

Esta prova se baseia no fato de infundirmos insulina regular no sangue do paciente, objetivando provocar uma hipoglicemia (glicemia abaixo de 40mg/dL) capaz de estimular a secreção de cortisol.

Provas de estímulo do Cortisol

Introdução

Neste capítulo abordaremos as 4 Provas de estímulo que podem ser utilizadas na avaliação diagnóstica da Insuficiência adrenal (IA): o teste de tolerância à insulina (ITT); a prova da cortrosina 250mcg; a prova da cortrosina 1mcg e a prova do glucagon.

A IA é uma síndrome clínica decorrente de distúrbios do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) que levam à incapacidade do córtex adrenal de produzir quantidades suficientes de hormônios esteróides, principalmente os glicocorticoides (pex: cortisol).

Apesar de rara, com uma prevalência variando de 4 a 28 casos a cada 100.000 habitantes dependendo do subtipo, esta é uma condição que merece bastante atenção dos médicos devido a elevada morbimortalidade quando não diagnosticada.

A IA apresenta diversos desafios para seu diagnóstico. O primeiro desafio é suspeitar clinicamente de IA devido aos sinais e sintomas inespecíficos. Uma vez superado o primeiro desafio e existindo uma suspeita clínica de IA, o próximo desafio é a confirmação laboratorial da IA.

Atualmente, conforme recomendado no último consenso sobre o assunto (Consenso Europeu de 2016), sempre devemos lançar mão das Provas Funcionais com dosagem de cortisol sérico basal e após o estímulo para exclusão ou confirmação do diagnóstico de IA.

O cortisol sérico matinal (associado à dosagem de ACTH) pode ser utilizado em casos agudos com suspeita de IA, como medida emergencial para tentar definir o diagnóstico, porém assim que o paciente estiver estável é recomendado a realização das provas de estímulo para confirmação diagnóstica.

A Prova da cortrosina 250mcg é atualmente a primeira escolha para o diagnóstico de IA primária, segundo o consenso de 2016. O Teste de tolerância à insulina (ITT) devido aos seus

riscos e contraindicações deixou de ser a primeira opção e sugere-se seu uso quando a suspeita for de Insuficiência adrenal secundária (permite também avaliar a deficiência de outro hormônio hipofisário, o GH) principalmente de início recente (4 a 6 semanas).

Já as Provas da Cortrosina 1mcg e do Glucagon tem indicações muito restritas, sendo a primeira sugerida na suspeita de Insuficiência Adrenal secundária leve, especialmente em pacientes com suspeita de IA após suspensão de uso crônico de glicocorticoides e a segunda apenas se contraindicação e/ou impossibilidade de realização das outras 3 provas descritas.

01. Teste de tolerância à Insulina (ITT) com dosagem de Cortisol

1. Indicação

- Suspeita de insuficiência adrenal

2. Racional

Esta prova se baseia no fato de infundirmos insulina regular no sangue do paciente, objetivando provocar uma hipoglicemia (glicemia < 40mg/dL) capaz de estimular a secreção de cortisol.

Sabe-se que, fisiologicamente, a secreção de cortisol aumenta em situações de estresse (como na hipoglicemia) e o que primeiro se perde quando uma pessoa desenvolve Insuficiência adrenal é essa capacidade de aumento da secreção de cortisol em resposta ao estresse.

A hipoglicemia (glicemia < 40mg/dL) é uma situação de estresse provocável e um potente estimulador da liberação de CRH pelo hipotálamo, que por sua vez estimula a secreção de ACTH pela hipófise e este estimula a síntese e liberação de cortisol pelas glândulas adrenais, permitindo assim testar todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Obs: Esta prova continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico de Insuficiência adrenal e sugere-se seu uso se a suspeita for de Insuficiência adrenal secundária (permite também avaliar a deficiência de outro hormônio hipofisário, o GH) principalmente de início recente (4 a 6 semanas), porém, não deve mais ser a primeira escolha quando a suspeita for Insuficiência adrenal primária (passou a ser a Prova da cortrosina, segundo o Consenso Europeu de 2016).

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Jejum de 8 horas.
- Não há necessidade de repouso prévio ao exame, mas o paciente deverá permanecer em repouso e sob supervisão médica durante toda a prova, até a recuperação da

hipoglicemia.

3.2 Procedimentos

- Pesar o paciente, uma vez que a dose da medicação (insulina regular) é administrada em função do peso.
- Puncionar e manter acesso venoso calibroso e pérvio durante todo o exame, uma vez que o paciente pode apresentar hipoglicemia grave e necessitar fazer uso intravenoso de glicose hipertônica e/ou hidrocortisona.
- Realizar glicemia capilar antes do início da prova, durante a hipoglicemia, durante os tempos de coleta e antes da liberação do paciente.
- Coletar amostras para dosagem de cortisol e glicemia durante os tempos determinados (vide tópico abaixo).

3.3 Substância administrada e dose

- Insulina regular 0,05 a 0,15 UI/kg peso, via endovenosa (conforme avaliação do médico que acompanha a prova).

Em média aplicamos uma dose inicial de 0,075 a 0,1 UI/kg de peso.

Em caso de suspeita de pan-hipopituitarismo, entretanto, a dose inicial é menor, em torno de 0,05 UI/kg de peso.

Já em pacientes com resistência insulínica (obesos, acromegálicos, síndrome de Cushing, etc) com clínica pouco exuberante, a dose poderá ser de 0,15UI/kg de peso ou mais.

OBS: A medicação utilizada é a Insulina regular, porém o estímulo para validar a prova é a HIPOGLICEMIA (glicemia menor do que 40mg/dl). Por isso, uma vez administrada a Insulina regular, a glicemia capilar é acompanhada durante todo o exame, recomendando-se uma primeira medida 20 minutos após a administração da medicação, ou antes, se paciente ficar sintomático (náuseas, cefaléia, taquicardia).

Se a glicemia ainda estiver normal, realizar novas medidas a cada 10 minutos, ou antes, se paciente sintomático. Caso a hipoglicemia não ocorra, mesmo passados 30 minutos da aplicação da insulina, podemos aplicar uma segunda dose de insulina, que corresponde, habitualmente, à metade da dose inicial.

