

Síndrome de Cushing subclínica relacionada à hipertensão arterial secundária e tireoidite autoimune. Relato de caso*

Subclinical Cushing's syndrome related to secondary hypertension and autoimmune thyroiditis. Case report

Fabiano Zaidan Borges¹, Rafael Vinícius Danieli², Aline de Araújo Naves², Lia Carolina Kretly², Lucinda Calheiros Guimarães³, Marco Aurélio de Almeida⁴, Osmar Eustáquio Ribeiro de Souza⁵

*Recebido do Departamento de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome de Cushing (SC) subclínica é uma endocrinopatia rara, sobretudo quando causa de hipertensão arterial secundária, e cujo tratamento pode acarretar em autoimunidade tireoidiana. O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de hipertensão arterial secundária à SC subclínica e o surgimento de tireoidite autoimune após o tratamento do hipercortisolismo.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 45 anos, dislipidêmico, apresentava hipertensão arterial refratária há aproximadamente 15 anos, sem fenótipo típico de hipercortisolismo. Otimizou-se tratamento com quatro classes de anti-hipertensivos em dose máxima, sem resposta. A investigação etiológica da hipertensão secundária revelou hipercortisolismo, levando ao diagnóstico de SC subclínica. Devido ao ACTH suprimido foi realizada tomografia computadorizada de abdômen que revelou nódulo na adrenal direita, procedendo-se adrenalectomia. O exame anatomopatológico confirmou tratar-se de um adenoma. O paciente evoluiu com diminuição da necessidade de anti-hipertensivos, melhora do perfil lipídico e perda ponderal, no entanto, desenvolveu bócio e hipotireoidismo subclínico por tireoidite autoimune.

CONCLUSÃO: Destaca-se a necessidade de investigação agressiva da hipertensão secundária, além de mais pesquisas que avaliem a associação do tratamento do hipercortisolismo com o advento de autoimunidade tireoidiana.

Descritores: Adenoma, Hipertensão arterial, Hipotireoidismo, Síndrome de Cushing, Tireoidite autoimune.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Subclinical Cushing's syndrome (CS) is a rare endocrine disease. This rarity increases when subclinical CS causes complications such as secondary hypertension, which its treatments can lead to thyroidal autoimmunity. This study aims to report a rare case of arterial hypertension secondary to subclinical CS and the emergence of auto-immune thyroiditis after the treatment of the hypercortisolism.

CASE REPORT: A 45-year-old, male, dyslipidemic patient had been showing refractory arterial hypertension for about 15 years, without typical phenotype of hypercortisolism. The treatment was optimized with four classes of antihypertensive drugs in maximum dose, no response though. The etiologic investigation of the secondary hypertension revealed hypercortisolism, leading to the diagnosis of subclinical CS. Due to the ACTH suppression a computed tomography of the abdomen was performed. This revealed a nodule in the right adrenal, proceeding to an adrenalectomy. The anatomopathological confirmed it was an adenoma. The patient progressed with decrease in the need for antihypertensive drugs, improved lipid profile and weight loss. However, the patient has developed goiter and subclinical hypothyroidism due to auto-immune thyroiditis.

CONCLUSION: The study highlights the need for aggressive investigation of the secondary hypertension, along with more extensive research over the association between the treatments of the hypercortisolism with the advent of thyroid autoimmunity.

Keywords: Adenoma, Arterial hypertension, Autoimmune thyroiditis, Cushing's syndrome, Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) endógena é uma endocrinopatia rara, que resulta de secreção aumentada, persistente e inapropriada de cortisol, com perda do mecanismo de retroalimentação normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do ritmo circa-

1. Professor Titular dos Departamentos de Endocrinologia/Metabologia e Clínica Médica da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil
2. Graduando no 11º Período do Curso de Medicina da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil
3. Professora e Médica Patologista do Departamento de Patologia da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil
4. Professor Titular do Departamento de Cardiologia da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil
5. Professor Titular do Departamento de Urologia da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil

Apresentado em 31 de outubro de 2011

Aceito para publicação em 03 de abril de 2012

Fontes de fomento: Nenhuma; Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Fabiano Zaidan Borges

Rua São Sebastião, 550 – Centro

38060-350 Uberaba, MG.

