adrenais, resultando em níveis acentuadamente elevados de andrógenos e, geralmente, quadro de virilização. Nos casos de SC dependente de ACTH, pode ocorrer aumento moderado dos andrógenos adrenais e sinais de hirsutismo e acne. A medida do SDHEA pode auxiliar no diagnóstico, pois, nos casos de adenoma adrenal, o mesmo se apresenta suprimido (níveis até mesmo indetectáveis), representando a supressão do restante da glândula decorrente do ACTH baixo. No carcinoma adrenal, o SDHEA costuma estar muito elevado, pois o tumor também produz andrógenos. E nos casos de SC dependente do ACTH, o SDHEA se apresenta normal ou elevado. O ACTH elevado também é responsável pela hiperpigmentação cutânea e de mucosas, que não está presente quando se trata de SC de origem adrenal. Pacientes com hipocalcemia severa, emagrecimento e evolução rápida do hipercortisolismo, muitas vezes sem o seu quadro "clássico", geralmente apresentam síndrome da secreção ectópica do ACTH. Na maioria das vezes, porém, é difícil a diferenciação clínica entre DC e secreção ectópica do ACTH, especialmente nos casos de carcinóide brônquico (2,6).

DOSAGEM DO ACTH

A dosagem do ACTH consegue separar com grande acurácia os casos de SC de origem adrenal (ACTH independente) daqueles dependentes de ACTH. No primeiro grupo, o ACTH encontra-se suprimido (geralmente inferior a 10pg/ml) e representa os

casos de adenoma, carcinoma e as hiperplasias (macro e micronodular) das adrenais. No segundo grupo, estão a DC e as síndromes de secreção ectópica de ACTH e CRH. Na DC, o ACTH pode se apresentar normal ou elevado, e na síndrome do ACTH ectópico, o ACTH geralmente está mais elevado. Porém, existe um grupo de pacientes com DC que apresentam grande elevação do ACTH e não podem ser diferenciados dos casos de ACTH ectópico através da simples dosagem do ACTH em condições basais. Em nossa experiência, com ACTH dosado por quimioluminescência (Immulite; Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), observamos valores de ACTH de 18 a 168pg/ml em pacientes com DC, e sempre valores indetectáveis (inferior a 10pg/ml) em pacientes com SC de causa adrenal (figura 1). Devemos atentar, ainda, para o fato dos ensaios imunorradiométricos mais modernos, que apresentam alta sensibilidade e baixo limite de detecção, não reconhecerem algumas variantes do ACTH produzidas por fontes ectópicas e subestimar os níveis de ACTH nestes casos. Curiosamente, nestas situações, os radioimunoensaios menos específicos são mais efetivos na medida destas formas circulantes de peptídeos *ACTH-like* (8). Como limitações relacionadas ao emprego da medida do ACTH, destacam-se algumas dificuldades técnicas decorrentes de sua instabilidade no plasma e sensibilidade ao calor. Por isso, recomenda-se, para sua coleta adequada, o uso de seringas e tubos plásticos, mantendo os tubos em gelo e imediata centrifugação em centrifugas refrigeradas.

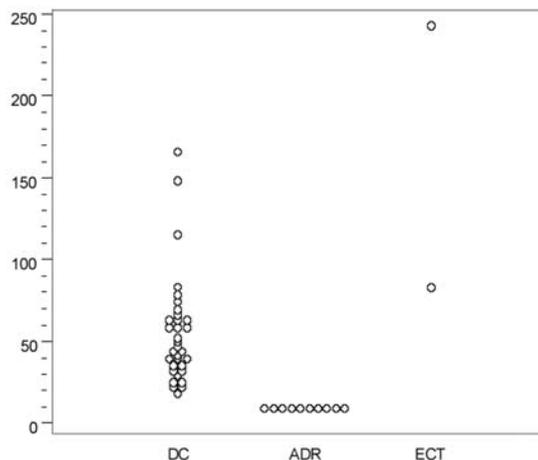


Figura 1. Níveis de ACTH em pacientes com doença de Cushing (DC), síndrome de Cushing de origem adrenal (ADR) e síndrome do ACTH ectópico (ECT).

TESTE COM 8mg DE DEXAMETASONA

Com o advento da dosagem do ACTH, este teste tem se tornado importante nos casos de SC dependente de ACTH, com o objetivo de diferenciar as duas principais causas: DC e ACTH ectópico. Teoricamente, o adenoma hipofisário produtor de ACTH ainda apresenta algum grau de supressão pelo glicocorticoide, que, se administrado em doses mais altas, pode suprimir os níveis séricos e urinários do cortisol. O teste consiste na administração de 8mg de dexametasona ao dia por dois dias (2mg a cada 6 horas). A queda do cortisol sérico ou urinário para níveis inferiores a 50% dos valores basais tem sido considerada, tradicionalmente, como critério de supressão e indicativo de SC de origem hipofisária (2,3,6-8).

