

Controvérsias no diagnóstico e tratamento do hipercortisolismo subclínico

Controversies in the diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism

DOI:10.34119/bjhrv4n5-030

Recebimento dos originais: 03/08/2021

Aceitação para publicação: 03/09/2021

Giovanni Ferreira Santos

Acadêmico de Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas

Endereço: Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais.

E-mail: giovanniferreira2007@gmail.com

Ana Laura Caldeira Souza

Acadêmico de Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas

Endereço: Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais.

E-mail: analauracs@unipam.edu.br

Lucas Santos de Barros Moreira

Acadêmico de Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas

Endereço: Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais.

E-mail: lucassbm2009@hotmail.com

Ana Luiza Carneiro Rodrigues Souza

Acadêmico de Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas

Endereço: Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais.

Gabriel Machado Souto Padron

Acadêmico de Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas

Endereço: Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais

E-mail: gabrielmspadron@gmail.com

Giselle Cunha Barbosa Safatle

Mestrado em Promoção de Saúde

Centro Universitário de Patos de Minas

Endereço: Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas, Minas Gerais

E-mail: giselle@unipam.edu.br

RESUMO

O Hiper cortisolismo Subclínico (HS) é uma condição de difícil diagnóstico e está presente em até 30% dos casos de Incidentaloma Adrenal (IA). O hiper cortisolismo em um nível sutil e prolongado tem diversas consequências, tendo como comorbidades associadas mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), a osteoporose, dislipidemia, a obesidade, doenças cardiovasculares e desequilíbrio no sistema músculo-esquelético. O diagnóstico ainda carece de um padrão ouro e diverge quanto as diversas diretrizes das sociedades de endocrinologia, porém o teste que tem se mostrado mais eficiente é o teste de supressão com 1mg de dexametasona (TSD), que deve ser acompanhado de outros testes de confirmação, que dependem da recomendação da diretriz analisada, os quais podem incluir o cortisol salivar noturno (CSN), o cortisol livre urinário de 24 horas (CLU), os níveis de ACTH e os níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), além de outros testes. O tratamento será decidido entre a intervenção cirúrgica ou pelo tratamento conservador. A decisão quanto o tratamento também não está em consenso na literatura, visto que existe a necessidade de evidências de mais alto nível, entretanto, estudos analisados parecem consentir para um bom prognóstico no que tange a intervenção cirúrgica em detrimento da terapia conservadora, a qual raramente mostra-se benéfica e pode apresentar, inclusive, piora do estado e comorbidades associadas ao HS.

Palavras-Chave: Hiper cortisolismo Subclínico, Síndrome De Cushing Subclínica, Incidentaloma Adrenal, Adrenalectomia.

ABSTRACT

Subclinical Hypercortisolism (HS) is a difficult to diagnose condition and is present in up to 30% of cases of Adrenal Incidentaloma (AI). Hypercortisolism at a subtle and prolonged level has several consequences, with hypertension (hypertension), type 2 diabetes mellitus (DM2), osteoporosis, dyslipidemia, obesity, cardiovascular disease, and musculoskeletal system imbalance as the most frequent associated comorbidities. The diagnosis still lacks a gold standard and differs in the various guidelines of the endocrinology societies, but the test that has proven most efficient is the 1mg dexamethasone suppression test (TSD), which must be accompanied by other confirmatory tests. These tests may include salivary nocturnal cortisol (NSC), 24-hour urinary free cortisol (ULC), ACTH levels, and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels, in addition to other tests. The treatment will be decided between surgical intervention or conservative treatment. The decision about the treatment is also not in consensus in the literature, since there is a need for higher level evidence, however, analyzed studies seem to consent for a good prognosis regarding surgical intervention in detriment of conservative therapy, which rarely shows beneficial and may even present worsening of the condition and comorbidities associated with HS.

Keywords: Subclinical hypercortisolism, Subclinical Cushing's Syndrome, Adrenal Incidentaloma, Adrenalectomy.

1 INTRODUÇÃO

O hiper cortisolismo subclínico (HS), também conhecido como síndrome de Cushing (SC) Subclínica é definido como o aumento crônico e discreto da secreção de

cortisol pelo córtex da glândula adrenal, sem que haja manifestações clínicas evidentes da condição (TABARIN, 2018). Raramente, o HS pode evoluir para síndrome de Cushing explícita (também chamada de hipercortisolismo clínico), cujo diagnóstico é mais simples em relação ao de HS, devido à presença de sinais clínicos detectáveis de maneira mais fácil. (MORELLI, 2018). Evidências baseadas em estudos de acompanhamento destes pacientes convergem para a ideia de que o HS talvez não seja o estágio inicial da SC clínica e pode ter um mecanismo e etiologia totalmente diferentes (LIU, 2020).