Fone: (34) 3322-4111

E-mail: fabianozaidan@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

diano de secreção do cortisol. Pode ser classificada em ACTH-dependente ou ACTH-independente. A primeira é causada por adenoma hipofisário (doença de Cushing - DC), secreção ectópica de ACTH (SEA) por tumor não hipofisário (carcinoma pulmonar de pequenas células, tumores carcinoides dos brônquios, timo e pâncreas, carcinoma medular da tireoide entre outros) e secreção ectópica de CRH. Já a segunda, decorre de adenoma ou carcinoma da adrenal, assim como de causas raras, como as hiperplasias macro e micronodulares da suprarrenal, além de estar associada a algumas síndromes, como a de displasia adrenal nodular pigmentada primária (complexo de Carney), síndrome de McCune-Albright e MEN1. Há, ainda, a SC exógena (ou iatrogênica), muito mais comum que a endógena, sendo causada pelo tratamento crônico com corticosteroides¹⁻⁶.

Dentre as etiologias de hipercortisolismo endógeno, as causas ACTH-dependentes predominam (80%). Dessas, 85% são DC em que preponderam os microadenomas hipofisários (menores que 10 mm) em relação aos macroadenomas, e 15% são representadas por tumor ectópico produtor de ACTH. Já as causas ACTH-independentes demonstram menor frequência (10% a 15% dos casos), sendo a prevalência de adenomas e carcinomas adrenais semelhante, com leve predomínio dos primeiros^{2,7,8}. Em relação ao gênero, há predomínio do sexo feminino nos casos de DC (74%) e tumores adrenais (62%). Em contraste, 66,6% dos pacientes com SEA são do sexo masculino⁹.

A excessiva produção de cortisol leva a um acometimento sistêmico, com o surgimento de diversos sinais e sintomas, dentre eles, ganho de peso, obesidade central, hipertensão, intolerância à glicose/diabetes, plethora facial, fâcies arredondadas, equimoses, pele fina, estrias violáceas (geralmente abdominais e com mais de 1 cm de largura), acne, hirsutismo, edema, depósitos interescapular e supraclavicular de gordura, aterosclerose, fraqueza muscular de predomínio proximal, osteopenia/fraturas, irregularidades menstruais, amenorreia, infertilidade, diminuição da libido em ambos os gêneros, letargia e depressão. Menos frequentemente, podem ocorrer dificuldades para resolução de feridas, infecções recorrentes, infecções intensas, exoftalmia, dor abdominal, cefaleia, lombalgias, litíase renal e hiperpigmentação^{1,10-12}. É importante, ainda, salientar que a gravidez associada à SC é quadro raro e está relacionada com hipertensão arterial grave em 64,6% dos casos, além de abortamento em 75%¹³, e que a hipertensão secundária, doença prevalente em 5% a 10% da população adulta, pode ser decorrente de SC¹⁴⁻¹⁷.

À revelia do amplo quadro clínico descrito, é possível a ocorrência de uma hiperprodução autônoma de cortisol, de leve intensidade, insuficiente para causar sinais clínicos específicos de hipercortisolismo, porém suficiente para levar a alterações bioquímicas detectáveis no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, dita SC subclínica (SCS). Tal entidade ocorre em incidentalomas adrenais com dinâmica do cortisol anormal e ausência de fenótipo característico de hipercortisolismo. A SCS, no entanto, tem sido associada à frequência elevada de hipertensão, obesidade central, intolerância à glicose, diabetes e hiperlipemia¹⁸⁻²⁰.

Destaca-se, ainda, uma correlação positiva entre o tratamento do hipercortisolismo endógeno com o surgimento de autoimunidade tireoideana, como evidenciam diversos estudos²¹⁻²⁵, nos quais houve um advento expressivo de tireoidite autoimune após a resolução do quadro de hipercortisolismo. Além disso, tais estu-

dos revelam maior prevalência de valores elevados de TSH após a cura da SC, em relação aos titulados com a doença ativa, além de maior prevalência de bócio em pacientes com SC quando comparados à população saudável.