O teste com altas doses de dexametasona apresenta sensibilidade de 60-100% e especificidade de 65-100% para diferenciar DC da síndrome do ACTH ectópico (4,9,18). Foram documentados, porém, vários casos de DC (10-20%) que não suprimem, e aproximadamente 20-30% dos pacientes com síndrome do ACTH ectópico apresentam supressão dos níveis de cortisol urinário superior a 50% dos valores basais, sendo que, nos casos de carcinóide brônquico, este índice pode atingir até 50% (9,18). Por outro lado, quando se considera supressão uma redução do cortisol urinário maior que 90% da cortisolúria basal, a especificidade atinge até 100% (2,4,10). Flack e cols. (19) avaliaram a dosagem de cortisol urinário livre e a excreção de 17-hidroxiesteróides no teste de supressão com altas doses de dexametasona no diagnóstico diferencial da SC. Neste estudo, foi observada uma supressão do cortisol urinário livre maior que 90% e uma redução da excreção de 17-hidroxiesteróides maior que 64%, avaliadas isoladamente, significando uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 69% no diagnóstico de DC. Quando estes dois parâmetros foram analisados em associação, considerando como indicativo de DC um ou outro, a sensibilidade aumentou para 83%, sugerindo que a dosagem da cortisolúria e da excreção de 17-hidroxiesteróides ao mesmo tempo aumenta a acurácia do teste. Por outro lado, no estudo de Aron e cols. (18) não foi encontrado um ponto de corte que permita uma especificidade de 100%, e os autores, inclusive, sugerem o abandono desse teste, já que a sua acurácia (em torno de 70-80%) é menor que a probabilidade pré-teste de DC (geralmente em torno de 90%).

Como alternativa ao teste clássico com altas doses de dexametasona, a supressão com 8mg *overnight* tem sido adotada em alguns centros. Dichek

e cols. (20) demonstraram uma acurácia semelhante entre o teste clássico e o *overnight*, considerando supressão uma redução de 68% ou mais nos níveis de cortisol sérico. Além disso, se utilizados ambos os testes combinados, a sensibilidade e a especificidade aumentam para 91% e 100%, respectivamente.

Considerando nossa casuística, nenhum dos 20 pacientes com SC de origem adrenal e os 2 com ACTH ectópico submetidos ao teste com 8mg de dexametasona apresentaram supressão clássica. É claro que o número reduzido de pacientes com síndrome do ACTH ectópico (3 pacientes, mas apenas 2 submetidos ao teste) não permite maiores conclusões. Porém, nos casos de DC, observou-se que 52 dos 57 pacientes apresentaram supressão (considerando critério de 50% em relação ao basal). Esses dados indicam que, em nosso meio, a grande maioria dos pacientes com DC apresenta supressão adequada, e quando isso não ocorrer, a hipótese de síndrome do ACTH ectópico deve ser fortemente considerada.

EXAMES DE IMAGEM

As técnicas de imagem são utilizadas para a localização dos diversos tumores, sejam hipofisários, adrenais ou tumores que causam produção ectópica do ACTH. Considerando que a maioria dos tumores hipofisários produtores de ACTH são pequenos, o índice de imagem hipofisária normal em paciente com DC pode chegar a 40-50% (8), mesmo utilizando-se a Ressonância Magnética (RM) e o gadolínio como contraste. Outro fator de confusão é a presença de incidentalomas hipofisários em um número significativo de pessoas normais (21). Em relação à adrenal, os exames de imagem de pacientes com SC dependente de ACTH podem demonstrar adrenais com aumento bilateral, eventualmente aumento assimétrico, podendo sugerir comprometimento unilateral da glândula e, em alguns casos, adrenais normais. Por isso, o exame de imagem deve ser o último procedimento a ser realizado, após a avaliação endocrinológica indicar a fonte do hiper cortisolismo. Quando a avaliação indica causa adrenal, a Tomografia Computadorizada (TC) ou a RM das adrenais confirma o diagnóstico, localiza facilmente a(s) massa(s) adrenal(ais) e é útil na diferenciação das lesões benignas e malignas (8,21).

Quando a suspeita é de secreção ectópica de ACTH, inicialmente realiza-se TC de alta resolução ou RM do tórax e abdômen. Se esta investigação for negativa, pode-se realizar cintilografia com pentotídeo marcado com indio111 ("Octreoscan"), já

que a maioria desses tumores tem origem neuroendócrina e deve apresentar alta expressão de receptores de somatostatina (22).

Mesmo aplicando adequadamente as técnicas de imagem, um número significativo de pacientes com provável DC apresenta imagem hipofisária negativa, situação que exige propedêutica diagnóstica complementar, conforme discutido a seguir.

DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS COM TESTES CLÁSSICOS

Na prática clínica, nos deparamos com algumas dificuldades que os testes clássicos não são capazes de solucionar, incluindo-se os casos de DC leve, DC com imagem hipofisária normal e casos de síndrome do ACTH ectópico que suprimem com 8mg de dexametasona.

Muitas vezes, os pacientes com DC leve não apresentam estigmas clássicos da SC e podem ser confundidos com pacientes diabéticos, com obesidade centrípeta, ou hipertensos com características da síndrome de resistência insulínica e com estados que podemos denominar de pseudo-Cushing (obesidade, depressão, alcoolismo). Neste contexto, o paciente com DC leve pode apresentar cortisolúria normal e supressão com 2mg de dexametasona. Por outro lado, existe o obeso com cortisolúria discretamente elevada e que não suprime adequadamente com 1mg de dexametasona *overnight*. Nestas situações, a avaliação do ritmo circadiano do cortisol (dosagem do cortisol à meia-noite) e a resposta do ACTH no teste da desmopressina (DDAVP) têm sido utilizados.

Considerando que, em alguns centros, até 40-50% dos pacientes com DC apresentam imagem hipofisária normal, não é raro o caso de hipercortisolismo cujos testes clássicos são duvidosos e a imagem é normal. Neste contexto, chamamos atenção para dois tipos de pacientes: aqueles com DC leve e pacientes com DC mais severa, com teste de supressão com 8mg cujo resultado é discutível, tornando-se difícil a diferenciação do ACTH ectópico. Nesta última situação, também pode ser utilizado o teste do DDAVP e, especialmente, o cateterismo seletivo bilateral do seio petroso inferior.

CATETERISMO DO SEIO PETROSO INFERIOR

O diagnóstico diferencial entre DC e síndrome da secreção ectópica de ACTH é frequentemente um

desafio, visto que os testes endocrinológicos dinâmicos e/ou exames de imagem podem não ser conclusivos. Diversos autores (23-26) têm considerado a coleta de sangue diretamente do seio petroso inferior para dosagem de ACTH como o teste mais acurado para estabelecer este diagnóstico diferencial. Para este procedimento, deve-se coletar simultaneamente amostras sanguíneas diretamente dos seios petroso inferior esquerdo e direito e de uma veia periférica. A utilização de estímulo para secreção do ACTH através da administração do CRH ou do DDAVP aumenta ainda mais a acurácia do teste. Uma razão central/periferia na dosagem basal ≥ 2 ou, após estímulo, ≥ 3 é bastante sugestiva de DC. Em centros experientes, a sensibilidade e a especificidade deste teste diagnóstico pode chegar muito perto de 100%. Sua indicação ainda é controversa, especialmente por se tratar de um método invasivo, porém sempre deve ser considerada a experiência local na realização do procedimento, uma vez que em mãos experientes o cateterismo é seguro e complicações graves (isquemia do tronco cerebral, trombose jugular ou femoral e embolia pulmonar) raramente ocorrem. Alguns recomendam o cateterismo do seio petroso inferior como procedimento de rotina para diferenciar DC da secreção ectópica do ACTH (24,25), especialmente nos casos de imagem hipofisária duvidosa (26,27). Outros sugerem que este procedimento só deve ser realizado se os testes não invasivos (supressão com altas doses de dexametasona e testes do CRH ou DDAVP) forem inconclusivos (23,28). Embora o uso seletivo do cateterismo do seio petroso inferior nos pacientes com resultados inconclusivos nos testes dinâmicos parece ser uma abordagem bastante racional, sua acurácia neste subgrupo de pacientes ainda não está definida. Invitti e cols. (29) relataram os resultados de uma revisão retrospectiva de 21 pacientes com resultados equivocados nos testes com altas doses de dexametasona e/ou no teste do CRH. Nestes pacientes, a sensibilidade e a acurácia diagnóstica do teste foram, respectivamente, de 76% e 77% antes da administração do CRH e de 76% e 81% após estímulo. Em relação à capacidade de predizer a lateralização do microadenoma, Lefournier e cols. (30) observaram uma acurácia de apenas 57%. Este índice aumenta para 71% se a posição do cateter e a venografia são simétricos. Assim, a realização do cateterismo é importante para diferenciar a origem da secreção do ACTH (hipofisária vs. ectópica), mas não para definir a localização do microadenoma na DC.

