



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**SARA MARGARIDA LAMAROSA FERNANDES**

***SÍNDROME DE CUSHING SUBCLÍNICA EM  
INCIDENTALOMAS ADRENAIS: DO DESAFIO DO  
DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
MESTRE DR<sup>a</sup> ISABEL MARIA MONNEY DE SÁ PAIVA  
PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES**

**MARÇO DE 2015**

# **Síndrome de Cushing Subclínica em Incidentalomas Adrenais: do desafio do diagnóstico à terapêutica**

Sara Margarida Lamarosa Fernandes <sup>(1)</sup>

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

## **Correspondência:**

Sara Margarida Lamarosa Fernandes

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua da Bica, nº6, 7490-301 Mora

E-mail: sara\_fernandes1991@hotmail.com

# ÍNDICE

<b>I. LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS</b> .....	3
<b>II. RESUMO</b> .....	4
<b>III. PALAVRAS-CHAVE</b> .....	5
<b>IV. ABSTRACT</b> .....	6
<b>V. KEYWORDS</b> .....	7
<b>VI. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>VII. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	9
<b>VIII. ENQUADRAMENTO</b> .....	10
<b>IX. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	11
<b>X. ETIOLOGIA E FUNÇÃO</b> .....	13
<b>XI. SÍNDROME DE CUSHING SUBCLÍNICA</b> .....	15
<b>XII. DEFINIÇÃO</b> .....	16
<b>XIII. DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO</b> .....	18
<b>XIV. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE UM INCIDENTALOMA ADRENAL E DA SÍNDROME DE CUSHING SUBCLÍNICA</b> .....	19
<b>A. ANAMENESE E EXAME FÍSICO</b> .....	19
<b>B. AVALIAÇÃO HORMONAL</b> .....	22
<b>i. Feocromocitoma clinicamente silencioso</b> .....	22
<b>ii. Hiperaldosteronismo primário</b> .....	23
<b>iii. Adenoma adrenal produtor de cortisol</b> .....	23
<b>iv. Avaliação hormonal para pesquisa de SCS</b> .....	23
<b>a) Teste de supressão com Dexametasona</b> .....	24
<b>b) Cortisol livre urinário (CLU)</b> .....	27
<b>c) Níveis de cortisol séricos determinados à meia-noite</b> .....	28
<b>d) Cortisol salivar noturno</b> .....	28
<b>e) Doseamento de ACTH sérico</b> .....	29
<b>f) Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA)</b> .....	30
<b>C. CRITÉRIOS IMAGIOLÓGICOS</b> .....	33
<b>D. CINTIGRAFIA COM IODO-METIL-NORCOLESTEROL (NP59)</b> .....	38
<b>XV. CONSEQÜÊNCIAS CLÍNICAS DA SCS</b> .....	39
<b>i. Alterações metabólicas</b> .....	39
<b>ii. Osteoporose</b> .....	41
<b>XVI. EVOLUÇÃO PARA SÍNDROME DE CUSHING</b> .....	43
<b>XVII. TRATAMENTO</b> .....	45
<b>XVIII. SEGUIMENTO DE UM INCIDENTALOMA ADRENAL</b> .....	49
<b>XIX. CONCLUSÃO</b> .....	51
<b>XX. AGRADECIMENTOS</b> .....	53
<b>XXI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	54

## **I. LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS**

**AAEC** – Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos

**AACE** – Associação Americana de Cirurgiões Endocrinologistas

**AME** – Associação Médica de Endocrinologia

**CAP** – Concentração de aldosterona plasmática

**CRP** – Concentração de renina plasmática

**CLU** – Cortisol livre urinário

**DM2** – Diabetes Mellitus tipo 2

**HTA** – Hipertensão Arterial

**HHS** – Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

**IA** – Incidentalomas Adrenais

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

**SC** – Síndrome de Cushing

**SCS** – Síndrome de Cushing Subclínica

**SFE** – Sociedade Francesa de Endocrinologia

**TC** – Tomografia Computorizada

**TSD** – Teste de supressão com Dexametasona

**UH** – Unidades de Hounsfield

## II. RESUMO

Nos últimos anos, o crescente desenvolvimento e utilização de sofisticados métodos imagiológicos de diagnóstico, conduziu a um aumento do diagnóstico ocasional de massas adrenais, definidas como Incidentalomas Adrenais (IA). Conseqüentemente, a Síndrome de Cushing Subclínica (SCS) tem ganho um importante destaque na atualidade, por ser incontestavelmente, a alteração hormonal mais frequentemente associada aos Incidentalomas Adrenais, com uma prevalência compreendida entre os 5% e 20%, dependendo do protocolo de estudo e dos critérios de diagnóstico aplicados. O objetivo principal deste artigo é a realização de uma revisão bibliográfica, com base na literatura publicada acerca da SCS, abordando a sua definição, história natural, diagnóstico, comorbilidades, terapêutica e seguimento.