O objetivo desse estudo foi, após revisão da literatura pertinente, relatar um caso raro de hipertensão arterial secundária à SCS por um adenoma suprarrenal e o surgimento de tireoidite autoimune após o tratamento do hipercortisolismo.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 45 anos, pardo, 88 kg, 1,73 m, manobrista, casado, procurou atendimento no ambulatório de Cardiologia e de Endocrinologia da Universidade de Uberaba, para investigação e tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) refratária presente havia 15 anos. Negava diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia ou cardiopatia. Negava uso crônico de corticoides. Estava em uso de captopril (100 mg) ao dia, hidroclorotiazida (50 mg) ao dia, propranolol (160 mg) ao dia, nifedipina de liberação prolongada (40 mg) ao dia e ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg), ao dia. Relatou dieta adequada (hipossódica) e etilismo social. Negou tabagismo e passado de infarto agudo do miocárdio (IAM), angina ou acidente vascular encefálico (AVE). Relatou história familiar importante para HAS.

Exame físico: fâcies atípica, mucosas sem alterações e índice de massa corpórea de 29,63 kg/m². Distribuição de gordura centrípeta. Ausculta cardíaca normal. Pressão arterial: 160 x 110 mmHg. Frequência cardíaca = 70 bpm. Ausência de edema. Pulsos simétricos e normopalpáveis. Abdômen: globoso, sem visceromegalias e sopros. Pele sem hiperpigmentação, estrias e equimoses. Presença de máculas acromicas nas mãos (vitiligo). Tireoide normal à palpação.

Houve vários ajustes na medicação anti-hipertensiva ao longo do acompanhamento cardiológico, chegando a usar, regularmente, doses máximas de enalapril, hidroclorotiazida, nifedipina de liberação prolongada e clonidina, não obtendo melhora do controle da PA, que se mantinha com média de 150 x 100 mmHg.

O mapeamento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) evidenciou que as porcentagens das medidas da PA sistólica e diastólica acima dos valores considerados normais foram de 97,2% e 87,5%, respectivamente.

Os exames laboratoriais mostraram: ácido úrico discretamente elevado; perfil lipídico desfavorável com elevação do colesterol total à custa de LDL e VLDL; HDL baixo e aumento de triglicérides; teste de tolerância à glicose normal, e função tireoideana sem alterações. Foram realizados, ainda, hemograma, ureia, creatinina, sódio e potássio, todos dentro dos padrões da normalidade (Tabela 1).

Iniciou-se investigação para HAS secundária, realizando-se exames laboratoriais de atividade plasmática da renina (APR), aldosterona, cortisol após supressão com 1 mg dexametasona, cortisol livre urinário, normetanefrina e metanefrina urinárias, cortisol basal, ACTH, DHEA-S e testosterona basal. As medicações anti-hipertensivas foram suspensas duas semanas antes da coleta dos exames, visando não falsear a pesquisa de feocromocitoma e tumor produtor de aldosterona. Evidenciou-se uma não supressão após 1 mg de dexametasona oral às 23h do dia anterior ao exame, além de ACTH suprimido (Tabela 2).

A ultrassonografia abdominal não evidenciou alterações. O Doppler das artérias renais estava dentro da normalidade. A tomografia computadorizada de abdômen mostrou nódulo, na adrenal direita, compatível com adenoma de 3,0 x 2,7 x 2,7 cm nos maiores diâmetros e com 13 cm³ (Figura 1).

Foi realizada cirurgia videolaparoscópica com adrenalectomia total à direita. O resultado do exame anatomopatológico confirmou tratar-se de um adenoma suprarrenal²⁶ (Figuras 2, 3 e 4). No intraoperatório, foi introduzida hidrocortisona por via venosa para evitar insuficiência adrenal. No segundo dia, após liberação de dieta oral, foi substituída por prednisona. Seguiu-se a suspensão lenta do corticoide oral ao longo de 6 meses. Foi submetido à anticoagulação oral por 3 meses após a cirurgia, a fim de diminuir o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Tabela 1 – Exames laboratoriais de rotina.