TESTE DO DDAVP

Mais recentemente, o teste do DDAVP tem sido utilizado para diferenciar a DC da síndrome do ACTH ectópico de acordo com a resposta do cortisol e, especialmente, do ACTH à sua administração endovenosa. O DDAVP é um análogo da vasopressina, que não possui efeito hipertensivo. Apresenta alta afinidade aos receptores V2 renais e pouca aos receptores V1. DDAVP parece não apresentar propriedade de liberar ACTH em indivíduos normais, mas causa liberação do ACTH e cortisol na maioria dos pacientes com DC. Esta propriedade ocorre através da sua ação nos receptores V1b (V3) que tem maior expressão (*upregulated*) nos tumores hipofisários produtores de ACTH (31-33). A presença de um número maior de receptores V3 no adenoma produtor de ACTH em relação à hipófise normal, então, justificaria um maior aumento dos níveis de ACTH após administração do DDAVP. O critério tradicionalmente usado seria de aumento superior a 50% em relação aos níveis basais de ACTH. Porém, posteriormente foi documentada a presença de receptores V3 em tumores carcinóides produtores de ACTH, justificando a resposta positiva no teste do DDAVP em alguns pacientes com síndrome da secreção ectópica do ACTH.

Dahia e cols. (34) detectaram uma maior expressão dos receptores V3 nos tumores hipofisários secretores de ACTH, porém não encontraram mutações no gene do receptor V3. O DDAVP apresenta vantagem em relação a outros análogos da vasopressina (arginina vasopressina e lisina vasopressina), pois estes atuam em receptores V1b (V3), causando efeitos adversos decorrentes de sua ação nesses receptores presentes em outros locais (dor abdominal, náusea, flushing). Estes efeitos raramente ocorrem com o uso do DDAVP, já que este atua nos receptores V3 apenas quando eles estão regulados para cima (31-33). Malerbi e cols. (35) estudaram a resposta do cortisol ao DDAVP em 31 pacientes com SC. Desses, 16 apresentavam DC, sendo que 15 deles apresentaram elevação do cortisol significativa, o que não ocorreu nos pacientes com tumores adrenais ou com síndrome do ACTH ectópico. No estudo de Colombo e cols. (36), foram avaliadas as respostas do ACTH e cortisol ao DDAVP e ao CRH. Dos 16 pacientes com DC por microadenoma hipofisário, detectou-se respostas a ambos os peptídeos em 11 pacientes, outros dois responderam apenas ao DDAVP e 2 apenas ao CRH. Não houve resposta em nenhum dos indivíduos normais nem do paciente com síndrome do ACTH ectópico ao DDAVP. Por outro lado, Arlt e cols. (37)

relataram um paciente com SC por produção ectópica de ACTH, portador de carcinóide brônquico, cujo cortisol e ACTH elevaram-se 42 e 47%, respectivamente, após administração de DDAVP. Detectaram também a expressão dos receptores V2 e V3 no tumor carcinóide. Porém, a magnitude do aumento do cortisol e ACTH, especialmente este último, foi menor que a comumente observada na DC. Em oposição a estes resultados, recentemente Tsagarakis e cols. (38) observaram resposta positiva ao teste do DDAVP em 3 dos 5 pacientes com síndrome do ACTH ectópico estudados, e, em 4 deles, foi demonstrada a presença de receptores V2. Devido a essa sobreposição de resposta, concluíram que este teste tem valor limitado no diagnóstico diferencial da DC com síndrome do ACTH ectópico.

Adicionalmente, o teste poderia ser utilizado no diagnóstico diferencial da DC com pseudo-Cushing ou pacientes com suspeita clínica de SC, mas sem hipercortisolismo patológico. Este procedimento seria importante especialmente quando se trata de pacientes com DC leve, já que muitas vezes os testes clássicos são negativos numa fase precoce da doença e, nestes casos, a ocorrência de síndrome da secreção ectópica do ACTH se torna remota. Malerbi e cols. (39) evidenciaram respostas diferentes do cortisol e do ACTH ao DDAVP em pacientes com DC em relação a controles normais e pacientes com depressão. Neste estudo, o menor percentual do incremento do cortisol foi de 53% no grupo de pacientes com DC e o maior percentual foi de 48% e 42% nos grupos de controles normais e de deprimidos, respectivamente. Por sua vez, Moro e cols. (40) avaliaram a acurácia de vários testes diagnósticos, inclusive do DDAVP, no diagnóstico diferencial da DC leve e pseudo-Cushing, concluindo que o teste tem uma melhor performance quando se adota o critério de aumento absoluto do ACTH após o DDAVP (30pg/ml), ao invés do critério habitual de aumento de 50%. Neste contexto, a sensibilidade seria de 90% e a especificidade de 96,7%. Em nossos pacientes, ao avaliar os casos de suspeita de SC e utilizando o teste do DDAVP, separamos os pacientes em dois grupos após o término da investigação complementar: pacientes que tiveram a confirmação da DC e os que tiveram o diagnóstico de SC excluído. O aumento do ACTH superior a 50% ocorreu em 41 dos 42 pacientes com DC e em 14 de 40 pacientes sem SC, representando uma sensibilidade de 97,6% e especificidade de 65%. Nota-se que ao adotarmos este critério de resposta, muitos pacientes sem SC apresentaram uma resposta positiva. Por sua vez, ao adotar-se o critério de Moro e cols. (40) (aumento absoluto do