Com o avanço da tecnologia de imagens e as frequentes investigações da medicina clínica, massas adrenais denominadas de “incidentalomas” tem se tornado cada vez mais comuns, sendo encontradas em até 4.5% em tomografias computadorizadas (TC) realizadas por razões diversas. A definição de incidentaloma adrenal (IA) diz respeito a uma massa adrenal com, pelo menos, um dos diâmetros \geq a 1 cm, descoberta ocasionalmente em exames de imagem realizados para investigação de outras patologias. (PETRAMALA, 2020) e que atinge de 5% da população geral e 10% da população idosa. Após o encontro de tais massas, é fundamental definir a natureza da lesão (probabilidade maior ou menor de malignidade) e se são massas funcionantes do ponto de vista hormonal. Desses 5 a 10%, cerca de 30% apresenta secreção autônoma de cortisol, sem evidência clínica, que caracteriza o HS (GIORGI, 2019). A presença do IA, juntamente com a utilização de testes hormonais, auxilia no diagnóstico da condição, uma vez que, pela ausência de manifestações clínicas, não existe uma ampla opção para o diagnóstico e os exames já existentes, por vezes, podem se mostrar imprecisos (TABARIN, 2018).

Nos últimos anos, apesar dos adenomas funcionantes de adrenal serem a causa mais comum do HS, essa doença tem sido associada também aos adenomas classificados inicialmente como não funcionantes. Isto pode ocorrer devido à ciclicidade da secreção do cortisol, que pode ser de 12 horas a 85 dias (resultando em falsos-negativos nos exames). Assim, tanto os pacientes com adenomas funcionantes quanto não funcionantes podem estar sujeitos ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares (GIORGI *et al*, 2018). Dessa forma, é fundamental o rastreamento do HS em todos os pacientes diagnosticados com IA. Porém, em função da falta de sintomas característicos e da baixa especificidade que alguns testes possuem, um teste parâmetro padrão ouro para o diagnóstico ainda não foi definido. (CHIODINI *et al*, 2016b).

2 CONSEQUÊNCIAS DO HIPERCORTISOLISMO SUBCLÍNICO

Os pacientes que têm HS, de modo geral, não apresentam sinais e sintomas clássicos da SC. No entanto, o HS tem sido associado a complicações cardiovasculares, metabólicas e do sistema músculo-esquelético.

A avaliação dos efeitos cardiovasculares e metabólicos do excesso discreto de cortisol em pacientes avaliados por IA, mostrou que, entre os eventos cardíacos mais comuns relacionados com o HS, tem-se a HAS como a comorbidade mais prevalente (KELSALL, 2020). Além disso, em pacientes com maiores níveis séricos de cortisol, evidenciou-se maior incidência de eventos cardiovasculares, definidos como doenças coronariana ou derrame por isquemia ou hemorragia (MORELLI, 2018). Nos pacientes com IA, as principais causas de mortalidade foram as doenças coronarianas e isquêmicas; houve aumento de hipertrofia ventricular esquerda, redução da tolerância à carboidratos e DM, aumento da gordura visceral e da mortalidade por todas as causas. (KELSALL, 2020).

Em um trabalho, Morelli *et al.* compararam diversos estudos sobre a mortalidade por eventos cardiovasculares em pacientes com HS. Um deles avaliou a mortalidade cardiovascular em pacientes com HS e mostrou elevada prevalência de fatores de risco cardiovascular e aumento da prevalência e incidência de eventos cardiovasculares (MORELLI, 2018). Foram encontradas, ainda, outras alterações associadas ao aumento do risco cardiovascular devido ao HS, como maior deficiência no sistema anticoagulante, aumento de gordura visceral, alta espessura de gordura epicárdica e massa ventricular esquerda. Já outros estudos confirmam uma maior espessura da íntima-média carotídea, maior frequência cardíaca e maiores diâmetros sistólico e diastólico final em pacientes com HS, além de um risco de acidentes vascular encefálico (AVE) e doença coronária surpreendentemente maior nesses pacientes quando em comparação com aqueles que apresentam SC. Foi observado, também, que, à longo prazo, a taxa de sobrevivência dos pacientes com HS em comparação com pacientes com níveis normais de cortisol, passando pelas mesmas condições (grandes eventos cardiovasculares) é muito menor, podendo estar reduzida em 57% a 91% (MORELLI, 2018).

O excesso de cortisol presente no HS tem sido associado, também, a alterações nos perfis lipídico e glicêmico. A prevalência aumentada de DM nestes pacientes está relacionada às ações hiperglicemiantes do cortisol. O excesso deste leva a um aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepáticas e diminuição da absorção de glicose pelos

tecidos dependentes da insulina (especialmente tecido muscular esquelético), assim como a inibição da secreção de insulina das células β -pancreáticas (PETRAMALA, 2020).