Exames	Resultados	Valores de Referência
Colesterol total	280 mg/dL	Alto: maior que 240 mg/dL
LDL-colesterol	212 mg/dL	Muito alto: maior que 190 mg/dL
HDL-colesterol	34 mg/dL	Normal: maior que 40 mg/dL
Triglicerídeos	171 mg/dL	Normal: <150 mg/dL
Ácido úrico	7,5 mg/dL	Normal: 2,5 a 7,0 mg/dL
Glicemia de jejum	95 mg/dL	Normal: <100 mg/dL
Glicemia 120min dextrosol	119 mg/dL	Normal: <140 mg/dL
TSH	2,04 mUi/mL	Normal: 0,4 a 4,0 mUi/mL
T4 livre	1,1 ng/dL	Normal: 0,8 a 1,8 ng/dL

Tabela 2 – Exames laboratoriais para investigação de hipertensão arterial secundária.

Exames	Resultados	Valores de Referência
Atividade plasmática da renina	0,1 ng/mL/h	Normal: 0,51 a 2,64 ng/mL/h
Aldosterona	0,4 ng/dL	Normal: 1,0 a 16,0 ng/dL
Cortisol após supressão com 1 mg dexametasona	12,4 µg/dL	Normal: inferior a 1,8 µg/dL
Cortisol urinário	233 µg/24h	Normal: 4,2 a 60 µg/24h
Normetanefrina	0,16 mg/g creat	Normal: menor que 0,41 mg/g creat
Metanefrina	0,08 mg/g creat	Normal: menor que 0,30 mg/g creat
Cortisol basal às 8h da manhã	12,3 µg/dL	Normal: 6 a 23 µg/dL
ACTH	5 pg/mL	Normal: até 46 pg/mL
DHEA-S	15 µg/dL	Normal: 95 a 530 µg/dL
Testosterona basal	549 ng/dL	Normal: 241 a 827 ng/dL

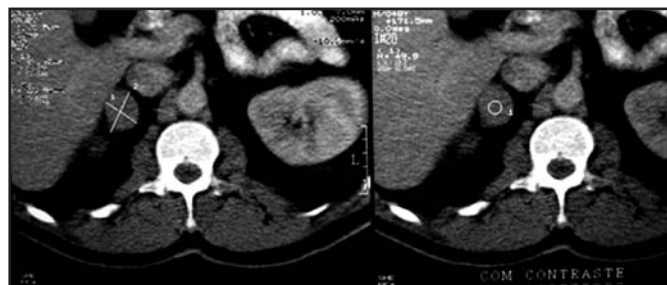


Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdômen evidenciando nódulo na adrenal direita compatível com adenoma.

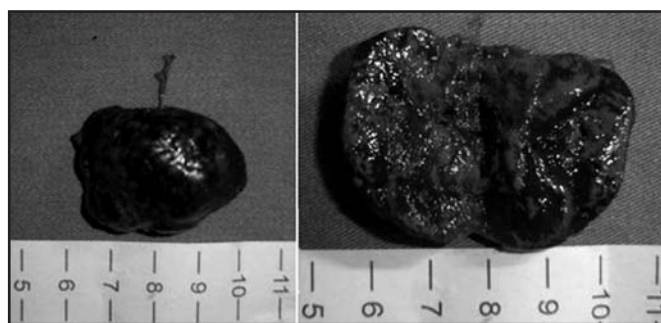


Figura 2 – Aspecto macroscópico do adenoma adrenal.

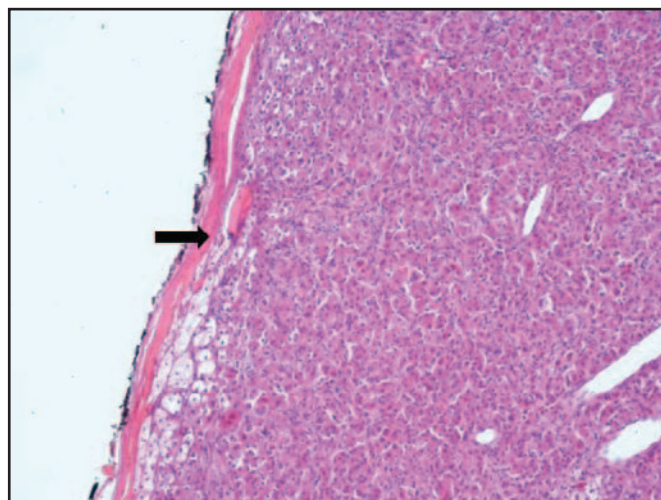


Figura 3 – Adenoma adrenal encapsulado (seta: cápsula fibrosa), coloração de HE, aumento de 100x.

