

Marcella Menezes Andrade¹
 Beatriz Mota Tiburcio²
 Vinícius Alves Lima³
 Silvana Pinheiro Neiva¹
 Cláudia Maria Andrade Fernandes¹

¹Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Brasil.

²Hospital Madre Tereza, Brasil.

³Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Brasil.

✉ **Marcella Andrade**

Rua Paraguai, 33, Sion, Belo Horizonte,
 Minas Gerais
 CEP: 30310-740
 📧 mmenezesandrade@gmail.com

RESUMO

Introdução: A obesidade afeta mais de um terço dos norte-americanos e sua prevalência está aumentando nos brasileiros. Em casos graves, a cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais bem-sucedido e duradouro. Durante a avaliação pré operatória, deve-se investigar causas secundárias de obesidade e, especificamente no Brasil, deve-se excluir síndrome de Cushing (SC) nesses pacientes, apesar de recomendações controversas de rastreio de SC em diretrizes atuais. A prevalência de SC endógena é extremamente baixa, mas parece ser maior em populações específicas, como pacientes diabéticos, com hipertensão resistente, ou portadores de obesidade. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de triagem positiva para SC em obesos candidatos a cirurgia bariátrica e discutir possíveis fatores de risco ou co-morbidades associadas à positividade do rastreio. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo com 629 pacientes atendidos no ambulatório de obesidade da Santa Casa de Belo Horizonte entre 2008 e 2016. Realizada a triagem da SC com o teste de supressão noturna com 1mg de dexametasona (1mg-DST), dosando o cortisol na manhã seguinte (ponto de corte $\geq 1,8\mu\text{g/dL}$). **Resultados:** 80 dos 629 pacientes apresentaram rastreio positivo para SC. Destes, 20 pacientes foram considerados negativos após repetirem o 1mg-DST e 6 pacientes foram negativos após o teste Liddle 1. **Conclusão:** A prevalência de rastreio positivo para SC foi igual a 12,7%, semelhante aos dados da literatura. Nenhum fator de risco ou co-morbidade pôde ser diretamente associado à positividade do teste de rastreamento.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Obesidade Mórbida; Cirurgia Bariátrica.

ABSTRACT

Introduction: Obesity affects more than a third of Americans and its prevalence is increasing in Brazilians. In severe cases, bariatric surgery is considered the most successful and long-lasting treatment. During the preoperative evaluation, secondary causes of obesity should be investigated and, specifically in Brazil, Cushing's Syndrome (CS) should be excluded in these patients, despite controversial recommendations for CS screening in current guidelines. The prevalence of endogenous SC is extremely low, but appears to be higher in specific populations, such as diabetics, patients with resistant hypertension or those with obesity. **Aim:** To evaluate the prevalence of positive screening for CS in obese candidates for bariatric surgery and to discuss possible risk factors or comorbidities associated with screening positivity. **Material and Methods:** A retrospective study was conducted with 629 patients attended at the Obesity Outpatient Clinic of Santa Casa, Belo Horizonte between 2008 and 2016. CS screening was performed with a 1mg dexamethasone (1mg-DST) suppression test, dosing cortisol in the next morning (cut-off point $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$). **Results:** 80 of the 629 patients had positive screening for SC. Of these, 20 patients were considered negative after repeated 1mg-DST and 6 patients were negative after the Liddle 1 test. **Conclusion:** The prevalence of positive screening for SC was 12.7%, similar to the literature. No risk factor or co-morbidity could be directly associated with the positivity of the screening test.

Key-words: Cushing's Syndrome; Obesity, Morbid; Bariatric Surgery.

Submetido: 05/04/2019

Aceito: 23/12/2019



INTRODUÇÃO

A obesidade afeta mais de um terço dos americanos (35,5% dos homens e 35,8% das mulheres) e sua prevalência está aumentando nos brasileiros (16,8% dos homens e 24,4% das mulheres).¹ Em casos graves – classificados pelo índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² ou 35-40 kg/m² com co-morbidades associadas à obesidade – a cirurgia bariátrica (CB) é considerada o tratamento mais bem-sucedido e duradouro. Em ambos os países, o número de CB está aumentando, totalizando 93.500 procedimentos no Brasil em 2015, em comparação com 88.000 em 2014.¹