Uma vez atingida a hipoglicemia, neste momento, o SEGUNDO TEMPO de coleta é realizado. A hipoglicemia é revertida com a administração do desjejum (incluindo, em geral, suco de frutas adoçado e biscoitos doces) e açúcar. Uma vez que a hipoglicemia foi documentada e o sangue foi coletado, o paciente poderá, a rigor, ser alimentado. Ou seja, não há necessidade de esperar o final da prova para reverter a hipoglicemia. É preferível a reversão por meio de administração oral de carboidratos pois dessa forma garante-se a manutenção de hipoglicemia por cerca de 5 a 10 minutos, o que é importante para validar o estímulo. Porém, em caso de hipoglicemia grave e muito sintomática (glicemia capilar abaixo de 30 mg/dL, convulsões, sonolência, agitação extrema) deve-se administrar 1 a 2 ampolas de glicose hipertônica a 50% via endovenosa de imediato, preferencialmente após coleta do sangue documentando a hipoglicemia.

Após a última coleta, caso a reversão da hipoglicemia não tenha sido eficaz por meio das

medidas supracitadas, poderá ser necessário, a critério do médico, a administração de hidrocortisona 100mg via endovenosa.

3.4. Tempos de coleta

- 1ª coleta: basal
- 2ª coleta: durante a hipoglicemia
- 3ª coleta: 30 min após a hipoglicemia
- 4ª coleta: 60 min após a hipoglicemia

Obs: Na literatura médica ainda existem recomendações de coletas até o tempo de 120min, porém, não especificam se esse tempo seria o quinto e estaria considerando o tempo de 30min como o tempo durante hipoglicemia. Com base em dados de literatura específica da área de provas funcionais e nossos dados de mais de 20 anos de experiência, percebemos que a avaliação em 4 tempos é suficiente.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼

[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

4. Efeitos Adversos

Sinais e sintomas relacionados à hipoglicemia tais como: náuseas, cefaleia, taquicardia, sudorese fria, agitação, sonolência e em casos de hipoglicemia grave: convulsão e coma.

5. Contraindicações

Prova contraindicada em pacientes com menos de 20 kg, pacientes com história de convulsão prévia / epilepsia e em pacientes com doenças cardiovasculares estabelecidas (coronariopatia, arritmias cardíacas).

Obs: Em pacientes idosos (maiores de 60 anos) e/ou com fatores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes mellitus, história familiar de IAM) sugere-se solicitar liberação de cardiologista (avaliação de risco x benefício) para a realização da prova.

6. Interpretação

A resposta normal do cortisol ao estímulo de hipoglicemia é CORTISOL > 18 mcg/dL, o que afasta Insuficiência Adrenal.

Obs1:

O valor de corte de 18 mcg/dL foi estabelecido na literatura a partir de estudos com população adulta e utilizando como método (ensaio) de dosagem do cortisol o radioimunoensaio (RIA) que atualmente praticamente não é mais utilizado.

Por isso, existem artigos recentes na literatura, propondo diferentes pontos de corte do cortisol pós insulina em crianças, de acordo com a faixa etária e tipo de ensaio utilizado. Em adolescentes a resposta ao estímulo de hipoglicemia é menor. Um exemplo é com o uso do ensaio Immulite, onde o valor de normalidade do cortisol pós insulina é >16 mcg/dL em adolescentes (12 a 18 anos) e >17 mcg/dL em crianças <12 anos.

Outros artigos sugerem ainda que, na população adulta, o valor de corte do cortisol deveria ser estabelecido de acordo com o sexo do paciente e o ensaio utilizado para a sua dosagem, podendo o valor de normalidade variar de > 15 mcg/dL a >20 mcg/dL, de acordo com o sexo do paciente e o ensaio utilizado.

Obs2: Neste contexto, provas com CORTISOL minimamente alterado (15-18 mcg/d) deveriam ser repetidas pelo menos uma vez para confirmação de Insuficiência adrenal, exceto se a probabilidade pré-teste for grande.

7. Observações

A interpretação das provas de estímulo do cortisol deve considerar a probabilidade pré-teste do exame (ou seja, se a história do paciente é altamente sugestiva de insuficiência adrenal, a partir de dados de sinais e sintomas sugestivos e história patológica pregressa) mas também deve considerar a possibilidade de interferentes pré-analíticos e analíticos da dosagem de cortisol.

Se o paciente estiver fazendo reposição de corticosteróides por meio de baixa dose de prednisona ou prednisolona (5 a 7,5mg), estes medicamentos não devem ser usados no dia da prova, visto que são dosáveis como cortisol pelos ensaios (interferente analítico).

A dosagem de cortisol realizada na imensa maioria dos laboratórios é uma medida do cortisol total circulante no sangue (fração ligada a proteínas + fração livre), o que geralmente reflete a quantidade de cortisol livre biologicamente ativo.

Porém, em situações que cursem com alteração das proteínas ligadoras de cortisol (cortisol binding globulin - CBG e albumina), podemos ter resultados de cortisol FALSAMENTE AUMENTADOS ou FALSAMENTE REDUZIDOS.

Exemplos:

Altas concentrações de proteínas: Gravidez, uso de anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal da menopausa □ Cortisol falsamente aumentado.

Baixas concentrações de proteínas: cirrose, síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteínas □ Cortisol falsamente reduzido.

Existem condições clínicas nas quais se espera fisiologicamente uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, as mais clássicas são a gravidez (curso com hiperativação do eixo e aumento das proteínas ligadoras de cortisol) e o doente criticamente enfermo. Nessas

situações o ponto de corte **não deve ser 18 mcg/dL** para excluir insuficiência adrenal, mas ainda não há um consenso na literatura sobre os pontos de corte mais adequados nessas situações.

8. Sugestão de leitura complementar

Annane D, Sebille V, Troche G, et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000; 283:1038-1045.

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:364-89.

Ceccato F & Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. Clin Chem Lab Med. 2019 Jul 26;57(8):1125-1135.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet 2014; 383: 2152-67.

El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D., Bailey C., et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: Comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. Clin Endocrinol (Oxf) 2013 May;78(5):673-80.

Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2350-2354.

Grinspoon SK & Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:923-31.

Grossman AB. Clinical review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4855-63.

Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26:221-226.

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016 Nov;101(11):3888-3921.

Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Medicine. Crit Care Med. 2008;36(6):1937-49.

O'Grady MJ, Hensey C, Fallon M, Hoey H, et al. Requirement for age-specific peak cortisol responses to insulin-induced hypoglycaemia in children. Eur J Endocrinol, 2013, 169(2), 139-145.

02. Prova da Cortrosina (ACTH) 250 mcg com dosagem de Cortisol

1. Indicação

- Suspeita de insuficiência adrenal

Obs: Essa prova tem ganhado cada vez mais espaço no fluxograma de diagnóstico de

Insuficiência Adrenal (IA), tendo sido considerada como primeira escolha para o diagnóstico quando a suspeita é de Insuficiência Adrenal Primária pelo Consenso Europeu de 2016 e sugerido como um bom teste no diagnóstico de Insuficiência Adrenal Secundária, devendo ser evitado apenas se IA secundária leve ou de início recente (4 a 6 semanas) – vide racional.