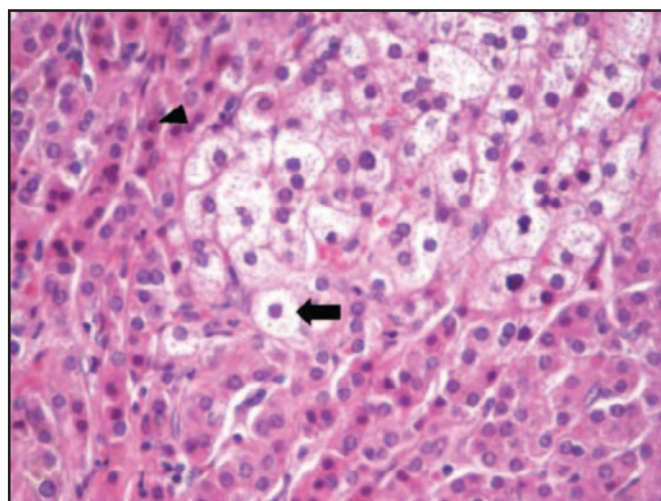


Figura 4 – Adenoma adrenal constituído de células claras, com abundantes lipídios intracitoplasmáticos (seta larga) e células com citoplasma eosinofílico (cabeça de seta).

As células são relativamente homogêneas, não apresentam atipias ou mitoses. Não há critérios histológicos de malignidade.

Seguiu em acompanhamento ambulatorial, com resposta satisfatória após a cirurgia, tendo reduzido, significativamente, a necessidade de medicações anti-hipertensivas, além de ter apresentado melhora do perfil lipídico e redução de 7 kg em seu peso.

Mais recentemente, apresentou bócio com aumento tireoidiano de 2 vezes, superfície irregular e consistência endurecida. O perfil laboratorial tireoidiano descrito na tabela 3 que evidencia elevação dos níveis de TSH e dos anticorpos antitireoidianos, e, ainda, T4 livre dentro dos limites da normalidade, levou ao diagnóstico de hipotireoidismo subclínico por tireoidite crônica autoimune de Hashimoto. Vale salientar que não havia evidência de doença tireoidiana antes do tratamento da SCS (Tabela 3).

Tabela 3 – Perfil laboratorial tireoidiano após o tratamento da síndrome de Cushing subclínica.

Exames	Resultados	Valores de referência
TSH	10,4 mUI/mL	Normal: 0,4 a 4,0 mUI/mL
T4 livre	0,87 ng/dL	Normal: 0,8 a 1,8 ng/dL
Anti TPO	1361,0 UI/mL	Normal: <10,0 UI/mL
Anti TG	36,0 UI/mL	Normal: <20,0 UI/mL

Após 4 semanas foram repetidos os exames de TSH e T4 livre para confirmação do hipotireoidismo subclínico. Os resultados foram: TSH 10,1 mUI/mL (VR: 0,4 a 4,0 mUI/mL) e T4 livre 0,91 ng/dL (VR: 0,8 a 1,8 ng/dL).

DISCUSSÃO

No presente caso, a suspeita de HAS secundária decorreu da idade de início da HAS e pelo fato de ser refratária à terapêutica com vários anti-hipertensivos. Durante o acompanhamento, diversos recursos foram disponibilizados para triagem das principais causas de HAS secundária, conforme indicado pela literatura^{16,27}. Destaca-se, nesse caso, a forma como o hipercortisolismo foi descoberto, unicamente através da investigação da causa da HAS.

