



RELATO DE CASO

HIPERCORTISOLISMO SUBCLÍNICO E
OSTEOPOROSE: RELATO DE CASOSUBCLINICAL HYPERCORTISOLISM AND
OSTEOPOROSIS: A CASE REPORT

Jhonny Escalera Cruz

Resumo

O hipercortisolismo 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. 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. A Síndrome de Cushing (SC) endógena é uma condição rara, com incidência de 10 casos por 1.000.000/habitantes/ano, acometendo indivíduos em várias faixas etárias, mas com maior prevalência entre 20-30 anos, e mais frequente no sexo feminino. Estudos recentes em populações de alto risco (obesos portadores de Diabetes Mellitus não controlado) têm mostrado uma prevalência de 2 a 3,3% de SC e 7% numa população de pacientes diabéticos internados sugerindo que a SC seja mais comum do que previamente conhecida. O HS é identificado incidentalmente em pacientes - descoberto quando uma massa adrenal (incidentaloma adrenal) é encontrada durante um procedimento de imagem para um distúrbio não relacionado. Ainda não existe consenso em relação aos critérios diagnósticos de HS. 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. No que concerne à escolha de tratamento cirúrgico ou conservador para o HS, ainda não há consenso na literatura. A literatura atual traz diversos estudos que discutem sobre qual seria o tratamento mais adequado para o paciente com IA e HS. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de hipercortisolismo subclínico em paciente jovem de 53 anos de idade, com queixa de dor em calcâneo esquerdo há 4 anos tendo piorado após uma leve torção do tornozelo, dor que foi tratada em várias oportunidades com analgésicos e AINH sem melhora, devido a dor crônica foi solicitado Rx do tornozelo esquerdo, Ressonância do tornozelo esquerdo guiando-nos para o diagnóstico inicial de Síndrome de Haglund; foi iniciada fisioterapia, uso de palmilhas sem melhora da dor e relatando que o quadro hipertensão arterial tornou-se de difícil controle além de ter-se associado fadiga, frente a este quadro algico e crise hipertensiva de difícil controle foi solicitado densitometria óssea e exame de laboratório de sangue e urina onde foi observado perda acentuada da massa óssea da coluna lombar com um T-score L1L4: -4.3 colo: -1.9 total: -1.7 e uma elevação acentuada do cortisol livre urinário de 680.8 mcg/24horas com todos os restantes exames de laboratório normais chegando ao diagnóstico de hipercortisolismo subclínico como a causa da osteoporose densitométrica, desta forma a paciente foi encaminhado para o endocrinologista para tratamento da doença de base, portanto através deste relato de caso queremos enfatizar a importância da anamnese do paciente assim como o screening laboratorial para poder determinar as causas secundárias de quadros de perda severa da massa óssea em pacientes jovens. **Descritores:** Hipercortisolismo subclínico, Síndrome de Cushing, Incidentaloma Adrenal.

Abstract

Subclinical hypercortisolism (HS), also known as subclinical Cushing's syndrome (SC), is defined as a chronic and discreet

¹Hospital Instituto Sinai Palmas - Tocantins.



increase in cortisol secretion by the adrenal gland cortex, without any evident clinical manifestations of the condition. Rarely, HS may progress to overt Cushing's syndrome (also called clinical hypercortisolism), whose diagnosis is simpler than that of HS, due to the presence of more easily detectable clinical signs.