2. Racional

Esta prova se baseia no fato da cortrosina (ACTH) ser um análogo do ACTH e o ACTH ser o hormônio que diretamente estimula a síntese e liberação de cortisol pelas glândulas adrenais.

Obs: É considerada a primeira escolha para o diagnóstico de Insuficiência Adrenal Primária.

Porém, tem alguns limitantes quando a suspeita é de insuficiência adrenal secundária:

- Consiste em estímulo suprafisiológico, já que níveis de ACTH atingem valores de até 60.000 pg/mL (enquanto as concentrações de ACTH em situações de estresse variam de 40-200 pg/mL), o que pode dificultar o diagnóstico de alguns casos leves de insuficiência adrenal secundária (“baixa reserva”), que ainda é inclusive um tema controverso na literatura.
- Consiste em estímulo “direto” da suprarrenal (“bypassa” o eixo hipotálamo-hipofisário), o que compromete a sensibilidade da prova em pacientes com Insuficiência Adrenal secundária de início recente, sobretudo nas primeiras 4 a 6 semanas do início da doença (o que pode ser bem determinado no pós-operatório de cirurgia de hipófise) quando as glândulas adrenais ainda estão tróficas e responsivas ao ACTH.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- O paciente deverá comprar a medicação a ser injetada (ACTH), mediante receita do médico assistente, em farmácias que importam medicamentos e trazê-la no dia da prova devidamente acondicionada conforma as instruções do fabricante.
- Não há necessidade de jejum para esta prova.

3.2 Procedimentos

- Puncionar e manter acesso venoso pérvio durante o exame, para coletas e administração da medicação.
- Coletar amostras para dosagem de cortisol durante os tempos determinados (vide tópico abaixo).

3.3 Substância administrada e dose

- ACTH (Synacthene® ou Cortrosyn®) 250 mcg via endovenosa.

3.4 Tempos de coleta

- 1ª coleta: basal
- 2ª coleta: 60 minutos após ACTH

Obs: A maioria dos consensos de diagnóstico de IA recomenda coletas nos tempos basal e 30min OU 60min após ACTH. Trabalhos que avaliaram qual dos 2 tempos após o estímulo seria mais importante demonstram ser fundamental a coleta no tempo 60 minutos após ACTH quando a suspeita for de IA secundária.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼
[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

4. Efeitos Adversos

Prova muito bem tolerada, efeitos colaterais são raramente descritos. Podemos observar eventualmente rubor facial e reações alérgicas.

5. Contraindicações

Não há contraindicações.

6. Interpretação

A resposta normal do cortisol ao estímulo de ACTH é CORTISOL > 18 mcg/dL, o que afasta Insuficiência Adrenal.

Obs: Provas com CORTISOL minimamente alterado (15-18 mcg/d) deveriam ser repetidas pelo menos uma vez, para confirmação de Insuficiência adrenal, exceto se a probabilidade pré-teste for grande.

7. Observações

Vide Teste de Tolerância à Insulina (ITT) com dosagem de cortisol.

8. Sugestão de leitura complementar

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:364–89.

Ceccato F & Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. Clin Chem Lab Med. 2019 Jul 26;57(8):1125-1135.

Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet 2014; 383: 2152-67.

Grinspoon SK & Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:923-31.

Grossman AB. Clinical review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4855-63.

Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26:53-59.

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016 Nov;101(11):3888-3921.

Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's Disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma cortisol, rennin activity and aldosterone. J Clin Endocrinol Metab, 1992;75:259-64.

Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. Eur J Endocrinol, 1996; 135:27-33.

Ortiz-Flores AE, Santacruz E, Jiménez-Mendiguchia L, et al. Role of sampling times and serum cortisol cut-off concentrations on the routine assessment of adrenal function using the standard cosyntropin test in an academic hospital from Spain: a retrospective chart review. BMJ Open 2018;8: e019273.

Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, et al. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Lancet, 1988; 1:1208-1210.

Streeten DH, Anderson Jr GH, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81:285-290.

03. Prova da Cortrosina (ACTH) 1 mcg com dosagem de Cortisol

1. Indicação

- Suspeita de insuficiência adrenal.

Obs: Formalmente indicada apenas se suspeita de IA secundária (vide racional).

2. Racional

Esta prova se baseia no fato da cortrosina ser um análogo do ACTH e o ACTH ser o hormônio que diretamente estimula a síntese e liberação de cortisol pelas glândulas adrenais.

A cortrosina (ACTH) na dosagem de 1 mcg mimetiza as concentrações de ACTH encontradas em pacientes criticamente doentes. Assim como a prova com 250 mcg, implica, portanto, em potente estímulo direto da suprarrenal, com a vantagem de ser um estímulo mais “fisiológico”.

É uma prova mais sensível para detectar Insuficiência Adrenal secundária leve, especialmente em pacientes com suspeita de IA após suspensão de uso crônico de glicocorticoides, quando comparado com o teste com ACTH dose alta (250 mcg).

Obs: Como não existe a formulação de ACTH 1 mcg, existindo apenas a ampola de ACTH 250 mcg/mL, esse teste possui a limitação da acurácia no preparo da dose a ser administrada.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- O paciente deverá comprar a medicação a ser injetada (ACTH), mediante receita do médico assistente, em farmácias que importam medicamentos e trazê-la no dia da prova devidamente acondicionada conforma as instruções do fabricante.
- Não há necessidade de jejum para esta prova.

3.2 Procedimentos

- Puncionar e manter acesso venoso pérvio durante o exame, para coletas e administração da medicação.
- Coletar amostras para dosagem de cortisol durante os tempos determinados (vide tópico abaixo).

3.3 Substância administrada e dose:

- ACTH (Synacthene® ou Cortrosyn®) 1 mcg via endovenosa.

Como só existe a ampola de 250 mcg/mL no mercado, recomenda-se diluir o conteúdo de 1 ampola de ACTH (250 mcg) em 249 mL de soro fisiológico a 0,9%, preparando uma solução de ACTH 250mcg/250ml = 1mcg/mL e aspirar 1 mL para ser administrado no paciente.

3.4 Tempos de coleta

- 1ª coleta: basal
- 2ª coleta: 30 minutos após ACTH
- 3ª coleta: 60 minutos após ACTH

Obs: A maioria dos consensos de diagnóstico de IA recomenda coletas nos tempos basal e

30min OU 60min após ACTH. Trabalhos que avaliaram qual dos 2 tempos após o estímulo seria mais importante demonstram ser fundamental a coleta no tempo 60 minutos após ACTH quando a suspeita for de IA secundária. Nesses casos, é interessante a coleta nos 2 tempos após o estímulo.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼

[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

4. Efeitos Adversos

Prova muito bem tolerada, efeitos colaterais são raramente descritos. Podemos observar eventualmente rubor facial e reações alérgicas.