Outra comorbidade associada ao HS é a obesidade. Esta é caracterizada por aumento da gordura visceral, que contribui para o surgimento de DM e dislipidemia. Nesse sentido, Yener *et al.* (2017) estudando 44 pacientes com HS, por meio de tomografia para analisar o conteúdo de gordura visceral, concluiu que a exposição prolongada a baixos níveis de cortisol fornece um acréscimo significativo no acúmulo de gordura visceral, que ocorre, de maneira fisiopatológica, por meio do aumento da expressão de receptores de glicocorticóides, que são responsáveis pela expressão e ativação da enzima 11 β -hidroesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) que é responsável pela conversão de cortisona em cortisol. A estimulação de 11 β -HSD1 tem se mostrado positivamente associada à expansão do tamanho dos adipócitos no omento e à adiposidade visceral. Essa diferenciação dos adipócitos, leva à maior síntese de triglicerídeos e, conseqüentemente, contribui para a resistência insulínica, criando uma série de efeitos em cadeia e extremamente prejudiciais (KELSALL, 2020).

A dislipidemia também pode estar presente em pacientes com HS. No entanto, não é claro se o hipercortisolismo pode provocar a dislipidemia de modo direto ou se a hiperinsulinemia e a obesidade visceral – de certa forma, conseqüentes ao HS – é que alteram o metabolismo lipídico. Dentre as alterações nos lipídeos, foi encontrado um aumento dos triglicerídeos, do colesterol total, do LDL e uma diminuição do HDL (KELSALL, 2020). No sentido dessas alterações, Mengsi *et al.* encontraram anormalidades metabólicas com números apenas ligeiramente menor do que em pacientes clínicos com SC, evidenciando que o estado metabólico dos pacientes com HS deve ser cuidadosamente analisado por meio de uma avaliação abrangente, visto que elas podem contribuir para o desenvolvimento da dislipidemia. (LIU, 2020).

Além das alterações cardiovasculares e metabólicas, o HS tem sido relacionado a prejuízos do sistema músculo- esquelético. O HS pode levar a uma redução na densidade mineral óssea (DMO) (possivelmente associada a uma diminuição da qualidade do osso). Esta redução da DMO eleva o risco de fraturas vertebrais. O mecanismo fisiopatológico descrito por vários estudos seria o aumento da remodelação com redução na formação óssea, medida pela redução dos níveis de osteocalcina, em pacientes com HS. O excesso de glicocorticóide inibe a diferenciação e a atividade osteoblástica no osso e aumenta a apoptose osteoblástica. Nas mulheres pós-menopausa, a deficiência estrogênica torna o tecido esquelético mais sensível ao excesso de glicocorticóide. Assim, quanto aos dados

encontrados em relação ao risco de fratura, demonstra-se que em pacientes com HS, a prevalência de fraturas varia entre 46,3% e 82,4%, sendo maior do que em indivíduos controle. Além disso, estudos longitudinais têm mostrado que 24-48% dos pacientes com HS podem experimentar uma nova fratura vertebral assintomática ao longo do tempo. O risco aumentado de fratura no HS parece ser interdependente do sexo e do estado gonadal (CHIODINI, 2016a).

Outra manifestação clínica presente nos pacientes com HS (especialmente as mulheres) é a sarcopenia. Essa afeta, especialmente, a musculatura proximal dos membros inferiores. Foi observado em um estudo que as mulheres com HS apresentaram massa magra e massa muscular esquelética apendicular significativamente menores quando comparadas a pacientes com IA não funcionante. No sexo masculino, não houve diferença relevante da composição corporal (KIM, 2018).

3 DIAGNÓSTICO DO HS

Ainda não existe consenso em relação aos critérios diagnósticos de HS. (HSIED, 2019). O teste de supressão com 1 mg de dexametasona (TSD) é o procedimento diagnóstico inicial preconizado pela maioria das sociedades de endocrinologia na investigação do hipercortisolismo. A dexametasona é administrada na noite anterior à coleta de sangue, entre 23 e 24 horas. O raciocínio para a realização deste teste é que, na presença de hipercortisolismo, há perda da supressibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pela dexametasona.

Outros testes podem ser feitos para investigar a possibilidade de HS, sendo usados apenas para confirmação do TSD (2, 4). Um deles é a dosagem do cortisol salivar noturno (CSN); este teste tem como objetivo detectar a perda do ritmo circadiano do cortisol (níveis elevados em pacientes com hipercortisolismo). Porém, o CSN tem sensibilidade de apenas 89% e especificidade de 85% para detecção de HS (DEBORNO, 2015; ZAVATTA, 2018). O cortisol livre urinário de 24 horas (CLU) integra a produção diária de cortisol, mas possui baixa sensibilidade na detecção de um excesso leve de cortisol.

Os níveis basais de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) inferiores a 10 pg/ml após realização de DST sugerem hipercortisolismo, embora nem sempre o ACTH esteja suprimido, especialmente se o hipercortisolismo for leve (DEBORNO, 2015). Os níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)+ são frequentemente reduzidos em pacientes com hipercortisolismo por duas razões: atividade reduzida da 17,20-liase em tumores hiperfuncionantes e estimulação reduzida do córtex adrenal

adjacente/contralateral ao tumor pelos baixos níveis de ACTH. Um grande estudo retrospectivo mostrou que níveis de DHEAS inferiores a 40 mg/dL tinham especificidade de 75% e sensibilidade de 68% na identificação de HS (ZAVATTA, 2018).