A ultrassonografia abdominal com Doppler de artérias renais não revelou alterações, reduzindo a probabilidade de doença renovascular e de doença renal parenquimatosa como etiologias para a hipertensão refratária²⁷. Destaca-se que o nódulo na adrenal direita foi evidenciado com a tomografia computadorizada de abdômen, mas não com a ultrassonografia, o que pode ter ocorrido devido à distribuição centrípeta de gordura do paciente, assim como por possível interposição gasosa em alças intestinais. A ultrassonografia tem sensibilidade aproximada de 65% para tumores adrenais com 3 cm ou menos em seu maior diâmetro, como o do presente caso, e especificidade inferior a 60%. Por outro lado, a tomografia tem sensibilidade próxima a 100% para tais lesões. Além disso, a ultrassonografia é um método diagnóstico examinador dependente^{9,28,29}.

A medida da atividade plasmática da renina (APR) foi de 0,1 ng/dL, valor inferior à referência. Sabe-se que a diminuição da pressão de perfusão renal é o principal estímulo para a liberação de renina, de maneira que a hiperperfusão renal tem o efeito inverso, causando diminuição na liberação da renina, de forma que a diminuição da APR é causada, entre outros, por excesso de mineralocorticoides, sobrecarga salina e SC³⁰. Na mesma época, encontrou-se um valor inferior ao normal de aldosterona, explicado pelo fato de que, com níveis reduzidos de renina, ocorrerá, também, redução nos níveis de aldosterona. Além disso, o ACTH age diretamente na zona glomerulosa do córtex da suprarrenal, induzindo a secreção de aldosterona (em menor grau

do que o sistema renina-angiotensina-aldosterona). Com o hipercortisolismo de origem adrenal ocorre supressão do ACTH, contribuindo, assim, para os baixos níveis de aldosterona³¹. Os exames de triagem para feocromocitoma (metanefrina e normetanefrina em urina de 24 horas) evidenciavam níveis normais. As dosagens de cortisol após supressão com dexametasona e de cortisol livre urinário resultaram em valores superiores aos de referência, sugerindo hipercortisolismo. A dosagem de ACTH suprimida demonstrou SC ACTH-independente. Realizou-se tomografia computadorizada do abdômen, revelando nódulo na adrenal direita compatível com adenoma, confirmando o diagnóstico topográfico do hipercortisolismo. Após adrenalectomia à direita, o exame anatomopatológico confirmou tratar-se de um adenoma. Houve melhora na evolução clínica do paciente, reduzindo a necessidade de anti-hipertensivos, além de redução importante do peso, demonstrando que, no mínimo em parte, o quadro se devia ao hipercortisolismo.

Após a cirurgia o paciente recebeu anticoagulação oral por 3 meses visando reduzir o risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, uma vez que a SC está associada a um estado de hipercoagulabilidade, marcado por aumento plasmático do fator VIII e do fator de Von Willebrand, além de diminuição da capacidade fibrinolítica. Dessa forma, a anticoagulação profilática no pós-operatório tem demonstrado redução na morbidade e na mortalidade relacionadas a fenômenos tromboembólicos^{32,33}. Apesar de possuir um adenoma produtor de cortisol, o paciente não apresentava manifestações típicas da SC, como fâcies em lua cheia, gibosidade, estrias violáceas, DM, acne, entre outros, dificultando, assim, o diagnóstico. Houve, portanto, um longo intervalo entre o primeiro atendimento por HAS e o diagnóstico final de SC. A falta de fenótipo típico de hipercortisolismo permitiu enquadrá-lo na classificação de SCS.

A HAS secundária abrange cerca de 5% a 10% dos hipertensos¹⁴, dado possivelmente subestimado, já que não se pode excluir a possibilidade de casos semelhantes que sejam tardiamente ou nunca diagnosticados.

Outro ponto importante nesse caso diz respeito à função tireoidiana. Antes da adrenalectomia, não havia qualquer indício de doença tireoidiana. Com o findar da SCS, o paciente desenvolveu hipotireoidismo subclínico por tireoidite de Hashimoto. Houve, ainda, o surgimento de bócio. Esses achados correlacionam-se, positivamente, com o estudo de Niepomnische e col.²¹, no qual analisa um grupo de 59 pacientes com SC, dos quais 30,5% apresentaram bócio, 23,7%, hipotireoidismo subclínico e 8,4%, hipertireoidismo. No mesmo estudo, em um grupo de 41 pacientes com SC em que os anticorpos antitireoidianos foram avaliados, 56,1% apresentaram títulos aumentados. Além disso, no grupo em que os níveis dos anticorpos antitireoidianos foram mensurados antes e depois da resolução do hipercortisolismo, observou-se aumento dos títulos positivos de 26,7% para 86,7%, respectivamente, o que permitiu concluir que a resolução do hipercortisolismo parece aumentar o desenvolvimento de autoimunidade tireoideana. Colao e col.²², em estudo italiano com 20 pacientes com SC e 40 pacientes controle saudáveis, também encontrou resultados similares: títulos de anticorpos antitireoidianos em pacientes curados da SC significativamente maiores que os observados nos mesmos pa-