Os pacientes devem ser submetidos a uma extensa avaliação pré-operatória antes da CB para assegurar melhor controle das co-morbidades e investigação de causas de obesidade. A síndrome de Cushing (SC) é uma causa potencialmente reversível de obesidade, que cursa com elevada morbi-mortalidade, com aumento do risco de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, fraturas e infecções. A síndrome resulta de uma exposição prolongada ao excesso de glicocorticóides, exógenos (causa mais comum) ou endógenos, estes divididos em causas ACTH-dependentes (85% dos casos) e independentes (15%). Os sintomas incluem ganho de peso, pletora, face arredondada, pele fina, hematomas, irregularidade menstrual, hipertensão arterial (HAS), hirsutismo, intolerância à glicose, diabetes tipo 2 (DM2), fraqueza e osteopenia.²⁻⁵

O diagnóstico de SC é desafiador e requer uma maior conscientização da doença, uma vez que os pacientes podem ter sobreposições clínicas de sintomas de SC e de obesidade. Apesar da gravidade da doença, a SC endógena é uma doença extremamente rara, com prevalência de 1 a 9 casos em 100.000. No entanto, essa prevalência é maior em populações específicas, tais como DM2 (9,4%), HAS resistente (8%) e na própria obesidade (0,8 a 5,7%).⁶⁻⁸

Algumas diretrizes atuais não recomendam rastreo de rotina para SC em pacientes que planejam submeter-se a CB, ou recomendam fazê-lo apenas se suspeita clínica da doença. A *Endocrine Society* se posiciona contra a realização do rastreo, exceto em um seleto grupo de pacientes. No Brasil, o tratamento cirúrgico da obesidade é regulamentado pelas portarias 424/2013 e 425/2013 do Ministério da Saúde, em que a SC está listada como uma contra-indicação para CB, logo, no sistema público de saúde, deve ser realizado o rastreo em todos os pacientes candidatos à cirurgia para exclusão de SC.^{1,9-15}

Dada a controvérsia das recomendações, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a prevalência de triagem positiva para SC em indivíduos obesos candidatos a cirurgia para obesidade e discutir possíveis fatores de risco ou co-morbidades associadas à

positividade do teste de rastreamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo com 629 pacientes atendidos no ambulatório de obesidade da Santa Casa de Belo Horizonte entre 2008 e 2016. Neste serviço, a triagem da SC é realizada com o teste de supressão noturna com 1mg de dexametasona (1mg-DST), com a dosagem de cortisol na manhã seguinte através do método de quimioluminescência (sensibilidade do ensaio 1 µg/dL).

Os critérios de inclusão foram: pacientes candidatos à CB (IMC ≥ 40 kg/m² ou entre 35-40 kg/m² com co-morbidades relacionadas à obesidade) e com exame de 1mg-DST descrito em prontuário. Como co-morbidades relacionadas à obesidade consideramos HAS, DM2, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença hepática gordurosa não alcoólica e doenças articulares degenerativas.

Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos, alcoolismo crônico ou ativo, gravidez, uso de medicamentos que afetam o 1mg-DST (fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, rifampicina, estrogênios) e uso de corticóide exógeno (oral, tópico ou inalatório).

A hipertensão arterial foi definida como pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg, pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos. Pacientes com PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg e uso de duas classes de anti-hipertensivo e diurético foram considerados como portadores de hipertensão resistente. Diabetes tipo 2 foi definida como glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia 2 horas pós 75g de dextrosol ≥ 200 mg/dL, glicohemoglobina $\geq 6,5\%$ ou uso de medicação antidiabética (oral ou injetável). Os doentes com glicohemoglobina $\geq 8\%$ foram considerados como controle inadequado. Finalmente, osteoporose foi definida como a presença de fratura por fragilidade, diagnóstico densitométrico ou uso de drogas anti-osteoporóticas. A descrição do fenótipo de SC foi incluída quando presente nos prontuários.