5. Contraindicações

Não há contraindicações.

6. Interpretação

A resposta normal do cortisol ao estímulo de ACTH é CORTISOL > 18 mcg/dL, o que afasta Insuficiência Adrenal.

Obs: Provas com CORTISOL minimamente alterado (15-18 mcg/d) deveriam ser repetidas pelo menos uma vez, para confirmação de Insuficiência adrenal, exceto se a probabilidade pré-teste for grande.

7. Observações

Vide Teste de Tolerância à Insulina (ITT) com dosagem de cortisol.

8. Sugestão de leitura complementar

Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, et al. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84:838-843.

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab

2016;101:364-89.

Ceccato F & Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Jul 26;57(8):1125-1135.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152-67.

Crofton PM, Don-Wauchope AC, Bath LE, Kelnar CJH. Cortisol Responses to the Insulin Hypoglycaemia Test in Children. *Horm Res* 2004; 61:92-97.

Grinspoon SK & Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:923-31.

Grossman AB. Clinical review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4855-63.

Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26:53-59.

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 Nov;101(11):3888-3921.

Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's Disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma cortisol, rennin activity and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992;75:259-64.

Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol*, 1996; 135:27-33.

O'Grady MJ, Hensey C, Fallon M, Hoey H, et al. Requirement for age-specific peak cortisol responses to insulin-induced hypoglycaemia in children. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(2), 139-145.

Ortiz-Flores AE, Santacruz E, Jiménez-Mendiguchia L, et al. Role of sampling times and serum cortisol cut-off concentrations on the routine assessment of adrenal function using the standard cosyntropin test in an academic hospital from Spain: a retrospective chart review. *BMJ Open* 2018;8: e019273.

Stewart PM, Clark PM. The low-dose corticotropin-stimulation test revisited: the less, the better? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009; 5:68-69.

Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, et al. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet*, 1988; 1:1208-1210.

Streeten DH, Anderson Jr GH, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:285-290.

Suliman AM, Smith TP, Labib M, et al. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf), 2002; 56:533-539.

04. Prova do Glucagon com dosagem de Cortisol

1. Indicação

- Suspeita de insuficiência adrenal.

Obs: Sugere-se realizar esta prova apenas se contraindicação e/ou impossibilidade de realização das outras 3 opções descritas no manual

2. Racional

A ação do Glucagon sobre o eixo corticotrófico ainda é pouco conhecida, sabe-se, entretanto, que o estímulo só ocorre após utilização intramuscular ou subcutânea e não após a administração endovenosa da medicação.

Existe uma hipótese de que a proteólise do glucagon intramuscular possa gerar um fragmento peptídico com atividade secretagoga sobre o ACTH. Estudos têm demonstrado que tal estímulo sobre o ACTH é comparável em potência ao estímulo observado após a administração do hormônio liberador de corticotrofina (CRH).

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- O paciente deverá comprar a medicação a ser injetada (Glucagon), mediante receita do médico assistente, em farmácia, e trazê-la no dia da prova devidamente acondicionada conforma as instruções do fabricante.
- Recomenda-se jejum matinal.

3.2 Procedimentos

- Não há, a rigor, necessidade de manter acesso venoso pérvio durante o exame, mas pode ser avaliada a manutenção do acesso a partir do tempo de 90 minutos para facilitar as coletas seriadas.
- Coletar amostras para dosagem de cortisol durante os tempos determinados (vide tópico abaixo).

3.3 Substância administrada e dose

- Glucagon (Glucagen®) 0,03 mg/kg de peso, subcutâneo ou intramuscular.

- Dose máxima: 1 mg.

3.4 Tempos de coleta

- 1ª coleta: 90 minutos após Glucagon
- 2ª coleta: 120 minutos após Glucagon
- 3ª coleta: 150 minutos após Glucagon
- 4ª coleta: 180 minutos após Glucagon
- A coleta basal é desnecessária e não há necessidade de se manter acesso venoso durante o teste, apesar de ser recomendado a partir do início das coletas (tempo 90 minutos) para evitar várias punções venosas.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼
[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

4. Efeitos Adversos

Dentre os efeitos colaterais mais comuns destacamos dor abdominal, náuseas, vômitos e mais raramente a hipoglicemia reativa. Este último efeito colateral é minimizado com a interrupção da prova no tempo de 150 minutos e consequente ingestão alimentar antes da terceira hora.

5. Contraindicações

Contraindicado em casos de feocromocitoma (potencialmente causaria crise adrenérgica) e insulinoma (potencialmente causaria hipoglicemia grave).

6. Interpretação

A resposta normal do cortisol ao estímulo do glucagon é CORTISOL > 18 mcg/dL, o que afasta Insuficiência Adrenal.

Obs: Provas com CORTISOL minimamente alterado (15-18 mcg/d) deveriam ser repetidas pelo menos uma vez, para confirmação de Insuficiência adrenal, exceto se a probabilidade pré-teste for grande.

7. Observações

Por se tratar de um exame seguro e bem tolerado o teste de estímulo com Glucagon pode ser realizado mesmo em crianças com menos de 15 kg.

Demais observações – Vide Teste de Tolerância à Insulina (ITT) com dosagem de cortisol.

8. Sugestão de leitura complementar

Arvat E, Maccagno B, Ramunni J, Maccario M, et al. Interaction between glucagon and human corticotrophin-releasing hormone or vasopressin on ACTH and cortisol secretion in humans. *Eur J Endocrinol*, 2000; 143:99-104.

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364-89.

Ceccato F & Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Jul 26;57(8):1125-1135.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152-67.

Grinspoon SK & Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:923-31.

Grossman AB. Clinical review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4855-63.

Kappy MS, Drake A, Gao D, Ratliff R. Assessing Adrenal Function in Primary Care Settings with a Single Sample Subcutaneous Glucagon Test. 2006;149:682-6

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 Nov;101(11):3888-3921.

Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, et al. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet*, 1988; 1:1208-1210.

05. Dosagem do Cortisol Salivar às 23h

1. Indicação

- Investigação de hipercortisolismo.

2. Racional

A dosagem basal tanto do cortisol como do ACTH tem valor limitado no diagnóstico da hiperfunção adrenal. Níveis de cortisol dentro da normalidade não diferenciam indivíduos normais de pacientes com hipercortisolismo, já que existe uma grande sobreposição de

valores. Entretanto, a perda do ritmo circadiano de liberação do cortisol é uma das primeiras alterações na síndrome de Cushing (Figura 1), sendo alterações nos níveis de cortisol salivar dosado entre 23 e 24 h observadas mesmo em pacientes com hipercortisolismo leve.