cientes durante a doença ativa e nos controles, revelando maior prevalência de tireoidite autoimune em pacientes com hipercortisolismo endógeno tratado. Também foram observados, nesse estudo, níveis significativamente mais baixos de TSH durante a SC ativa, e expressivamente mais altos após a cura da doença. Cione e col.²³, relataram o caso de uma mulher de 41 anos, que, após a resolução do hipercortisolismo causado pela doença de Cushing, desenvolveu autoimunidade tireoideana, e, com isso, evidenciou a necessidade de avaliar a função tireoidiana em pacientes com hipercortisolismo tratado, com o objetivo de identificar o possível aparecimento de doenças autoimunes da tireoide quando os níveis de cortisol são normalizados. Takasu e col.²⁴ já haviam descrito o advento de autoimunidade tireoidiana em 3 pacientes com SC, após a realização de adrenalectomia unilateral, devido a adenoma adrenal, assim como ocorreu com o paciente do presente caso. Os mesmos autores concluíram haver correlação positiva entre desenvolvimento de autoimunidade tireoidiana subclínica e diminuição dos níveis de cortisol, após tratamento da SC, destacando a necessidade de seguimento em longo prazo desses pacientes. Yamakita e col.²⁵ relataram caso semelhante, com o desenvolvimento de tireoidite autoimune silenciosa, após adrenalectomia unilateral para resolução de SC. Levando-se em conta os dados expostos, aparentemente é possível que o hipercortisolismo, mesmo endógeno, possa mascarar autoimunidade tireoidiana e, após a sua resolução, haver a plena expressão da doença na tireoide.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de HAS secundária continua sendo um desafio para a medicina atual, dada a maior prevalência de HAS essencial^{16,27}, o que leva a primeira a ser relegada para segundo plano, de forma que, frequentemente, o diagnóstico somente é confirmado após o paciente ter sido exposto aos efeitos deletérios da doença por tempo prolongado, sem que se descobrisse haver uma doença potencialmente curável.

Elucidar a etiologia da HAS secundária impõe-se como um desafio adicional, visto que há uma ampla gama de possibilidades, as quais demandam significativa diversidade de dispendiosos exames complementares. No caso da SC, o problema torna-se ainda maior, uma vez que se trata de uma endocrinopatia rara, e, portanto, causa ainda mais rara de HAS secundária, sobretudo nos casos com quadro subclínico como no presente caso. Enfatiza-se a necessidade de investigação agressiva de HAS secundária, quando há indícios da mesma, e até em situações como a descrita, em que o paciente não tinha muitos estigmas de doença ao exame físico.

É importante que os médicos estejam atentos quanto à possibilidade de associação de múltiplas endocrinopatias e as implicações de seus tratamentos, como o que provavelmente ocorreu no presente caso, em que o tratamento do hipercortisolismo desencadeou autoimunidade tireoideana. Deve-se fazer seguimento em longo prazo dos pacientes que tiveram hipercortisolismo tratado, inclusive com ênfase na função tireoidiana.