O ponto de corte utilizado para o exame de 1mg-DST foi $\geq 1,8$ µg/dL. Em alguns casos positivos os pacientes repetiram o 1mg-DST ou realizaram o teste de Liddle 1 (0,5mg de dexametasona a cada 6 horas durante 48 horas com dosagem de cortisol basal no terceiro dia).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição filiada (CEP Santa Casa, CAAE: 58922316.5.0000.5138.), com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme resolução 196/96 do Comitê Nacional de Saúde (CNS), por tratar-se de trabalho baseado em coleta de dados de prontuários, sem interferência no processo assistencial dos pacientes. Os dados foram coletados e armazenados em arquivo eletrônico e os pacientes foram identificados por números, sem associar os nomes deles aos dados

do estudo, e somente os pesquisadores puderam correlacionar um identificador ao paciente, garantindo totalmente a confidencialidade dos dados.

De 714 pacientes selecionados, 44 não preencheram os critérios de inclusão e 41 foram excluídos (nove menores de 18 anos, 3 por alcoolismo, 3 por uso incorreto de dexametasona no 1mg-DST, 9 por uso de medicação interferente e 17 por uso exógeno de corticoide). A amostra final do estudo foi, portanto, de 629 pacientes, conforme ilustrado no fluxograma 1.

RESULTADOS

A amostra final do estudo foi de 629 pacientes, sendo 16% homens, 84% mulheres, média de idade de 42 anos (19-74, ±11), IMC médio 45,5 kg/m² (35-82), 73% hipertensos, sendo 10% com HAS resistente, 31% diabéticos, destes 6% sem controle adequado do DM2, 0,1% com osteoporose e 0,1% com fenótipo de SC.

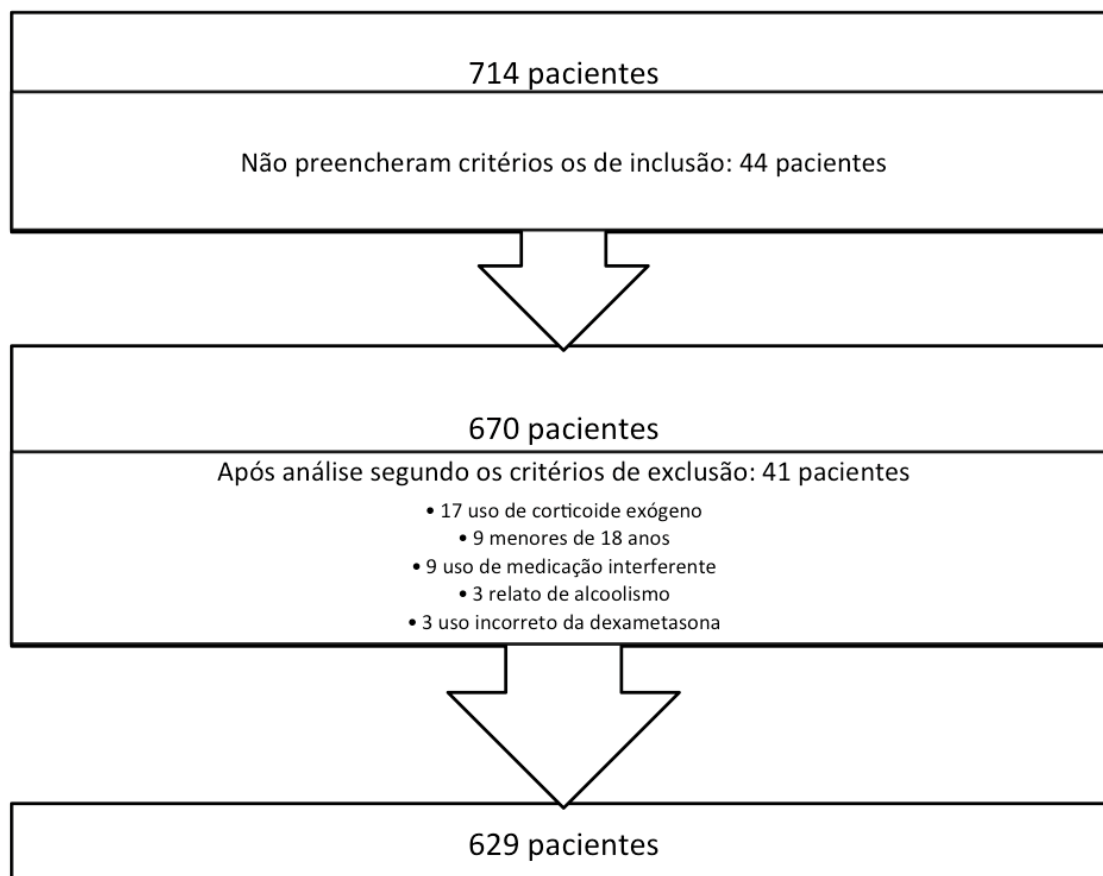
O rastreo positivo com 1mg-DST ocorreu em 80 pacientes (12,7%) usando o ponto de corte de 1,8 µg/dL. Destes, vinte pacientes foram considerados negativos (<1,8 µg/dL) após repetirem o 1mg-DST e 6 pacientes foram negativos (<1,8 µg/dL) após o teste Liddle 1. Após a exclusão destes casos, 54 pacientes