As divergências no diagnóstico de HS nas diretrizes dificultam a definição de um consenso nas condutas adotadas. No geral, a maior discordância entre as diretrizes é sobre qual seria o valor de cortisol considerado normal pós TSD. Os valores variam de 1,8 ug/dL a 5ug/dL. O segundo teste de rastreio e os testes confirmatórios também diferem entre os guidelines. Além disso, algumas delas divergem, ainda, a respeito de quais deveriam ser os 1º e 2º testes de rastreio e ao teste confirmatório (Tabela 1).

A diretriz da Sociedade Japonesa de Endocrinologia, de 2018 é a mais recente na discussão sobre os critérios diagnósticos de hipercortisolismo subclínico. Ela considera os seguintes critérios: (1) Presença de massa adrenal -incidentalomas adrenais; (2) Ausência de sinais e sintomas da síndrome de Cushing; (3) Critérios laboratoriais (testes confirmatórios): (3.1) níveis normais de cortisol sérico; (3.2) secreção autônoma de cortisol confirmada pelo TSD; (3.3) níveis plasmáticos baixos de ACTH pela manhã (<10 pg /mL); (3.4) sem alterações diurnas nos níveis de cortisol sérico; (3.5) captação unilateral na cintilografia adrenal; (3.6) baixos níveis séricos de DHEA; (3.7) insuficiência adrenal transitória ou atrofia do córtex adrenal normal anexado após a remoção do tumor adrenal (YANESE *et al*, 2018). Os valores do TSD considerados como resultados positivos podem ser: a) Pós DST \geq 5ug/dL + 1 teste confirmatório positivo; (2) Pós DST \geq 3ug/dL + presença de 2 testes confirmatórios positivos; (3) Pós DST \geq 1.8ug/dL + 2 testes confirmatórios positivos. É importante ressaltar que, segundo a diretriz japonesa, hipertensão arterial sistêmica, obesidade geral, intolerância a glicose, osteoporose e dislipidemias não são levadas em consideração como características condicionais da Síndrome de Cushing Clínica (YANESE *et al*, 2018).

Tabela 1: Diagnóstico do Hipercortisolismo Subclínico de acordo com as principais diretrizes.

	1º Teste de Rastreio	2º Teste de Rastreio	Testes Confirmatórios (TC)
AACE/AAES	Pós 1mg-DST >5ug/dL; Cortisol Salivar Noturno(NR)	24h UFC Cortisol Noturno(NR).	(NR); Salivar Dose baixa DST 2º dia; ACTH em caso de AI (baixo ou suprimido); DHEAS (baixo).
NIH	Pós 1mg-DST >5ug/dL	Não mencionado	Cintilografia Adrenal (NR)
ES	Pós 1mg-DST > 1.8ug/dL Cortisol Salivar Noturno >145ng/dL	24h UFC Cortisol sérico à meia-noite(NR); Cortisol Salivar Noturno(NR).	Dose baixa DST 2º dia (NR) ACTH em caso de AI (suprimido) DHEAS (suprimido).

FSE	Pós 1mg-DST > 1.8ug/dL	24h UFC Cortisol sérico à meia-noite Cortisol Salivar Noturno	DHEAS (NR) ACTH em caso de AI
IACE	Pós 1mg-DST < 1.8 é descartado; Pós 1mg-DST entre 1.8 e 5ug/dL é indeterminado Pós 1mg-DST > 5ug/dL confirma	24h UFC Cortisol sérico à meia-noite Dose alta DST 2º dia (NR) Cortisol Salivar Noturno (NR)	Dose baixa DST 2º dia (NR) ACTH em caso de AI (baixo ou suprimido) DHEAS (NR) Cintilografia Adrenal (NR)
ESE/ENSAT	(1) Pós 1mg-DST < 1.8 é descartado (2) Pós 1mg-DST entre 1.8 e 5ug/dL possível HS (3) Pós 1mg-DST > 5ug/dL confirma.	24h UFC em "(3)" Cortisol Salivar Noturno em "(3)" Dose alta DST 2º dia em "(3)"	ACTH em caso de AI (baixo ou suprimido)
AME	Pós 1mg-DST < 1.8 é descartado Pós 1mg-DST entre 1.8 e 5ug/dL indeterminado Pós 1mg-DST > 5ug/dL confirma.	Cortisol Sérico a Meia-noite Dose baixa DST 2º dia Cortisol Salivar a Meia-noite (NR)	ACTH 24h UFC DHEAS (NR)
JES	Adrenal Incidentaloma Ausência de características de SC ou Níveis basais de cortisol séricos normais + TC	(1) Pós DST ≥ 5ug/dL + 1 TC (2) Pós DST ≥ 3ug/dL + 2TC (3) Pós DST ≥ 1.8ug/dL + 2TC	Em "(1)", Secreção autonômica de Cortisol pós-DST durante a noite Em "(2)", aplica-se "(1)" + IA Transitória ou Atrofia pós; adrenalectomia/↓ACTH manhã/ ↔ Cortisol sérico diurno/ Cintilografia Adrenal Em "(3)", aplica-se "(1)" + ↓ACTH manhã + ↔ Cortisol sérico diurno/IA Transitória ou Atrofia pós adrenalectomia