Endogenous Cushing's Syndrome (CS) is a rare condition, with an incidence of 10 cases per 1,000,000/inhabitant/year, affecting individuals in various age groups, but with a higher prevalence between 20-30 years, and more frequent in females. Recent studies in high-risk populations (obese individuals with uncontrolled Diabetes Mellitus) have shown a prevalence of 2 to 3.3% of CS and 7% in a population of hospitalized diabetic patients, suggesting that CS is more common than previously known. HS is identified incidentally in patients - discovered when an adrenal mass (adrenal incidentaloma) is found during an imaging procedure for an unrelated disorder. There is still no consensus regarding the diagnostic criteria for HS. The 1 mg dexamethasone suppression test (DST) is the initial diagnostic procedure recommended by most endocrinology societies in the investigation of hypercortisolism. With regard to the choice of surgical or conservative treatment for HS, there is still no consensus in the literature. The current literature brings several studies that discuss what would be the most appropriate treatment for patients with AI and SH. The aim of this study is to report a case of subclinical hypercortisolism in a young 53-year-old patient, complaining of pain in the left calcaneus for 4 years, which had worsened after a slight sprain of the ankle, a pain that was treated on several occasions with analgesics and NSAID without improvement, due to chronic pain an X-ray of the left ankle was requested, MRI of the left ankle guided us to the initial diagnosis of Haglund's Syndrome; physiotherapy was started, use of insoles without pain improvement and reporting that the hypertensive condition became difficult to control in addition to being associated with fatigue, faced with this painful condition and difficult-to-control hypertensive crisis, bone densitometry and blood and urine laboratory tests were requested, which showed a marked loss of bone mass in the lumbar spine with a T-score L1L4: -4.3 colo: -1.9 total: -1.7 and a marked elevation of urinary free cortisol of 680.8 mcg/24 hours with all other laboratory tests normal reaching the diagnosis of subclinical hypercortisolism as the cause of densitometric osteoporosis, so the patient was referred to the endocrinologist for treatment of the underlying disease, therefore, through this case report, we want to emphasize the importance of the patient's anamnesis as well as the laboratory screening in order to determine the secondary causes of cases of severe loss of bone mass in young patients. **Keywords:** Subclinical hypercortisolism, Cushing's Syndrome, Adrenal Incidentaloma.

INTRODUÇÃO

Hipercortisolismo ou Síndrome de Cushing foi descrita pela primeira vez em 1932 por Harvey Cushing, como uma síndrome caracterizada por manifestações sérias consequentes aos efeitos sistêmicos da exposição crônica ao cortisol encontrado em uma de suas autópsias sendo associado com um adenoma hipofisário¹. Tal disfunção é considerada como uma doença neuroendocrinológica causada pela interrupção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levando à exposição crônica a glicocorticoides, cuja fonte tanto pode ser endógena quanto exógena, resultando em aspectos clínicos de distribuição anormal de gordura (obesidade centrípeta), disfunção gonadal, hipertensão, entre outras¹. À revelia do amplo quadro clínico descrito, é possível a ocorrência de uma hiperprodução autônoma de cortisol, o hipercortisolismo subclínico (HS) que é definido como secreção excessiva de cortisol sem as manifestações clássicas da Síndrome de Cushing, porém, aumenta significativamente o risco de fragilidade óssea, sarcopenia, depressão, diabetes tipo 2, hipertensão resistente, eventos cardiovasculares e mortalidade.

Em geral, a Síndrome de Cushing (SC) endógena é uma condição rara, com incidência de 10 casos por 1.000.000/habitantes/ano, acometendo indivíduos em várias faixas etárias, mas com

maior prevalência entre 20-30 anos, e mais frequente no sexo feminino². Estudos recentes em populações de alto risco (obesos portadores de Diabete Mellitus não controlado) têm mostrado uma prevalência de 2 a 3,3% de SC3 e 7% numa população de pacientes diabéticos internados⁴, sugerindo que a SC seja mais comum do que previamente conhecida. A DC é a causa mais comum da SC endógena em adultos, representando 60-70% de todos os casos, com incidência de 5-6 casos por 1.000.000/habitantes/ano e com predominância no sexo feminino de 8:12. A incidência de tumores adrenais unilaterais que causam a SC é de 2 casos por 1.000.000/habitantes/ano, também com maior frequência nas mulheres: 4:1. Os carcinomas de adrenal nos adultos, também possuem discreta predileção pelo sexo feminino: 2:12. Em crianças a prevalência de doenças adrenais é maior que em adultos (65%) e os carcinomas adrenais mais frequentes nessa população².

O HS é identificado incidentalmente em pacientes - descoberto quando uma massa adrenal (incidentaloma adrenal) é encontrada durante um procedimento de imagem para um distúrbio não relacionado⁵.

O HS difere da síndrome de Cushing de várias maneiras e a própria síndrome de Cushing é considerada uma doença rara. Em



contraste, HS não é raro. Acredita-se que os incidentalomas adrenais (IA) estejam presentes em até 7% dos indivíduos acima de 60 anos de idade e 10% acima dos 70 anos.

Ainda não existe consenso em relação aos critérios diagnósticos de HS7. 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-hipófiseadrenal pela dexametasona.

No que concerne à escolha de tratamento cirúrgico ou conservador para o HS, ainda não há consenso na literatura. 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.