ACTH após DDAVP de 30pg/ml), o teste foi positivo em 40 dos 42 pacientes com DC e apenas em 3 dos 40 pacientes sem SC, correspondendo a uma sensibilidade de 95,2% e especificidade de 92,5%. Assim, neste contexto, o critério de aumento absoluto do ACTH após DDAVP representa um método bastante adequado para o diagnóstico, inclusive da DC leve.

Como observado, ainda não há unanimidade quanto ao uso do teste do DDAVP na avaliação diagnóstica da SC, sendo alguns resultados bastante conflitantes, não estando bem estabelecido o critério de resposta a ser utilizado. Parece, no entanto, que o seu papel é mais importante no diagnóstico diferencial da DC leve com os estados de pseudo-Cushing (ou pacientes com suspeita de SC) do que no diagnóstico diferencial entre DC e síndrome do ACTH ectópico.

OUTROS TESTES

Outros testes também têm sido relatados, tanto para o diagnóstico da SC quanto para o estabelecimento de sua etiologia. Esses testes também podem fornecer informações adicionais bastante úteis na avaliação diagnóstica dos casos considerados mais complexos e de difícil esclarecimento.

Para o diagnóstico da SC, podemos citar a dosagem de cortisol salivar pós 1mg de dexametasona *overnight* e sua dosagem à meia-noite, bem como o teste com 2mg de dexametasona (dois dias) seguido pelo estímulo com CRH. O teste do CRH isoladamente ou em conjunto com o teste do DDAVP pode auxiliar no diagnóstico diferencial da DC e ACTH ectópico.

A medida do cortisol na saliva no final da noite permite uma avaliação simples e viável do seu ritmo circadiano, identificando ainda a grande maioria dos pacientes com SC (41). Castro e cols. (42) demonstraram que os níveis de cortisol salivar coletados às 23h e os de uma amostra de saliva coletada às 9h da manhã seguinte após uso de 1mg de dexametasona apresentam uma sensibilidade de 100% e especificidade de 94,1% no diagnóstico da SC. Mais recentemente, Papanicolaou e cols. (43) demonstraram que o cortisol salivar coletado ao deitar é um teste de *screening* acurado e prático para o diagnóstico da SC. Esta metodologia apresentaria a vantagem de poder ser realizada em nível ambulatorial e não apresentar o potencial "estresse" da coleta de sangue, algumas vezes presente e motivo de pequena elevação do cortisol sérico. Como desvantagem, necessita da implementação de metodologia específica para dosagem salivar e não permite que se mantenham as amostras

estocadas em laboratório para eventuais repetições da dosagem.

O teste com baixas doses de dexametasona seguido pelo estímulo com CRH na manhã seguinte pode ser utilizado para diferenciar SC dos estados de pseudo-Cushing, com uma sensibilidade e especificidade de 100% quando o cortisol atingir níveis superiores à 1,4µg/dl 15 minutos após administração de CRH (44). Este teste também consegue diferenciar adequadamente os pacientes com DC leve dos indivíduos normais (45).

A maioria dos pacientes com DC apresenta resposta positiva ao teste do CRH, enquanto que, nos casos de síndrome do ACTH ectópico, esta resposta geralmente não ocorre. Um aumento do ACTH superior a 35% representa uma sensibilidade e especificidade de 93% e 100% para o diagnóstico de DC, visto que tumores que causam síndrome do ACTH ectópico não expressam receptores para o CRH (8,46). Keye e Crapo (47) sugerem um critério de aumento de 50% do ACTH no teste do CRH, significando sensibilidade de 86% e especificidade de 95%. Estes resultados foram baseados em testes com o CRH ovino. Borges e cols. (48) evidenciaram aumento significativo do ACTH após administração do CRH ovino em 2 casos de síndrome do ACTH ectópico, demonstrando que o teste não é positivo apenas nos pacientes com DC. A primeira grande série avaliando o teste com CRH humano foi descrita recentemente por Newell-Price e cols. (49). Neste estudo, a resposta do cortisol ao CRH humano foi mais útil que a do ACTH, apresentando sensibilidade e especificidade de 85% e 100% para o primeiro e 70% e 100% para o último. Esta especificidade de 100% foi obtida com critérios de aumento do cortisol de 14% (considerando a média nos tempos 15 e 30 minutos) e aumento máximo do ACTH de 105% em relação ao basal.