Fonte: Adaptado de Yanese *et al* (14) e Hsieh, L, B (13). NR = Não recomendado. ESE = European Society of Endocrinology; ENSAT = European Network for the Study of Adrenal Tumours; AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; AACE = American Association of Clinical Endocrinology; NIH = National Institutes of Health; ES = Endocrine Society; FSE = French Society of Endocrinology; IACE = Italian Association of Clinical Endocrinologists; AME = American Association of Clinical Endocrinologists; JES = Journal of Endocrine Society.

Por não haver ainda um teste de triagem ouro, diferentes diretrizes são adotadas em vários países. As diretrizes italianas, por exemplo, sugerem que o HS é improvável se o cortisol sérico for <1,8 µg/dL após 1mg TSD e, provavelmente, se for ≥5 µg/dL após 1mg TSD, já seria feito o diagnóstico de HS. Porém, se o valor estiver entre 1,8µg/dL e 5 µg/dL, o resultado será inconclusivo. A diretriz japonesa define que o cortisol sérico ≥1,8µg/dL após 1mg de TSD confirma o diagnóstico de HS quando o ACTH basal for <10 pg/mL e quando o cortisol sérico basal estiver ≥5 µg/dL às 21h-23h. Apenas as diretrizes da Endocrine Society recomendaram a medição do cortisol salivar à noite como teste de triagem primário.

A partir do exposto, nota-se que a adoção de testes de confirmação para provar secreções leves de cortisol, como TSD em alta dose, e medições de cortisol livre na urina de 24h (UFC), cortisol salivar, ACTH basal ou DHEA-S, não seguem uma uniformidade em cada guideline (YANESE *et al*, 2018).

Adicionalmente, quando se compara a realização dos testes primários e secundários, nota-se uma diferença de escolha entre alguns guidelines. Nesse sentido, de acordo com a maioria das diretrizes analisadas, o teste de supressão de 1mg TSD é a ferramenta de rastreio mais indicada e utilizada. Dois guidelines analisados utilizam também a dosagem salivar de cortisol noturno. Com relação aos testes secundários, três dos guidelines utilizam o UFC 24 horas, dois não o recomendam, e alguns acrescentam o cortisol sérico à meia-noite, dose alta TSD 2º dia e dose baixa TSD 2º dia, apesar de também não serem recomendados por todos. Sobre os testes confirmatórios, o ACTH e o DHEAS baixos ou suprimidos em casos de pacientes com IA são utilizados por algumas diretrizes analisadas, o segundo, porém, não apresenta boa recomendação. Outros testes, como a Cintilografia Adrenal e a dose baixa de TSD 2º dia não são recomendados e por esse motivo são feitos com menor frequência (YANESE *et al*, 2018; HSIEH *et al*, 2019).

4 TRATAMENTO DO HS

No que concerne à escolha de tratamento cirúrgico ou conservador para o HS, ainda não há consenso na literatura. Porém, sugere-se as seguintes indicações para a realização da cirurgia quando da descoberta de um IA (1) Lesões com suspeita de malignidade nas provas de imagem, independentemente do tamanho; (2) De acordo com o tamanho da lesão benigna a priori, não funcionante >6cm unanimidade em sua retirada; a partir de 3 a 6cm não há unanimidade, embora a maioria recomende a remoção; <3cm: vigilância e observação; (3) Metástase única ou angiomiolipoma; (4) Massas adrenais em funcionamento. No caso do IA que cursa com o HS, a literatura científica converge para a individualização da conduta que deve levar em consideração fatores como gravidade das comorbidades, idade e condição clínica do paciente (PETRAMALA, 2017; OSEGUERA *et al*, 2016).