A dosagem do cortisol salivar noturno é especialmente interessante na diferenciação entre síndrome de Cushing e estados de pseudo-Cushing (alcoolismo, depressão, obesidade).

Figura 1. Níveis teóricos de cortisol salivar durante um dia típico em um indivíduo normal, um paciente com doença de Cushing leve e um paciente com síndrome de Cushing grave. Observe que o período das 23 às 3 h é o melhor para discriminar entre a doença de Cushing leve e indivíduos normais. Para fins de diagnóstico, o cortisol salivar é geralmente amostrado às 23h.



Fonte: Findling JW et Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am. 2005; 34:385-402.

3. Modo de execução

3.1. Preparo

- Não estar em uso de corticosteróides;
- Não consumir bebida alcoólica 24 h antes da coleta;
- Não comer 60 min antes da coleta;
- Evitar alimentos ácidos e doces 4 h e não escovar os dentes 2 h antes da coleta;
- Lavar a boca com água 10 min antes da coleta;
- Não fumar no dia da coleta.

3.2 Procedimentos

- A coleta é realizada habitualmente entre as 23 e 24 h (ou conforme médico solicitante);
- Colocar o rolo de algodão na boca movendo-o até que esteja totalmente molhado (2-3 min);
- Colocar o rolo de algodão no tubo plástico ("salivette") e vedá-lo com a tampa plástica e encaminhar ao laboratório.

3.3 Substância administrada e dose

Não se aplica.

3.4 Tempos de coleta

Não se aplica.

4. Efeitos adversos

Não há efeitos adversos.

5. Contraindicações

Não há contra-indicações.

6. Interpretação

A *Endocrine Society* recomenda um ponto de corte de 0,145 mcg/dL para afastar síndrome de Cushing.

7. Recomendações e observações

O cortisol apresenta desempenho semelhante ao cortisol livre urinário (CLU) no diagnóstico da síndrome de Cushing com sensibilidade de 92-100% e especificidade de 93-100%. Resultados falso positivos são mais comuns em pacientes com doença depressiva, indivíduos com alteração do ritmo sono-vigília e em pacientes criticamente enfermos.

Dentre as duas principais limitações na utilização do cortisol salivar citam-se a gengivite, já que possíveis sangramentos podem interferir no resultado, assim com a síndrome de Sjögren, onde com frequência a quantidade de saliva é insuficiente.

8. Sugestão de leitura complementar

Castro M & Moreira, AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 97-105, Feb. 2002.

Castro M., Paula C. L. Elias, Ana R. P. Quidute, Fernanda P. B. Halah, Ayrton C. Moreira, 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, Volume 84, Issue 3, 1 March 1999, Pages 878-882.

Findling JW and Raff H. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30:729-747.

Findling W and Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2005 Jun; 34:385-402.

Hawley JM, Owen LJ, Lockhart SJ, et al. Serum Cortisol: An Up-To-Date Assessment of Routine Assay Performance. Clin Chem 2016; 62:1220.

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin. Endocrinol Metab, 2008;93(5):1526-1540.

Maria Yaneva, Helen Mosnier-Pudar, Marie-Annick Dugué, Sophie Grabar, Yvonne Fulla, Xavier Bertagna, Midnight Salivary Cortisol for the Initial Diagnosis of Cushing's Syndrome of Various Causes, J Clin Endocrinol Metab, Volume 89, Issue 7, 1 July 2004, Pages 3345-3351.

Martinelli CE, Sader SL, Oliveira EB, et al. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. Clin Endocrinol 1999;51: 67-71.

Mohamed B. Elamin, M. Hassan Murad, Rebecca Mullan, Dana Erickson, et al, Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Metaanalyses, J Clin. Endocrinol Metab, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1553-1562

Moshang T. Editorial: Cushing's Disease 70 Years Later... and the Beat Goes on. J Clin Endocrinol Metab, 2003;88: 31-4.

06. Teste de Supressão do Cortisol com 1 mg de Dexametasona

1. Indicação

- Investigação do hipercortisolismo.

2. Racional

O teste baseia-se na fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e no "feedback" negativo que a administração exógena de glicocorticóide exerce inibindo a secreção de CRH e ACTH, com conseqüente redução da produção de cortisol pelas suprarrenais. Na síndrome de Cushing, entretanto, existe uma produção autônoma de cortisol que não é inibida por este mecanismo de feedback negativo.

Em indivíduos normais a administração de glicocorticóides em dose suprafisiológica resulta em supressão do ACTH e da secreção de cortisol. Já na síndrome de Cushing de qualquer causa não há supressão do eixo ACTH/cortisol quando doses baixas de glicocorticóides sintéticos são administradas.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Jejum não é necessário.
- Anticoncepcionais orais devem ser suspensos pelo menos 6 semanas antes do exame.

3.2 Procedimentos

- Administra-se 2 comprimidos de 0,5 mg (1 mg) de dexametasona por via oral entre 23 e 24 h.
- Na manhã seguinte, às 8 h, deverá ser realizada a coleta de sangue para dosagem do cortisol sérico.

3.3 Substância administrada e dose

Ver procedimentos.

3.4 Tempos de coleta

Não se aplica.

4. Efeitos adversos

Não há efeitos colaterais descritos.

5. Contraindicações

Reação de hipersensibilidade a corticosteroides.

6. Interpretação

Considera-se supressão do cortisol após 1 mg de DEXA valores inferiores a 1,8 ug/dL com sensibilidade de 98-100%.

7. Recomendações e observações

O ponto de corte de 1,8mcg/dL está associado a uma sensibilidade acima de 95% e uma especificidade de 80% no diagnóstico da síndrome de Cushing.

É importante ressaltar que condições que diminuem a meia-vida da dexametasona (anticonvulsivantes, rifampicina) assim como condições que aumentam a globulina ligadora de cortisol (CBG), aqui se destacando o hiperestrogenismo (gravidez, reposição hormonal, anticoncepcional oral), contribuem para diminuir a especificidade do exame (Quadro 1). Por outro lado, condições que aumentam a meia-vida da dexametasona (insuficiência renal crônica e insuficiência hepática) diminuem a sensibilidade do teste.

Quadro 1. Drogas que interferem com os testes diagnósticos para síndrome de Cushing.

Drogas que aceleram metabolismo da Dexametasona	Drogas que reduzem metabolismo da Dexametasona
Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina Rifampicina Pioglitazona	Itraconazol Ritonavir Fluoxetina Diltiazem Cimetidina
Drogas que elevam CBG (falsa elevação do cortisol)	Drogas que aumentam resultados de cortisol livre urinário

Estrogênios
Mitotane

Carbamazepina
Fenofibrato (aumento se feito por HPLC)
Alguns glicocorticóides sintéticos
(imunoensaios)

8. Sugestão de leitura complementar

Castro M & Moreira, AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 97-105, Feb. 2002.