No que se refere ao uso do teste do CRH em conjunto com DDAVP para diferenciar DC da síndrome do ACTH ectópico, inicialmente, Newell-Price e cols. (31) conseguiram diferenciar os dois grupos de pacientes com o uso combinado desses dois testes. Porém, mais recentemente, Tsagarakis e cols. (37) encontraram resultados diferentes, com alguma sobreposição de respostas aos testes nos dois grupos.

Nos casos em que observamos adrenais normais ou nodulares e ACTH suprimido, o diagnóstico a ser considerado é a hiperplasia primária, micronodular ou macronodular. Na hiperplasia micronodular pigmentada primária (*primary pigmented adrenocortical disease - PPNAD*), deve-se buscar a presença ou não de história familiar e da associação com o complexo de Carney (mixomas cardíacos, lesões lentiginosas de pele e

tumores em diversas glândulas) (50). Na hiperplasia macronodular, podemos avaliar a presença de receptores anômalos através de um conjunto de testes funcionais que incluem alimentos, vasopressina, LH, HCG, catecolaminas, serotonina e outros, conforme sugerido pelo grupo de Lacroix (51).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como discutido ao longo deste artigo, observamos que a SC inclui distúrbios heterogêneos com diferentes etiologias, cujo diagnóstico é freqüentemente complexo. O advento dos novos testes tem permitido cada vez mais seu diagnóstico precoce, ao mesmo tempo em que os testes clássicos vão perdendo acurácia e utilidade. Os novos testes, por outro lado, ainda não apresentam critérios uniformes de interpretação, com resultados conflitantes quando comparamos os diferentes estudos da literatura. Em decorrência destes diversos aspectos, a investigação de pacientes com SC continua controversa. Em nosso meio e na prática clínica, a situação que mais freqüentemente gera dúvidas e dificuldades é a diferenciação de casos de DC leve de pacientes com pseudo-Cushing ou com suspeita clínica da SC, mas que na realidade não apresentam o distúrbio. Nesse contexto, torna-se importante a avaliação do ritmo circadiano do cortisol e o teste do DDAVP, que geralmente permitem a diferenciação destas situações. Em relação ao diagnóstico diferencial da SC dependente do ACTH, deve-se utilizar em conjunto os resultados dos testes com altas doses de dexametasona e do DDAVP, sendo realizado o cateterismo do seio petroso inferior nos casos duvidosos com imagem hipofisária negativa. Na figura 2, está ilustrada a rotina utilizada no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na avaliação de um caso suspeito de SC e, na tabela 1, encontramos a sensibilidade e especificidade destes diferentes testes diagnósticos a partir da revisão da literatura.

Conforme pode ser observado, sugerimos que a triagem da SC seja realizada através do cortisol pós 1mg de dexametasona e da cortisolúria de 24 horas. Se disponível, o cortisol salivar colhido à meia-noite pode também ser utilizado. Nos casos em que não há supressão com dexametasona, confirma-se o diagnóstico através da cortisolúria de 24 horas e do cortisol sérico à meia-noite. O teste do DDAVP também pode ser utilizado para diferenciar DC leve de pseudo-Cushing. Na presença do diagnóstico sindrômico, analisa-se o ACTH basal e sua resposta ao estímulo com DDAVP, e os níveis de SDHEA. Nos pacientes com ACTH

indetectável e não responsivo ao DDAVP, e com SDHEA diminuído, caracteriza-se a suspeita de envolvimento adrenal, que deve ser confirmada através da TC de adrenais, que, por sua vez, demonstrará a presença de adenoma e, mais raramente, a hiperplasia e o carcinoma adrenal. Uma vez caracterizada a origem adrenal da SC, o tratamento recomendado é a adrenalectomia, uni ou bilateral.

Demonstrando-se ACTH normal ou elevado responsivo ao DDAVP, devemos buscar a fonte hipofisária do distúrbio através da RM com gadolínio, que demonstrará a presença de microadenoma na maioria dos pacientes. Nesta situação, o teste com altas doses de dexametasona pode ser esclarecedor, especialmente na ocorrência de supressão significativa do cortisol urinário (> 90%). Naqueles com imagem negativa, especialmente quando os testes com DDAVP e altas doses de dexametasona forem inconclusivos, devemos realizar o cateterismo seletivo bilateral do seio petroso inferior sob estímulo com DDAVP, carac-