A literatura atual traz diversos estudos que discutem sobre qual seria o tratamento mais adequado para o paciente com IA e HS. A maioria dos estudos defende a adrenalectomia unilateral em detrimento do acompanhamento clínico. Petramala et al (2017), em consonância com o resultado de outros estudos (OSEGUERA *et al*, 2016; BANCOS *et al*, 2016; SATO *et al*, 2020; RAFAELLI, 2016), observaram um total de 70 pacientes diagnosticados com HS, 26 submeteram-se à adrenalectomia e 44 ao tratamento conservador. No grupo que realizou a cirurgia, a prevalência de HAS era de 85%; DM: 38%; SM: 54%; Obesidade: 53.8%. Após 12 meses da realização da adrenalectomia unilateral, observou-se importante remissão dessas comorbidades: HAS 58,5%; DM:

23.4%; SM: 23%; Obesidade: 24.5). Dos que foram submetidos ao tratamento conservador, observou-se piora dos parâmetros avaliados pelo aumento da prevalência das comorbidades (HAS 63.1% inicialmente, para 72.5%; DM 25% para 38.5%; SM 39% para 45%; Obesidade 25% para 38.5%), além de um aumento significativo do diâmetro da massa adrenal. Portanto a adrenalectomia unilateral pode ser uma alternativa para o tratamento do IA associado ao HS, mas que deve ser realizada obedecendo a critérios bem estabelecidos dando-se prioridade a pacientes com alterações cardio-metabólicas significativas. O diagnóstico precoce do HS e o tratamento cirúrgico precoce podem reduzir, de maneira expressiva, a incidência de complicações por essa patologia. (PETRAMALA, 2017).

A adrenalectomia mostrou-se, também, útil nos portadores de osteoporose, visto que a porcentagem de pacientes com novos casos e fraturas vertebrais foi menor no grupo dos adrenalectomizados, com aumento da DMO. Houve risco 15 vezes maior de um novo caso de osteoporose ou fratura vertebral no grupo de acompanhamento clínico independentemente da idade. (SALCUNI *et al*, 2016). Um estudo mostrou que 55 pacientes analisados longitudinalmente, com e sem HS, por 24 meses, a cirurgia reduziu 30% o risco de fratura, independente do sexo, idade, cortisol pós 1mg de DST, DMO espinhal e presença de fratura vertebral no início do estudo (CHIODINI, 2016a).

Posteriormente à realização da cirurgia observou-se resultados satisfatórios; nos grupos cirúrgicos, constata-se o nível do cortisol diminuído, o nível de ACTH aumentado de maneira gradual e o ritmo também de volta ao normal, além de prevalente diminuição do IMC à níveis normais, da pressão sistólica e diastólica e da melhora do metabolismo da glicose (LIU *et al*, 2020); sabe-se, também, que a reserva reduzida de GH em pacientes com excesso de cortisol parece melhorar logo após a normalização dos níveis de cortisol, mas se esses pacientes forem tratados de forma conservadora, o déficit de GH pode persistir por muitos anos (CHIODINI *et al*, 2016a). Wang *et al*. (2019) demonstraram que, quanto ao período perioperatório, a prevalência de insuficiência adrenal é baixa e os sinais são normalmente suaves; no entanto na primeira semana após a cirurgia, 10 pacientes com ligeiros sintomas de hipocortisolismo receberam hidrocortisona oral. Além disso, conclui-se que o período pós-operatório é um poderoso estímulo para a ativação do eixo HPA, visto que os doentes com hipercortisolismo subclínico não tinham a função HPA suprimida ao se submeterem ao stress cirúrgico (KHAWANDANAH, 2019).

As diretrizes da ESE/ENSAT (European Society of Endocrinology/ European Network for the Study of Adrenal Tumors) recomendam que a cirurgia deve ser realizada

em pacientes com adenomas unilaterais, na ausência de supressão ao DST (cortisol > 5 mg/dL) e, pelo menos, duas comorbidades potencialmente relacionadas ao hipercortisolismo (ZAVATTA, 2018). Entretanto, essas diretrizes recomendam que a adrenalectomia deve ser feita em todos os pacientes diagnosticados clínica e laboratorialmente com HS e nos quais este seja acompanhado de comorbidades resistentes ao tratamento (HAS, obesidade, intolerância a glicose, queda da DMO e dislipidemia) (YANESE *et al*, 2018). A diretriz ainda reforça que a cirurgia está indicada para tumores adrenais maiores ou iguais a 3cm de diâmetro ou para o aumento contínuo quando são menores que 3cm (YANESE *et al*, 2018).

O uso da terapia com glicocorticoides no pós-operatório também é fonte de discussão. Estudos recentes demonstraram que essa terapia pode ser feita por um período mais curto de tempo nos pacientes com HS, em comparação ao período preconizado nas diretrizes de terapêutica da síndrome de Cushing clássica. Porém, são necessários mais estudos sobre essa questão, a fim de se evitar tanto o hipoadrenalismo assim como o uso prolongado de corticoide desnecessariamente. HS (RAFAELLI *et al*, 2016; WANG *et al*, 2019; KHAWANDANAH, 2019).