O objetivo desse trabalho é relatar um caso de hipercortisolismo subclínico em paciente jovem apenas com queixa de dor em calcâneo de longa data associado a fadiga, hipertensão, e ao mesmo tempo enfatizar a importância do rastreamento da osteoporose em pacientes acima de 50 anos de idade mesmo em pacientes hígdas, ativas que podem apresentar sintomas crônicos de fascite plantar ou tendinite Aquiliana.

RELATO DE CASO

Paciente feminina de 53 anos de idade procedente de Palmas-Tocantins com queixa de dor em pé esquerdo, região do calcâneo há 4 anos, com piora da dor após uma leve torção do tornozelo esquerdo no quintal de casa 15 dias antes da consulta; fazia uso de nimesulida 100 mg 12/12 horas por indicação de consultas anteriores sem melhora da dor o que dificultava realizar atividade física causando piora do quadro de hipertensão que apresenta de longa data associada a fadiga. Foi presenciado um aumento de volume da tumoresidade do calcâneo esquerdo na área da inserção do tendão de Aquiles com dor intensa a digito-pressão sem sinais flogísticos com amplitude de movimento do tornozelo esquerdo conservada sem dor.

Foi solicitado então Ressonância magnética do tornozelo esquerdo (Figura 1) onde foi evidenciado pequenos derrames articulares tibiotalar e subtalar, sinais de deformidade de Haglund associada a tendinose distal Aquileu com paratendinite, entesite, bursite retrocalcânea, fascite plantar, tenossinovite fibulares e do tibial posterior.

Foi iniciado fisioterapia e AINH com melhora parcial, e neste primeiro retorno a paciente referia quadro hipertensivo de difícil controle associado a fadiga, por se tratar de uma paciente feminina jovem, que não fez prevenção de osteoporose foi solicitado uma densitometria óssea onde observou-se uma intensa perda da densidade mineral óssea com um T-score L1L4: -4.3 Z-score L1L4 -3.8 T-score colo: -1.9 total: -1.7 Z-score colo -1.1 total: -1.2 (figuras 2 e 3). Dentro dos fatores de riscos clínicos a paciente teve uma menopausa aos 46 anos sem terapia de reposição hormonal, sem fraturas prévias, mas a mãe teve fratura de quadril; diante dessa intensa diminuição da massa óssea e fatores de riscos clínicos foi solicitado exames laboratoriais de sangue e urina (Quadro 1) para pesquisa

de uma causa secundária devido ao T-score muito baixo, tendinopatia crônica do Aquiles associada a hipertensão de difícil controle e fadiga, onde pode-se observar uma elevação do cortisol livre urinário (680.8 mcg/24horas) com restante do laboratório dentro dos parâmetros da normalidade chegando ao diagnóstico de hipercortisolismo subclínico como a causa da osteoporose densitométrica, desta forma a paciente foi encaminhado para o endocrinologista para tratamento da doença de base para melhora do quadro clínico e evitar as complicações da osteoporose que são as fraturas.

DISCUSSÃO

A síndrome de Cushing (SC) é um estado clínico resultante de prolongada e inapropriada exposição à quantidade excessiva de cortisol, determinando concentrações séricas elevadas de cortisol, perda da contrarregulação normal do eixo

Análise	Resultado	Valores de Referência
Hemoglobina	13.9 g/dL	
Cálcio sérico	9.2 mg/dL	8.5-10.1 mg/dL
Cálcio iônico	1.18 mmol/L	1.12-1.32 mmol/L
Calciúria 24 horas	135.3 mg/24horas	42-363 mg/24 horas
Fósforo	4.3 mg/dL	2.6-4.7 mg/dL
Clearence de creatinina	109.11 mL/min/1.73m ²	88-128 mL/min/1.73m ²
FAN	Não reagente	Não reagente
Fator reumatoide	< 9.3	Inferior a 14 IU/mL
Fostatase Alcalina	92 U/L	46-116 U/L
TGO	10 U/L	15-37 U/L
TGP	29 U/L	30-65 U/L
GT	44 U/L	5-55 U/L
Eletroforese de proteínas	Rel A/G 1.72	1.10-2.00
Imunofixação	Ausência de componente monoclonal	Ausência de componente monoclonal
TSH	0.59 mcUI/mL	0.55-4.78 mcUI/mL
PTH	35.10 pg/mL	15-65 pg/mL
VHS	2 mm/1h	menor 33 mm/1h
25(OH) D	31 ng/mL	30-60 ng/mL
Prolactina	5.79 ng/mL	1.8-20.3 ng/mL
Cortisol livre urinário	680.8 mcg/24 h	20.9-292.3 mcg/24h
Ferro	88 µg/dL	50-170 µg/dL
Ferritina	110 ng/mL	10-291 ng/mL
Anti-Gliadina deaminada IgA	0.5 U/mL	menor que 7.0 U/mL