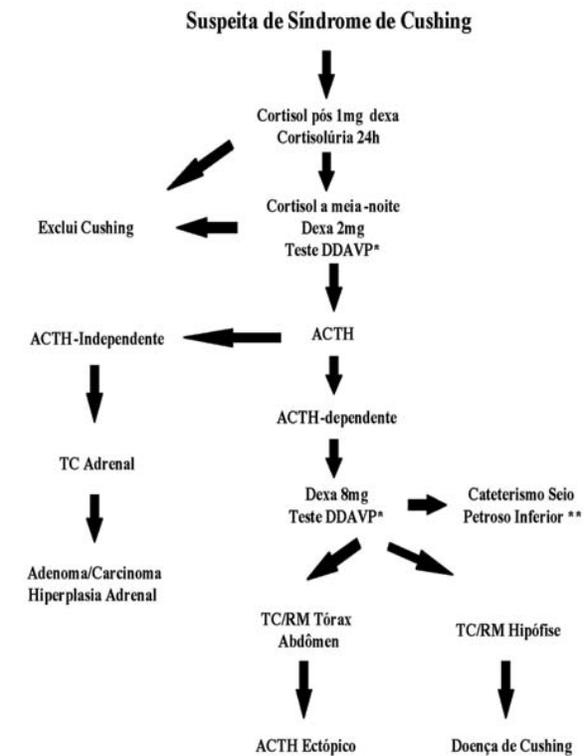


Figura 2. Avaliação Diagnóstica da Síndrome de Cushing.
* resposta do ACTH ao DDAVP utilizada especialmente para diferenciar doença de Cushing leve e estados de pseudo-Cushing, ou no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente
** utilizado especialmente nos casos em que os testes funcionais são inconclusivos com imagem hipofisária normal; para diferenciar doença de Cushing da síndrome do ACTH ectópico.

terizando, assim, a origem hipofisária ou não da SC. Nos casos em que o cateterismo não sugere a origem hipofisária, indicamos TC e/ou RM de tórax e abdômen, que poderão identificar os tumores de origem ectópica. Eventualmente, se esta investigação por imagem for negativa, podemos realizar a cintilografia com análogos da somatostatina, tentando detectar locais com receptores somatostatinérgicos tumorais. Demonstrando-se qualquer das possíveis etiologias, em geral devemos indicar o tratamento cirúrgico. Como observado, na grande maioria dos casos, é a interpretação de um conjunto de exames funcionais e de imagem em um determinado contexto clínico que indicará o diagnóstico final, não devendo supervalorizar-se um único teste ou exame realizado.

Considerando a complexidade da SC, as dificuldades acerca do seu diagnóstico em muitos casos, os diferentes critérios utilizados nos diferentes centros em relação a alguns testes, freqüentemente, não podemos simplificar a sua abordagem diagnóstica, necessitando, inclusive, de procedimentos mais sofisticados e a realização de vários testes funcionais. A simplificação da avaliação diagnóstica da SC, especialmente quando nos deparamos com casos atípicos, costuma levar a conclusões e diagnósticos equivocados. Em todos os pacientes com SC, devemos, portanto, adotar um raciocínio lógico e padronizar alguns aspectos de sua abordagem, obtendo, assim, informações consistentes a respeito do distúrbio hormonal que, independente da etiologia, fortaleça o diagnóstico e torne possível sua identificação mais precoce.

REFERÊNCIAS

1. Magiakou MA, Masturkos G, Chrousos GP. Cushing's Syndrome. In: Wierman ME, editor. **Diseases of the Pituitary**. New Jersey: Human Press; 1997.
2. Lo JC, Tyrrel JB, Wilson CW. Corticotroph Adenomas. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, editors. **Diagnosis and Management of Pituitary Tumors**. New Jersey: Human Press; 2001. p. 317-32.
3. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. **Basic & Clinical Endocrinology**. 5th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p. 317-58.
4. Meier CA, Biller BM. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1997;26:741-62.
5. Hasinski S. Assessment of adrenal glucocorticoid function. Which tests are appropriate for screening? **Postgrad Med** 1998;104:61-72.
6. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. **Williams Textbook of Endocrinology**. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 517-664.
7. Nieman LK. The evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome. **The Endocrinologist** 1999;9:93-8.
8. Boscaro MAE, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's Syndrome. **The Lancet** 2001;357:783-91.
9. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:191-210.
10. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing states. **Endocr Rev** 1998;19:647-72.
11. Invitti C, Giraldo FP, Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:440-8.
12. Carpo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. **Metabolism** 1979;28:955-77.
13. Vieira JG, Accursio WJ, Russo EM, Maciel RM, Kater CE, Chacra AR. Value of the rapid suppression test with dexamethasone in the diagnosis of patients suspected of having Cushing's syndrome. **Rev Assoc Med Bras** 1985;31:129-32.
14. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic subjects. **Clin Endocrinol** 1996;44:717-22.
15. Newell-Price J, Trainer P, Perry J, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol** 1995;43:545-50.
16. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler Jr GB, Chrousos GC, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1163-7.
17. Gorges R, Knappe G, Gerl H, Ventz M, Stahl F. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs. urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. **J Endocrinol Invest** 1999;22:241-9.
18. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1780-5.
19. Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB, et al. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. **Ann Intern Med** 1992;116:211-7.
20. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler Jr GB. A Comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:418-22.

21. Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3859-66.
22. de Herder WW, Lamberts SWJ. Tumor localization. The ectopic ACTH syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1184-5.
23. McCartney CR, Lee Vance M. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's disease. **The Endocrinologist** 2001;11:388-98.
24. Landolt AM, Valavanis A, Girard J, Eberle NA. Corticotrophin-releasing factor-test used with bilateral, simultaneous inferior petrosal sinus blood-sampling for the diagnosis of pituitary-dependent Cushing's disease. **Clin Endocrinol** 1986;25:687-96.
25. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal Sinus Sampling with and without Corticotropin-Releasing Hormone for the Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. **N Engl J Med** 1991;325:897-905.
26. McCance ER, McLlath E, McNeil A, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling as a routine procedure in ACTH-dependent Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol** 1989;30:157-66.
27. Graham DE, Samuels MH, Nesbit GM, et al. Cavernous sinus sampling is highly accurate in distinguishing Cushing's disease from the ectopic adrenocorticotropin syndrome and in predicting intrapituitary tumor location. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1602-10.
28. Giraldi FP, Invitti CM, Cavagnini F. Inferior petrosal sinus sampling ten years down the road. **J Endocrinol Invest** 2000;23:325-7.
29. Invitti C, Giraldi FP, Cavagnini F. Inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome and contradictory responses to dynamic testing. **Clin Endocrinol** 1999;51:255-7.
30. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, et al. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:196-203.
31. Newell-Price J. The desmopressin test and Cushing's syndrome: current state of play. **Clin Endocrinol** 1997;47:173-4.
32. Newell-Price J, Perry L, Medbak S, et al. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:176-81.
33. Sakai Y, Horiba N, Tozawa F, Sakai K, Kuwayama A, Demura H, et al. Desmopressin stimulation test for diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. **Endocr J** 1997;44:687-95.
34. Dahia PLM, Ahmed-Shuaib A, Jacobs RA, et al. Vasopressin receptor expression and mutation analysis in corticotropin-secreting tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1768-71.
35. Malerbi DA, Mendonça BB, Liberman B, et al. The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol** 1993;38:463-72.
36. Colombo P, Passini E, Re T, Faglia G, Ambrosi B. Effect of desmopressin on ACTH and cortisol secretion in states of ACTH excess. **Clin Endocrinol** 1997;46:661-8.
37. Arlt W, Dahia PLM, Callies F, Nordmeyer JP, Allolio V, Grossman AB, et al. Ectopic ACTH production by bronchial carcinoid tumour responsive to desmopressin in vivo and in vitro. **Clin Endocrinol** 1997;47:623-7.
38. Tsagarakis S, Tsigos CM, Valiliou V, et al. The Desmopressin and Combined CRH-Desmopressin Testes in the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome: Constraints Imposed by the Expression of V2 Vasopressin Receptors in Tumors with Ectopic ACTH Secretion. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1646-53.
39. Malerbi DA, Fragoso MA, Vieira Filho AHG, Brenha EML, Mendonça BB. Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2233-7.
40. Moro M, Putignao P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3569-74.
41. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-Night Salivary Cortisol as a Screening Test for Cushing's Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2681-6.
42. Castro M, Elias PCL, Quidute ARP, Halah FPB, Moreira AC. Out-patient screening for Cushing's syndrome: The sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:878-82.
43. Papanicolaou DA, Mullen NAO, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime Salivary Cortisol: A Useful Test for the Diagnosis of Cushing's Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4515-21.
44. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration: a new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. **J Am Med Assoc** 1993;269:2232-8.
45. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:348-52.
46. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol Metab** 1993;77:1308-12.
47. Kaye TB, Crapo L. The Cushing's syndrome: an update on diagnostic testes. **Ann Intern Med** 1990;112:434-44.
48. Borges MH, Moreira AC, Kater CE. O valor do teste de estímulo com hormônio liberador da corticotrofina ovino (oCRH) no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. **Arq Bras Endocrinol Meab** 1995;39:44-51.

49. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, et al. Optimal Response Criteria for the Human CRH Test in the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1640-5.
50. Sandrini F, Stratakis C. Clinical and molecular genetics of Carney complex. **Mol Genet Metab** 2003;78:83-92.
51. Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, Boutin JM, Lacroix A. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5534-40.

Endereço para correspondência:

Mauro Czepielewski
Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Av. Ramiro Barcelos 2350, Prédio 4 - 4º andar
900035-003 Porto Alegre, RS
Fone/Fax: (051) 3316-8127
e.mail: maurocze@terra.com.br