Quanto à decisão final sobre o tratamento, os estudos analisados parecem consentir para um bom prognóstico no que tange a intervenção cirúrgica em detrimento a terapia medicamentosa, entretanto, necessita-se de evidências de mais alto nível e que demonstrem o desfecho a longo prazo, como mortes e eventos cardiovasculares (LIU *et al*, 2020). Portanto, não existe, ainda, uma convergência de ideias absoluta quanto a realização da adrenalectomia, por mais que apresente melhoras importantes na maioria das comorbidades associadas, como HAS, DM2, Obesidade, Osteoporose/Osteopenia e padrão hormonal e lipídico, enquanto o tratamento convencional raramente mostra-se benéfico, podendo apresentar, inclusive, piora do estado e comorbidades associados ao HS (PETRAMALA *et al*, 2017); Mengsi *et al*. mostraram que, daqueles analisados sem a intervenção cirúrgica, de 6 pacientes com obesidade ou sobrepeso, 5 não tiveram mudanças significativas durante o acompanhamento; apenas 1 dos 8 pacientes hipertensos mostrou melhora e dos 4 pacientes com HS que apresentavam o metabolismo da glicose anormal, apenas 1 entrou em estado de remissão (LIU *et al*, 2020).

Nesse sentido, a decisão para a realização ou não da adrenalectomia é um difícil processo a ser enfrentado pelos médicos endocrinologistas. Sendo assim, devido às diversas indicações dos guidelines quanto a decisão da cirurgia e que a demora para realização de uma adrenalectomia (que, em alguns casos, já seria necessária) pode fazer

com que as comorbidades atuais progridam muito (BANCOS *et al*, 2016); porém, embora essencial para o manejo adequado da patologia, o diagnóstico precoce pode ser dificultado pela possibilidade de resultados falso-negativos, postergando, ainda mais, o tratamento adequado (TABARIN, 2018). Assim, alguns estudos salientam a importância de um período de terapia medicamentosa, antes da cirurgia, pela possível diminuição do colesterol (fator que pode participar na atenuação de sequelas, quando em níveis mais baixos para a cirurgia) e de outras comorbidades, porém confirmando o sucesso da adrenalectomia, especialmente na prevenção a longo termo da mortalidade (MILLER, 2020). Em paralelo, pode-se observar que, no geral, convém que para a decisão do cirurgião, o mesmo deva analisar o paciente de maneira intrínseca, desde a idade, o risco de fratura, a condição geral de saúde e complicações das comorbidades, até a vontade própria (ZAVATTA, 2018), coincidindo bastante com diretrizes da ESE/ENSAT que recomendam que a cirurgia deve ser realizada em pacientes com adenomas unilaterais, na ausência de supressão ao DST (cortisol > 5 mg/dL) e pelo menos duas comorbidades potencialmente relacionadas ao hipercortisolismo (ZAVATTA, 2018). Entretanto, novos parâmetros devem ser colocadas em pauta, como a questão da análise, por tomografia computadorizada da gordura visceral e dos níveis de HAS e DM, que podem gerar referências para a escolha mais precisa da população para realização da cirurgia (LIU *et al*, 2020).

5 CONCLUSÃO

Uma vez que os pacientes não mostram sinais clássicos da SC, é difícil definir um ponto de corte para o teste e há uma alta taxa de falso-positivo com os pontos de corte usados. Além disso, não está disponível uma diretriz definitiva de como tratar estes pacientes. O manejo é discutível com alguns endocrinologistas a favor de uma abordagem mais conservadora enquanto outros adotam baixos limiares para a cirurgia. Até o presente momento não é possível identificar de modo acurado pacientes que tem maior probabilidade de ser beneficiar do tratamento cirúrgico ou do tratamento conservador. Isto resulta na imprevisibilidade dos desfechos como evidenciado pelos resultados conflitantes nos estudos publicados.

REFERÊNCIAS

1. CHIODINI, I et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endogenous subclinical hypercortisolism and bone: a clinical review. **European Journal**, Great Britain, v. 175:6, p. 265-282, dec. 2016a.
2. ZAVATTA, G; DI DALMAZI, G. Recent Advances on Subclinical Hypercortisolism. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, Bologna, Italy, v. 47(2), p. 375-383, 2018.
3. KELSALL, Alan; IQBAL, Ahmed; NEWELL-PRICE, John. Adrenal incidentalomas: cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. **Gland Surgery**: Sheffield, UK, v. 9, n. 1, p. 94-104, 2020.
4. DEBORNO, Miguel; NEWELL-PRICE, John. Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. **Copyright**: Sheffield, UK, v. 22, n. 3, p. 185-192, 2015.
5. TABARIN, A. Do the Diagnostic criteria for subclinical hypercortisolism exist?. **Annales d'endocrinologie**, Paris, França, v. 79(3), p. 146-148, abr. 2018.
6. MORELLI, V; AROSIO, M; CHIODINI, I. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. **Annales d'endocrinologie**, Paris, França, v. 79(3), p. 149-152, mar. 2018.
7. HUN LEE, S et al. New diagnostic criteria for subclinical hypercortisolism using postsurgical hypocortisolism: the Co-work of Adrenal Research study. **Clinical Endocrinology**, United States of America, v. 86(1), p. 10-18, jul. 2016.
8. GIORGI, R. B; CORREA, M. V; BARBOSA, F. A. C; KATER, C. E. Cyclic Subclinical Hypercortisolism: A Previously Unidentified Hypersecretory Form of Adrenal Incidentalomas. **Journal of the Endocrine Society**, São Paulo, v.3, p. 678-686, fev. 2019.
9. CHIODINI, I et al. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome. **Endocrine**, New York, USA, v. 56(2), p. 262-266, jul. 2016b.
10. CHIODINI, I; MORELLI, V. Subclinical Hypercortisolism: How to Deal With It?. **Frontier of hormone research**, Switzerland, v. 46, p. 28-38, mai. 2017.
11. MILLER, S, B; AUCHUS, J, R. Evaluation and Treatment of Patients With Hypercortisolism: A Review. **JAMA Surgery**, v. 155(12), p. 1152-1159, dez. 2020.
12. DI DALMAZI, G et al. Subclinical Hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease?. **European Journal of Endocrinology**, Great Britain, v. 173(4), p. 61-71, out. 2015.
13. HSIED, B, L; MACKINNEY, E; WANG, S, T; When to Intervene for Subclinical Cushing's Syndrome. **The Surgical clinics of North America**, v. 99(4), p. 747-758, mai. 2019.