Anti-Transglutaminase tecidual-IgA	0.4 U/mL	menor que 7.0 U/mL
Anti-Endomiso- IgA	Não reagente	Não reagente
CTX 1	0.610 ng/mL	0.177-1.015 ng/mL
Creatinina	0.8 mg/dL	0.53-1.00 mg/dL

Tabela 2. Comorbidades

hipotálamo-hipófise-adrenal e alteração no ritmo circadiano de secreção do cortisol⁸. Essa definição se refere à SC endógena, condição na qual, existe uma fonte endógena responsável pela produção excessiva do hormônio cortisol; a endógena é subdividida em dependente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e independente do ACTH. A SC dependente é geralmente causada por um adenoma corticotrófico (hipofisário) secretor de ACTH e a independente de ACTH, a causa geralmente é um adenoma benigno que secreta autonomamente cortisol e suprime a liberação de CRH e ACTH através de feedback negativo e leva à atrofia das células adrenocorticais sintetizadoras de cortisol.

Há também a SC causada pela exposição excessiva e prolongada aos glicocorticóides, potentes agentes antiinflamatórios, amplamente utilizados em várias doenças. Nessa situação, a SC é denominada exógena e pode ocorrer com o uso de praticamente todas as apresentações desses fármacos tais como a tópica, inalatória, e principalmente, a oral. A SC exógena é uma condição mais frequente que a endógena e, na maioria das vezes, facilmente suspeitada e confirmada pelo diagnóstico da doença de base e pela história do uso dessas medicações.

A DC apresenta-se principalmente pelo ganho de peso em obesidade central, fadiga com miopatia proximal, afinamento da pele com estrias arroxeadas e hematomas difusos¹¹. Alguns pacientes apresentam menores picos hipercortisolêmicos, com diagnóstico alcançado depois de muitos anos e consultas médicas. As manifestações do hipercortisolismo incluem hipertensão, distribuição anormal de gordura, pele fina, sensível a hematomas, fraqueza muscular, osteoporose, hirsutismo e disfunção gonadal.

O hipercortisolismo 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 condição⁹. 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. 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 diferentes¹⁰.

Apesar da ausência dos estigmas clássicos do hipercortisolismo, os pacientes com síndrome de Cushing subclínica têm alta prevalência de obesidade, hipertensão arterial, diabetes e redução da densidade mineral óssea^{12,13}. A síndrome de Cushing subclínica de origem adrenal vem sendo amplamente descrita e debatida na literatura¹².

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 patologias¹⁴ 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. Dessas 5 a 10%, cerca de 30% apresentam secreção autônoma de cortisol, sem evidência clínica, que caracteriza o HS¹⁵. 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 imprecisos⁹.

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). Dessa forma, é fundamental o rastreamento do HS em todos os pacientes diagnosticados com IA. Porém, em função da falta de sintomas característicos ainda não existe consenso em relação aos critérios diagnósticos de HS⁷. Os testes a seguir podem ajudar a determinar se existem níveis excessivos de cortisol:

O teste de supressão com baixas doses de dexametasona mede a resposta das glândulas adrenais ao ACTH e tem sido amplamente utilizado por quatro décadas. Trata-se de tomar uma pequena dose de dexametasona (1 mg), às 11 horas, em seguida, fazer dosagem de cortisol seriado na manhã seguinte. Em indivíduos normais, os níveis de cortisol são normalmente muito baixo no sangue, indicando que a secreção de ACTH é suprimida. Em pacientes com síndrome de Cushing, o cortisol é facilmente detectado no sangue e pode estar aumentado. Os indivíduos sadios suprimem o seu nível de cortisol a um nível muito baixo ($<1,8$ mg / dl). Usando este critério, o teste tem uma acurácia de 95-97% no diagnóstico. Entretanto, alguns pacientes com síndrome de Cushing mais leve podem suprimir seu cortisol sérico para níveis ainda mais baixos.