Castro M., Paula C. L. Elias, Ana R. P. Quidute, Fernanda P. B. Halah, Ayrton C. Moreira, 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, Volume 84, Issue 3, 1 March 1999, Pages 878-882.

Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing syndrome: a systematic review and meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1553-1562.

Findling JW and Raff H. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30:729-747.

Findling W and Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2005 Jun; 34:385-402.

Hughes JM, Hichens M, Booze GW, Thorner MO. Cushing's syndrome from the therapeutic use of intramuscular dexamethasone acetate. Arch Intern Med, 1986 Sep;146(9):1848-9.

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet, 2015 Aug 29;386(9996):913-27.

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin. Endocrinol Metab, 2008;93(5):1526-1540.

Maria Yaneva, Helen Mosnier-Pudar, Marie-Annick Dugué, Sophie Grabar, Yvonne Fulla, Xavier Bertagna, Midnight Salivary Cortisol for the Initial Diagnosis of Cushing's Syndrome of Various Causes, J Clin Endocrinol Metab , Volume 89, Issue 7, 1 July 2004, Pages 3345-3351.

Martinelli CE, Sader SL, Oliveira EB, et al. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. Clin Endocrinol 1999;51: 67-71.

Moshang T. Editorial: Cushing's Disease 70 Years Later... and the Beat Goes on. J Clin Endocrinol Metab, 2003;88: 31-4.

07. Teste de Supressão com Dexametasona - dose baixa - 2 mg/2 dias (Liddle 1)

1. Indicação

- Avaliação de hipercortisolismo.

2. Racional

A dexametasona é um glicocorticóide capaz de suprimir a liberação hipofisária de ACTH e, conseqüentemente, a secreção de cortisol. Na síndrome de Cushing, entretanto, existe uma produção autônoma de cortisol que não é inibida por este mecanismo de feedback negativo.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Jejum não é necessário.
- Anticoncepcionais orais devem ser suspensos pelo menos 6 semanas antes do exame.

3.2 Procedimentos

- Administração de 0,5 mg de dexametasona de 6/6 horas a partir das 9 horas do 1º dia do teste até 3 horas do 3º dia, totalizando 8 comprimidos.
- Alternativamente, o guideline da Endocrine Society também propõe um protocolo diferente com administração de 0,5 mg de dexametasona de 6/6 horas a partir das 12 horas do 1º dia do teste até 6 horas do 3º dia, totalizando 8 comprimidos.
- Em crianças com menos de 40kg a dose preconizada é de 30 mcg/kg/dia de dexametasona (dividida em 4 tomadas).

3.3 Substância administrada e dose

Ver procedimentos.

3.4 Tempos de coleta

- Coleta de amostra às 9 horas do 3º dia (aproximadamente 6 horas após a última dose de dexametasona, seguindo o protocolo usual).
- Coleta de amostra às 8 horas do 3º dia, exatamente 2h após a última dose de dexametasona (protocolo alternativo).

4. Efeitos adversos

Epigastralgia, raramente.

5. Contraindicações

Hipersensibilidade a corticóides, diabetes mellitus descompensado, úlcera péptica, estrongiloidiases.

6. Interpretação

Resposta normal = supressão do cortisol para valores $< 1,8 \mu\text{g/dL}$, o que afasta o diagnóstico de síndrome de Cushing.

7. Recomendações e observações

Evidências indicam que o teste de Liddle 1 apresenta acurácia diagnóstica similar aos demais testes de triagem de hipercortisolismo.

Conforme discutido anteriormente (Quadro 1), é importante ressaltar que condições que diminuam a meia-vida da dexametasona (anticonvulsivantes, rifampicina) assim como condições que aumentam a globulina ligadora de cortisol (CBG), aqui se destacando o hiperestrogenismo (gravidez, reposição hormonal, anticoncepcional oral), contribuem para diminuir a especificidade do exame. Por outro lado, condições que aumentam a meia-vida da dexametasona (insuficiência renal crônica e insuficiência hepática) diminuem a sensibilidade do teste.

No quadro 2 destacamos as principais causas de pseudo-Cushing (situações que cursam com hiperatividade do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal, entretanto, sem síndrome de Cushing verdadeiro). Tais condições podem cursar com falta de supressão, sobretudo com dexametasona 1 mg e níveis discretamente elevados de cortisol livre urinário.

Quadro 2. Causas de pseudo-Cushing.

- Gestação
- Depressão, anorexia nervosa e outros distúrbios psiquiátricos
- Alcoolismo
- Obesidade mórbida
- Diabetes mal controlado
- Situações de estresse físico (hospitalização, cirurgias, dor)
- Desnutrição
- Exercício intenso e crônico

8. Sugestão de leitura complementar

Castro M & Moreira, AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 97-105, Feb. 2002.

Castro M., Paula C. L. Elias, Ana R. P. Quidute, Fernanda P. B. Halah, Ayrton C. Moreira, 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, Volume 84, Issue 3, 1 March 1999, Pages 878-882.

Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing syndrome: a systematic review and meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1553-1562.

Findling JW and Raff H. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30:729-747.

Findling W and Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2005 Jun; 34:385-402.

Hughes JM, Hichens M, Booze GW, Thorner MO. Cushing's syndrome from the therapeutic use of intramuscular dexamethasone acetate. Arch Intern Med, 1986 Sep;146(9):1848-9.

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet, 2015 Aug 29;386(9996):913-27.

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin. Endocrinol Metab, 2008;93(5):1526-1540.

Maria Yaneva, Helen Mosnier-Pudar, Marie-Annick Dugué, Sophie Grabar, Yvonne Fulla, Xavier Bertagna, Midnight Salivary Cortisol for the Initial Diagnosis of Cushing's Syndrome of Various Causes, J Clin Endocrinol Metab, Volume 89, Issue 7, 1 July 2004, Pages 3345-3351.

Martinelli CE, Sader SL, Oliveira EB, et al. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. Clin Endocrinol 1999;51: 67-71.

Moshang T. Editorial: Cushing's Disease 70 Years Later... and the Beat Goes on. J Clin Endocrinol Metab, 2003;88: 31-4.

08. Cortisol após Dexametasona - alta dose - 8mg/dia) (Liddle 2)

1. Indicação

- Diagnóstico diferencial entre as causas de síndrome de Cushing.