(8,5%) foram positivos no teste 1mg-DST usando o ponto de corte de 1,8µg/dL. O valor de p considerado estatisticamente significativo foi <0,05.

Dados adicionais sobre as características dos pacientes podem ser vistos na tabela 1.

DISCUSSÃO

A prevalência de rastreo positivo para SC em obesos candidatos ao tratamento cirúrgico para obesidade, utilizando o ponto de corte de 1,8 µg/dL, foi de 12,7% (80 pacientes com rastreo positivo em 629 pacientes da amostra). Não foi objetivo do presente estudo estimar a prevalência da SC confirmada, apenas a prevalência de um primeiro teste de triagem positivo, visto que não haviam dados de testes confirmatórios nos prontuários. Portanto, a comparação destes dados com a literatura se limitou a dados de prevalência de rastreo nesta população específica, encontrados apenas em um estudo recente, incluindo 369 obesos com pelo menos duas características clínicas de SC, que identificou uma prevalência de 9,2% usando o mesmo ponto de corte no 1mg-DST.¹⁸ Percebe-se que a prevalência do rastreo positivo cai para 8.5% após um segundo teste de rastreo ser aplicado, o que demonstra que grande



Fluxograma 1: Características da amostra.

Tabela 1: Distribuição de pacientes obesos com rastreo positivo e negativo para SC usando o ponto de corte de 1.8µg/dL.

Total (n= 629)	Rastreo positivo (n= 80)	Rastreo negativo (n= 549)	p
Sexo	Homens: 10 Mulheres: 70	Homens: 91 Mulheres: 458	0,41
Idade(anos)	41 (21-68)	42,2 (19-74)	0,8
IMC (kg/m ²)	46,1 (35-74)	45 (35-82)	0,76
HAS	64	398	0,17
HAS resistente	11	53	0,24
DM2	23	176	0,6
DM2 sem controle adequado	1	36	0,07
Osteoporose	Nenhum	1	-
Fenótipo de SC	1	Nenhum	-

número de falsos-positivos podem ser eliminados ao repetir o teste de rastreo.

Em um estudo publicado em 2011 com 783 pacientes, apenas 0,8% tinham SC.⁹ Em 2012, um estudo da Universidade de Viena não identificou qualquer caso de SC em 433 pacientes obesos.¹⁰ No entanto, em 2014, o mesmo grupo apresentou um relato de caso de uma paciente de 49 anos com IMC= 61,6 kg/m² e diagnóstico de SC realizado durante a avaliação para tratamento cirúrgico da obesidade.¹¹

Em relação à performance do 1mg-DST quando usado o valor de referência de <1.8µg/dL e um *kit* de alta sensibilidade para o cortisol (1µg/dL), o teste em questão apresenta 91% a 97% de sensibilidade, o que significa que praticamente todos os pacientes com SC serão detectados.¹⁶ A especificidade do teste é de 87% a 94%, que também pode ser considerada satisfatória, mas ainda determina a necessidade de testes adicionais confirmatórios pela possibilidade de tratar-se de falso-positivo. Logo, o método e o ponto de corte utilizados para rastreo de SC neste estudo são confiáveis, e os resultados de prevalência encontrados podem ser comparados a outros estudos já realizados. Em um estudo o nível sérico de dexametasona foi dosado em conjunto com o cortisol, e os pacientes com níveis <140ng/dL realizaram um segundo teste usando uma dose maior de dexametasona (2mg-DST). Portanto, foram potencialmente eliminadas interferências no metabolismo e uso inadequado da medicação.¹⁸

Comparando os grupos de pacientes com rastreo positivo e negativo, ambos foram estatisticamente semelhantes em todas as variáveis analisadas. Portanto, neste estudo, nenhum fator de risco ou co-morbidade pôde ser diretamente associado à positividade do teste de rastreamento, diferente de estudos como os de Martins et al⁷ e Chiodini et al⁸, que correlacionaram a presença de hipercortisolismo subclínico à presença de HAS e DM.