Por fim, acredita-se na necessidade de mais pesquisas, uma vez que a literatura é ainda limitada no que tange aos temas abordados neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Salgado LR. Síndrome de Cushing - Doença de Cushing. In: Corinho V, Petroianu A, Santana EM, et al, (editores). Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 739-47.
2. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Colégio Brasileiro de Radiologia. Diretriz Síndrome de Cushing Independente do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH). Brasília: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2008.
3. Silva RC, Huayllas MKP, Caetano MSS, et al. Córtex adrenal. In: Lopes AC, (editor). Tratado de Clínica Médica. 2ª ed. São Paulo: ROCA; 2009. p. 3387-417.
4. Dantas TR, Dantas AWCB, Camelo AA, et al. Síndrome de Cushing ACTH-independente por adenoma de supra-renal. Relato de caso. Rev Soc Bras Clin Med 2008;6(5):199-201.
5. Rollin GAFS, Czepielewski MA. Síndrome de Cushing: é possível simplificar e padronizar sua abordagem diagnóstica? Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47(4):368-80.
6. Rubatino Jr AC, Pereira RF, Benchimol I, et al. Doença de Cushing por macroadenoma hipofisário. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(6):909-12.
7. Willians GH, Dlury RG. Distúrbios do córtex supra-renal. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, (editores). Harrison Medicina Interna. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 2233-55.
8. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46(1):97-105.
9. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, et al. Síndrome de Cushing endógena: Características clínicas-laboratoriais em 73 casos. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;46(1):566-74.
10. Nieman L, Cutler Jr GB. Cushing's syndrome. In: Besser M, Burger HG, Jameson JL, et al, (editors). Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p. 1741-69.
11. Loriaux DL. O córtex supra-renal. In: Goldman L, Ausiello D, (editores). Cecil Tratado de Medicina Interna. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1642-51.
12. Moley JF, Wells SA. Glândulas hipófise e supra-renal. In: Townsend Jr CM, (editor). Sabiston Tratado de Cirurgia. As bases biológicas da prática cirúrgica moderna. 16ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 728-64.
13. Castro RF, Maia FFR, Ferreira AR, et al. HELLP Síndrome associada à síndrome de Cushing - Relato de dois casos. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(3):419-22.
14. Bortolotto LA, Praxedes JN. Hipertensão secundária. In: Nobre F, Serrano Jr CV, (editores). Tratado de cardiologia SOCESP. 1ª ed. Barueri: Manole; 2005. p. 486-505.
15. Póvoa R, Bombig MTN. Hipertensão secundária – origem renal e endócrina: diagnóstico e tratamento. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2008;18(2):122-34.
16. Sociedade Brasileira de cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo; 2006.
17. Maques RG, Sanjuliani AF. Tratamento cirúrgico da hipertensão arterial secundária com origem na glândula supra-renal. Rev Col Bras Cir 2006;33(6):401-10.
18. Silva BCC, Baruqui Júnior AM, Barbosa VE, et al. Doença de Cushing subclínica: relato de três casos e revisão da literatura. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51(4):625-30.
19. Caetano MSS, Vilar L, Kater CE. Síndrome de Cushing subclínica em populações de risco. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51(8):1185-90.
20. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Subclinical Cushing's syndrome.

- Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51(8):1272-9.
21. Niepomniszcze H, Pitoia F, Katz SB, et al. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147(3):305-11.
 22. Colao A, Pivonello R, Faggiano A, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2000;53(1):13-9.
 23. Cione K, Pantaleoni M, Toschi E, et al. Exacerbation of autoimmune hypothyroidism after hemi-hypophysectomy in a patient with Cushing's disease. *Minerva Endocrinol* 1993;18(3):139-41.
 24. Takasu N, Komiya I, Nagasawa Y, et al. Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's Syndrome due to an adrenocortical adenoma. *N Engl J Med* 1990;322(24):1708-12.
 25. Yamakita N, Sakata S, Hayashi H, et al. Silent thyroiditis after adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome. *Am J Med Sci* 1993;305(5):304-6.
 26. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al, (editors). World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon; 2004.
 27. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(1 Suppl.1):1-51.
 28. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004;25(2):309-40.
 29. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DE, et al: Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology* 1982;143:121-8.
 30. Rodrigues CIS; Almeida FA. Valor e limitações das dosagens de renina plasmática na prática clínica. *Rev Bras Hipertens* 2002;9(2):203-5.
 31. Okada H. Avaliação dos níveis de aldosterona e cortisol plasmáticos em condições normais de ingestão de sódio e potássio, após sobrecarga e depleção salina, em relação a postura e após estímulo com ACTH e angiotensina II. Radioimunoensaio de aldosterona e cortisol plasmáticos [Dissertação e Tese]. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo; 1979.
 32. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2743-50.
 33. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3662-6.