2. Racional

A lógica por trás desse método é a preservação do "feedback" negativo em doses mais altas de glicocorticóides em pacientes com tumores corticotrópicos. No entanto, 25-30% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH também podem mostrar o mesmo padrão de supressão de cortisol, levando a resultados falso-positivos.

3. Modo de execução

Este teste foi inicialmente projetado para medir os metabólitos do cortisol na urina de 24 horas. Atualmente, é realizada através da medição do cortisol sérico, havendo dois protocolos possíveis a serem seguidos.

3.1 Preparo do paciente

- Jejum não é necessário.
- Anticoncepcionais orais devem ser suspensos pelo menos 6 semanas antes do exame.

3.2 Procedimentos

Protocolo clássico:

Dia 1: Coleta de sangue entre 8 e 9 h para a determinação do cortisol sérico. Iniciar a ingestão de dexametasona 2 mg de 6/6 h.

Dia 3: Coleta de sangue entre 8 e 9 h para a determinação do cortisol sérico após uso da dexametasona por 48 h.

Protocolo simplificado:

Dia 1: Coleta de sangue entre 8 e 9 h para a determinação do cortisol sérico. Tomada única de 8 mg de dexametasona na noite do mesmo dia.

Dia 2: Coleta de sangue entre 8 e 9 h para a determinação do cortisol sérico após uso da dexametasona overnight.

3.3 Substância administrada e dose

- Protocolo clássico: Dexametasona 2 mg de 6/6 h, por 48 h, iniciando na manhã após o dia da primeira coleta de sangue.
- Protocolo simplificado: Dexametasona 8 mg entre 23 e 24 h do dia da primeira coleta de sangue.

3.4 Tempos de coleta

Não se aplica.

4. Efeitos adversos

Epigastralgia, raramente.

5. Contraindicações

Hipersensibilidade a corticóides, diabetes mellitus descompensado, úlcera péptica, estrogiloidiase.

6. Interpretação

- Cortisol sérico após supressão com dexametasona maior que 50% em relação às respectivas dosagens basais sugere doença de Cushing, enquanto a não supressão pode sugerir produção ectópica de ACTH ou tumor adrenal, sendo que o diagnóstico diferencial entre estas duas últimas patologias habitualmente não oferece dificuldade.
- Para aumentar a especificidade do método, um critério mais rigoroso foi proposto para o diagnóstico de doença de Cushing, ou seja, uma supressão de cortisol superior a 80%.

7. Observações

- Cerca de 12% dos pacientes com doença de Cushing (em especial macroadenomas) podem não apresentar supressão maior que 50%, enquanto cerca de 20% de pacientes com produção ectópica (em especial portadores de tumores carcinóides) e um terço dos pacientes com hiperplasia macronodular podem suprimir para valores inferiores a 50%.
- Aproximadamente 15% dos tumores ectópicos produtores de ACTH, especialmente os carcinóides do pulmão, respondem à dexametasona, ou seja, são supressíveis.
- Alternativamente ao teste de supressão com dexametasona dose alta pode ser realizado o teste com dexametasona em dose única noturna, apresentando a mesma sensibilidade e especificidade diagnóstica.
- É o método mais questionado na literatura devido à sua precisão limitada na diferenciação entre Doença de Cushing e secreção ectópica de ACTH. De fato, estudo recente reavaliando sua eficácia diagnóstica demonstrou acurácia de apenas 71%, aquém da probabilidade pré-teste para a população feminina, o que impõe sérias dúvidas sobre a real utilidade do teste de supressão com dose alta de dexametasona na atualidade.

8. Sugestão de leitura complementar

Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. 2001 Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In: Greenspan FS & Gardner DG, editors. Basic & Clinical Endocrinology. Guanabara Koogan; 334-376

Berenice B Mendonça. 2014, Testes dinâmicos em endocrinologia -USP.

Castro M & Moreira, AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 97-105, Feb. 2002.

Castro M., Paula C. L. Elias, Ana R. P. Quidute, Fernanda P. B. Halah, Ayrton C. Moreira, 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, Volume 84, Issue 3, 1 March 1999, Pages 878-882.

Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing syndrome: a systematic review and meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1553-1562.

Findling JW and Raff H. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing Syndrome. Endocrinol

Metab Clin North Am. 2001 Sep;30:729-747.

Findling W and Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2005 Jun; 34:385-402.

Hughes JM, Hichens M, Booze GW, Thorner MO. Cushing's syndrome from the therapeutic use of intramuscular dexamethasone acetate. Arch Intern Med, 1986 Sep;146(9):1848-9.

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet, 2015 Aug 29;386(9996):913-27.

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin. Endocrinol Metab, 2008;93(5):1526-1540.

Machado, M C et al . Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. Arch. Endocrinol. Metab., São Paulo , v. 60, n. 3, p. 267-286, June 2016 .

Maria Yaneva, Helen Mosnier-Pudar, Marie-Annick Dugué, Sophie Grabar, Yvonne Fulla, Xavier Bertagna, Midnight Salivary Cortisol for the Initial Diagnosis of Cushing's Syndrome of Various Causes, J Clin Endocrinol Metab , Volume 89, Issue 7, 1 July 2004, Pages 3345-3351.

Martinelli CE, Sader SL, Oliveira EB, et al. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. Clin Endocrinol 1999;51: 67-71.

Moshang T. Editorial: Cushing's Disease 70 Years Later... and the Beat Goes on. J Clin Endocrinol Metab, 2003;88: 31-4.

09. Teste combinado de Dexametasona/Desmopressina (DDAVP)

1. Indicação

- Diagnóstico diferencial entre síndrome de Cushing e pseudo-Cushing.
- Investigação precoce de recorrência de Doença de Cushing após cirurgia transesfenoidal.

2. Racional

A desmopressina (DDAVP) é um análogo da vasopressina seletivo para os receptores de vasopressina tipo 2 que mediam a retenção de água renal. Em contraste com o hormônio nativo arginina vasopressina, um conhecido secretagogo de ACTH, o DDAVP exerce mínima ou nenhuma atividade na secreção de ACTH. No entanto, em uma proporção substancial de pacientes com Síndrome de Cushing dependente de ACTH, o DDAVP provoca uma resposta de ACTH e cortisol, que contrasta com a mínima resposta obtida em indivíduos saudáveis. O

mecanismo subjacente a essa resposta paradoxal envolve a regulação positiva de receptor de vasopressina tipo 3 e/ou expressão aberrante de receptores do tipo 2 por células produtoras de ACTH neoplásicas. Isto faz com que o estímulo com DDAVP seja um teste adequado que permite distinguir o excesso de cortisol dependente de ACTH neoplásico do funcional (“síndrome de pseudo-Cushing”).