14. YANESE et al. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Jpan Endocrine Society. **Endocrine Journal**, Japan, v. 65(4), p. 383-393, mar. 2018.
15. KHAN, U. Nonfunctioning and Subclinical Cortisol Secreting Adrenal Incidentalomas and their Association with Metabolic Syndrome: A Systematic Review. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, India, v. 23(3), p. 332-346, jun. 2019.
16. OSEGUERA, J. F et al. Adrenal Incidentaloma: A medical Challenge - Case Report. **iMedPub Journals**, Honduras, v. 12, 5p. abr. 2016.
17. SALCUNI, Antonio Stefano et al. Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. **European Journal of Endocrinology**, Italy. v. 174, p. 261–269, dez. 2016.
18. BANCOS, I et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, Great Britain, v. 175(6), p. 283-295, dez. 2016.
19. PETRAMALA et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing. **Endocrine**, New York, USA, v. 70(1), p. 150-163, out 2020.
20. SATO et al. Adrenalectomy in Japanese patients with subclinical Cushing syndrome: 1-mg dexamethasone suppression test to predict the surgical benefit. **International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association**, Japan, v. 28(3), p. 273-279, nov. 2020.
21. RAFFAELLI, Marco MD; et al. Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome. **Surgery**: Rome, Italy, v. 161, n. 1, p. 264-271, 2016.
22. WANG, Dong MD; et al. Is prophylactic Steroid Treatment Mandatory for Subclinical Cushing Syndrome After Unilateral Laparoscopic Adrenalectomy? **Copyright**: Beijing, China v. 29, n. 1, 2019.
23. KHAWANDANAH, Dena; ELASMAR, Nadine; ARAFAH, Baha M; Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal function immediately after resection of adrenal adenomas in patients with Cushing's syndrome and Other with incidentalomas and subclinical hypercortisolism. **Springer Science**: Cleveland, USA, p. 140-148, 2019.
24. GOH, Z et al. Three-year follow up of adrenal incidentalomas in a New Zealand centre. **Internal Medicine Journal**, New Zealand, v. 50(3), p. 350-356, mar. 2020.
25. LIU, S, M et al. Clinical Features and outcomes of surgical versus conservative management in patients with subclinical Cushing's syndrome. **Zhonghua yi xue za zhi**, China, v. 100(36), p. 2834-2840, set. 2020.

26. YASUDA, S et al. Clinical characterization of patients with primary aldosteronism plus subclinical Cushing's syndrome. **BMC Endocrine Disorders**, Japan, v. 20(9), jan. 2020.
27. HÁNA, V et al. Novel GC-MS/MS Technique Reveals a Complex Steroid Fingerprint of Subclinical Hypercortisolism in Adrenal Incidentalomas. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. USA, v. 104(8), p. 3545-3556, ago. 2019.
28. KIM, J et al. Alteration in skeletal muscle mass in women with subclinical hypercortisolism. **Endocrine**, Korea, v. 73, p.134–143, mai. 2018.
29. PETRAMALA et al. Clinical Benefits of Unilateral Adrenalectomy in Patients with Subclinical Hypercortisolism Due to Adrenal Incidentaloma: Results from a Single Center. **High Blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension**, Switzerland, v. 24(1), p. 69-75, mar. 2017.
30. MASJKUR et al. Plasma Steroid Profiles in Subclinical Compared With Overt Adrenal Cushing Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, USA, v. 104(10), p. 4331-4340. out. 2019.
31. ETO, E et al. A case of subclinical Cushing's syndrome in pregnancy with superimposed preeclampsia. **Clinical Case Reports**, Japan, v. 8(3), p. 481-483, fev. 2020.
32. YENER, S et al. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas and increased visceral fat accumulation during follow up. **Clinical Endocrinology**, USA, v. 87(5), p. 425-432, nov. 2017.