O teste de cortisol na urina de 24 horas mede a quantidade de urina produzida no decorrer de um dia inteiro e os níveis de cortisol. Níveis mais elevados de 50 a 100 microgramas por dia em um adulto sugerem a presença de síndrome de Cushing. Embora a maioria dos pacientes com síndrome de Cushing tenha níveis elevados de cortisol na urina, pode acontecer que pacientes com síndrome de Cushing também tenham níveis normais de cortisol. Assim, níveis normais de cortisol na urina não excluem o diagnóstico de síndrome de Cushing e testes adicionais são sempre necessários.

Teste de cortisol salivar do fim da noite, um teste relativamente novo, verifica a existência de níveis elevados de cortisol entre 23:00 e meia-noite. Secreção de cortisol é geralmente muito baixa à noite, mas em pacientes com síndrome de Cushing, o nível será sempre elevado durante este período. Níveis normais de cortisol salivar de fim de noite praticamente excluem o diagnóstico da síndrome de



Cushing. Coleta de saliva requer tubos de amostra especiais, no entanto, este é um teste fácil para se realizar e pode ser feito várias vezes. Realizado corretamente, o teste tem sensibilidade de apenas 89% e especificidade de 85% para detecção de HS¹⁶.

No que concerne à escolha de tratamento cirúrgico ou conservador para o HS, ainda não há consenso na literatura. 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.

O diagnóstico precoce do HS e o tratamento cirúrgico precoce podem reduzir, de maneira expressiva, a incidência de complicações por essa patologia¹⁴. 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 idade¹⁷.

Comumente o quadro clínico da SC tem sido insidioso e se prolonga por vários anos até seu reconhecimento. Por essa característica insidiosa e inespecífica dos sinais e sintomas, uma revisão sugeriu em que situações deveria ser pesquisada a SC¹⁸: obesidade centrípeta com a presença de face pletórica e em lua cheia, acúmulo de gordura na fossa supraclavicular e giba dorsal, atrofia cutânea com fragilidade capilar, estrias violáceas largas, miopatia proximal, hirsutismo, micose cutânea, síndrome metabólica com Diabetes Mellitus não controlada, hipertensão, dislipidemia, hipogonadismo hipogonadrófico, irregularidade menstrual, osteoporose em pacientes com menos de 65 anos de idade. Como nosso caso relatado a paciente apenas apresentava uma tendinite Aquiliana associado a uma deformidade de Haglund, fadiga, hipertensão, osteoporose, razão pela qual se realizou uma avaliação osteometabólica detectando um hipercortisolismo subclínico secundário a uma perda da contrarregulação normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alteração no ritmo circadiano de secreção do cortisol, sendo encaminhada dessa forma para o endocrinologista quem determina o tratamento definitivo, evitando desta forma a piora da osteoporose e as complicações que são as fraturas. O conhecimento do hipercortisolismo e suas formas de manifestação evita diagnósticos tardios, aumento da mortalidade em decorrência do atraso no tratamento, complicações futuras decorrentes da doença e recidivas. Dessa forma, torna-se indispensável à propagação de informações sobre a doença e a publicação de novos estudos que apresentem desde as formas de manifestações até novas formas de identificação e tratamento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Cuevas-Ramos, D.; LIM, D. S. T.; Fleserio, M. Update on medical treatment for Cushing's disease. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2016; 2(1): 16.
2. Beauregard C, Dickstein G., Lacroix A. Classic and recente etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol*. 2002; 1:79-94.
3. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A., Ronci-Chaix N., Bex V., Vergnot V., Gin H., Roger P., Tabarin A. Occult Cushing's Syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:5808.
4. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V. Association of subclinical hypercortisolism with type-2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J endocrinol*. 2005; 153:837-44.
5. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A, et al. Manejo e terapia médica do hipercortisolismo leve. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (21):11521.
6. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev*. 2020; 41 (6):775-820.
7. Hsieh, 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.
8. Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991; 34:317-30.
9. Tabarin, A. Do the Diagnostic criteria for subclinical hypercortisolism exist? *Annales d'endocrinologie*, Paris, França, v. 79(3), p. 146-148, abr. 2018.
10. 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.
11. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler Jr GB, Chrousos GC, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1163-7.
12. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4872-8.
13. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(1):43-56.
14. 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.
15. 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.
16. Deborn, Miguel; Newell-Price, John. Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. Copyright: Sheffield, UK, v. 22, n. 3, p. 185-192, 2015.
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. Findling JW, Raff H (2005) Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab. Clin. North. Am*; 34:385-402.