O estímulo com DDAVP após a supressão com dexametasona permite melhorar a especificidade do teste, uma vez que essa estratégia visa suprimir os corticotrofos normais, bem como qualquer resposta que possa ser observada devido ao estresse.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Jejum não necessário.
- Paciente deve adquirir o DDAVP previamente e deve leva-lo para o laboratório no dia do teste.
- Anticoncepcionais orais devem ser suspensos pelo menos 6 semanas antes do exame.

3.2 Procedimentos

- É realizada punção venosa do paciente com manutenção de acesso venoso pérvio durante todo o exame com scalp sanilizado.

3.3 Substância administrada e dose

- Paciente deve ingerir 2 comprimidos de dexametasona 0,5 mg às 24 h da noite anterior ao teste, totalizando 1 mg.
- No dia do teste, após punção venosa e coleta de amostra basal é administrado DDAVP na dose de 10 µg como um bolus intravenoso lento (8 horas após a administração da dexametasona).

3.4 Tempos de coleta

- Amostras de sangue para testar os níveis de ACTH e cortisol são coletadas antes e 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração do DDAVP.

4. Efeitos adversos

São raros com o uso da DDAVP, sendo os mais comuns: dor de cabeça, flushing facial, tontura, boca seca, náusea ou epigastralgia leve.

5. Contraindicações

História de doença renal grave e hiponatremia.

6. Interpretação

Um resultado de teste positivo, que indica resposta secretora corticotrófica persistente e inadequada ao DDAVP, requer aumento de ACTH e cortisol sérico de pelo menos 50% em comparação com a linha de base.

7. Observações

A dexametasona em dose baixa suprime a produção de cortisol em indivíduos com pseudo-Cushing, mas não em pacientes com síndrome de Cushing. Como os tumores produtores de ACTH mantém receptores para vasopressina tipo 2 e tipo 3, estes apresentam resposta positiva na produção de ACTH e cortisol quando administrado o DDAVP.

A associação dos dois parâmetros, ou seja, incremento de ACTH associado com incremento de cortisol superior ou igual a 50%, apresenta 100% de sensibilidade associado a 89% de especificidade.

8. Sugestão de leitura complementar

Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1553–1562.

Findling W and Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005 Jun; 34:385–402.

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin. Endocrinol Metab*, 2008;93(5):1526-1540.

Witek P, Zieliński G, and Szamotulska K. "Cushing's Disease: The Relevance of a Combined Dexamethasone Desmopressin Test as a Component of Postoperative Hormonal Evaluation." *International Journal of Endocrinology* vol. 2015 (2015): 357165.

Vassiliadi D & Tsagarakis S. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome, *Eur J Endocrinol*, 2018 May;178(5):R201-R214.

10. ACTH e Cortisol após estímulo com Desmopressina (DDAVP)

1. Indicação

- Diagnóstico diferencial entre as causas de síndrome de Cushing.

2. Racional

Em uma proporção substancial de pacientes com Síndrome de Cushing dependente de ACTH, o DDAVP provoca uma resposta de ACTH e cortisol, que contrasta com a mínima resposta obtida em indivíduos saudáveis. O mecanismo subjacente a essa resposta paradoxal envolve a regulação positiva de receptor de vasopressina tipo 3 e/ou expressão aberrante de receptores do tipo 2 por células produtoras de ACTH neoplásicas. Pacientes com doença de Cushing apresentam aumento exagerado nos níveis de ACTH e cortisol após DDAVP, uma vez que a maioria dos tumores secretores de ACTH tem receptores para DDAVP. Já os pacientes com tumor ectópico produtor de ACTH e os pacientes com síndrome de Cushing ACTH independente (adenoma/carcinoma adrenal, doença adrenal macronodular e micronodular) não respondem ao teste.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Jejum não necessário.
- Paciente deve adquirir o DDAVP previamente e deve leva-lo para o laboratório no dia do teste.
- Anticoncepcionais orais devem ser suspensos pelo menos 6 semanas antes do exame.

3.2 Procedimentos

- É realizada punção venosa do paciente com manutenção de acesso venoso pérvio durante todo o exame com scalp sanilizado.

3.3. Substância administrada e dose

- Após punção venosa e coleta de sangue nos tempos - 15 min e amostra basal, é administrado DDAVP na dose de 10 µg como um bolus intravenoso.

3.4 Tempos de coleta

- Amostras de sangue para testar os níveis de ACTH e cortisol são coletadas antes e 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração do DDAVP.

4. Efeitos adversos

São raros com o uso da DDAVP, sendo os mais comuns: dor de cabeça, flushing facial, tontura, boca seca, náusea ou epigastralgia leve.

5. Contraindicações

História de doença renal grave e hiponatremia.

6. Interpretação

- Incremento do ACTH $\geq 27,3$ ng/mL (6 pmol/L) em relação ao basal é indicativo de DOENÇA DE CUSHING, segundo estudos mais recentes. Usualmente o maior pico acontece no tempo de 30 minutos após administração do DDAVP.
- Outro critério também utilizado e já presente na literatura há mais tempo é o incremento do ACTH $> 50\%$ em relação ao basal e incremento do CORTISOL $> 20\%$ em relação ao basal, indicando o diagnóstico de DOENÇA DE CUSHING.

7. Observações

Cerca de 8% dos pacientes com doença de Cushing podem não responder ao teste, enquanto 20% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH podem apresentar resposta.

8. Sugestão de leitura complementar

Castro M & Moreira, AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 97-105, Feb. 2002.

Colombo, P., Passini, E., Re, T., Faglia, G. and Ambrosi, B. (1997), Effect of desmopressin on ACTH and cortisol secretion in states of ACTH excess. Clinical Endocrinology, 46: 661-668.

Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing syndrome: a systematic review and meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1553–1562.

Findling JW and Raff H. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30:729-747.

Findling W and Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2005 Jun; 34:385–402.

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin. Endocrinol Metab, 2008;93(5):1526-1540.

Mirella Moro, Pietro Putignano, Marco Losa, Cecilia Invitti, Caterina Maraschini, Francesco Cavagnini, The Desmopressin Test in the Differential Diagnosis between Cushing's Disease and Pseudo-Cushing States, J Clin. Endocrinol Metab, Volume 85, Issue 10, 1 October 2000, Pages 3569–3574

Moshang T. Editorial: Cushing's Disease 70 Years Later... and the Beat Goes on. J Clin Endocrinol Metab, 2003;88: 31-4.

Pecori Giralardi, F., Pivonello, R., Ambrogio, A. G., De Martino, M. C., De Martin, M., Scacchi, M., Colao, A., Toja, P. M., Lombardi, G. and Cavagnini, F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish

Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Clin Endocrinol, 2007, 66: 251-257.



© 2021 Dasa - Todos os direitos reservados