Apesar de pouco frequente, a SC pode ser extremamente grave, portanto consideramos que a mesma deva ser investigada ativamente, atentando

para outros sinais e sintomas clínicos da SC além da obesidade. Um relato brasileiro descreve um caso de carcinoma adrenal identificado 3 anos após cirurgia bariátrica, com a paciente em questão evoluindo com sinais e sintomas de SC, mesmo com perda de peso eficaz. Mesmo após tratamento preconizado, cirúrgico e medicamentoso, a paciente teve um desfecho desfavorável.¹⁷

Possíveis falhas no estudo incluem dados incompletos nos prontuários, dificuldade em realização de exames (como o próprio 1mg-DST ou densitometria óssea) e baixa adesão às consultas. A principal vantagem do estudo foi o grande tamanho da amostra analisada.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a prevalência do rastreo positivo para SC em uma grande amostra de obesos candidatos a cirurgia para obesidade foi semelhante à apresentada na literatura e, apesar de provavelmente ter sido superestimada devido a possibilidade de falsos-positivos neste estudo, é consideravelmente alta. Nenhum fator de risco ou co-morbidade pôde ser diretamente associado à positividade do teste de rastreamento. Considerando a alta especificidade do 1mg-DST, espera-se que a maioria dos pacientes rastreados sejam portadores da SC. Dessa forma, em nossa opinião, o rastreo para SC deve ser realizado nesta população.

FINANCIAMENTO

Este estudo não obteve financiamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os componentes do corpo clínico do Serviço de Endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte, assim como nossos familiares, por todo apoio à realização deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não apresentam conflito de interesse no presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Portarias 424 e 425, de 19 de março de 2013. Estabelece regulamento técnico, normas e critérios para a Assistência de Alta Complexidade ao Indivíduo com Obesidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 71, 15 abr 2013. Seção I, p.59.
2. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's Syndrome: a Cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):2277-28.
3. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JOL. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(3):278-82.
4. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med.* 2012; 25:199-208.
5. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40:479-84.
6. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:117-23.
7. Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, Salles GF. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012; 30:967-73.
8. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a casecontrol study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153:837-44.
9. Fierabracci P, Pinchera A, Martinelli S, Scartabelli G, Salvetti G, Giannetti M et al. Prevalence of endocrine diseases in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery: beyond diabetes. *Obes Surg.* 2011; 21:54-60.
10. Janković D, Wolf P, Anderwald CH, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Hofer A et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obes Surg.* 2012; 22:62-9.
11. Borsoi L, Ludvik B, Prager G, Luger A, Riedl M. Cushing's syndrome in a morbidly obese patient undergoing evaluation before bariatric surgery. *Obes Facts.* 2014; 7(3):191-6.
12. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience: baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165:383-92.
13. Fleseriu M, Ludlam WH, Teh SH, Yedinak CG, Deveney C, Sheppard BC. Cushing's syndrome might be underappreciated in patients seeking bariatric surgery: a plea for screening. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5(1):116-9.
14. Javorsky BR, Carroll TB, Tritos NA, Salvatori R, Heaney AP, Fleseriu M et al. Discovery of Cushing's syndrome after bariatric surgery: multicenter series of 16 patients. *Obes Surg.* 2015; 25(12):2306-13.
15. Castro MD, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(8):1191-8.
16. Lammert A, Nittka S, Otto M, Schneider-Linder V, Kemmer A, Kramer BK et al. Performance of the 1mg dexamethasone suppression test in patients with severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24(4):850-5.
17. Souto KEP, Pereira DA, Ramos MJ, Molinari AS, Damin DC. Cushing's syndrome caused by an adrenocortical carcinoma after a bariatric surgery: case report. *ABCD, Arq Bras Cir Dig.* 2015; 28(Supl.1):86-9.
18. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3857-64.