A SCS corresponde a uma hipersecreção autônoma de cortisol, embora em pequeno grau, sendo portanto insuficiente para se expressar sob a forma de estigmas típicos de Síndrome de Cushing (SC), possuindo, porém, conseqüências nefastas para a saúde.

Apesar de nesta patologia se verificarem algumas alterações nos testes de avaliação da função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS), os critérios de diagnóstico para a SCS são alvo de grande controvérsia e discussão, não existindo, até à data, um protocolo de diagnóstico considerado como padrão de ouro. De entre todos os testes de avaliação hormonal disponíveis, existe consonância quanto ao lugar do Teste de Supressão com Dexametasona (TSD) como teste inicial de rastreio. A discussão acerca deste teste incide nos valores de corte (1,8µg/dL; 3µg/dL; 5µg/dL), acima dos quais se considera a existência de autonomia funcional, bem como nos diferentes protocolos usados (1mg, 2mg, 8mg). Porém, o teste de supressão com Dexametasona tem a vantagem de permitir quantificar o grau de hipersecreção autônoma de cortisol.

Têm sido descritas consequências clínicas decorrentes da secreção inapropriada de cortisol, nos doentes com SCS, nomeadamente a presença de hipertensão arterial (HTA), obesidade central, diminuição da tolerância à glicose, dislipidemia ou de osteoporose. Pensa-se que estes doentes possuam um maior risco cardiovascular e que o processo de aterosclerose seja acelerado pelo hipercortisolismo, apesar de silencioso e em pequeno grau.

Quanto à orientação terapêutica desta patologia, tanto a adrenalectomia como um seguimento cuidado e regular associado ao tratamento da Síndrome Metabólica, têm sido sugeridos como opções terapêuticas válidas e a considerar caso a caso.

### **III. PALAVRAS-CHAVE**

Síndrome de Cushing Subclínica, Incidentaloma da Suprarrenal, Hipercortisolismo Subclínico, Métodos de diagnóstico do hipercortisolismo subclínico, Tratamento do hipercortisolismo subclínico.

## IV. ABSTRACT

In the last years, the increasing development and use of sophisticated medical imaging methods has enabled an increase in diagnosis of occasional adrenal masses, defined as Adrenal Incidentaloma. Consequently and as of today, Subclinical Cushing's Syndrome (SCS) is of utmost importance and stands out as the most frequent hormonal change associated to Adrenal Incidentaloma, with a prevalence ranging from 5% to 20%, depending on the study protocol and the diagnosis' criteria applied. The main goal of this article is to review the literature on SCS by addressing its definition, natural history, diagnosis, comorbidities, treatment and follow-up. SCS is defined as an autonomous hypersecretion of cortisol at low levels and therefore insufficient to express the typical stigmata of Cushing's syndrome, resulting, however, in adverse consequences to patients health.

In spite of the changes found in the tests for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function, the diagnostic's criterias for SCS are still very controversial and debatable, and therefore a gold standard diagnostic protocol is still missing. Within all hormonal evaluation tests, different studies seem to agree on the Dexamethasone Suppression Test as the initial screening test. The discussion about this test rather focus on the cut-off values (1.8 $\mu$ g/dL; 3 $\mu$ g/dL; 5  $\mu$ g/dL) above which the existence of functional autonomy is considered as well as on the various protocols used (1mg, 2mg, 8mg). Nevertheless, the dexamethasone suppression test has the advantage of quantifying the level of autonomous cortisol hypersecretion.

Clinical consequences of inappropriate cortisol's secretion, such as blood hypertension, central obesity, impaired glucose tolerance, dyslipidaemia or osteoporosis, have been described in patients with SCS. Evidences suggests that these patients have increased cardiovascular risk and that atherosclerosis process is accelerated by hypercortisolism, although at a clinically silent and modest level. Regarding the therapeutic management of this disease, adrenalectomy

and a careful and regular monitoring associated to treatment of the metabolic syndrome, have both been suggested as valid therapeutic options to be considered case by case.

## **V. KEYWORDS**

Subclinical Cushing's syndrome, Adrenal Incidentaloma, Subclinical Hypercortisolism, Subclinical Hypercortisolism diagnostic methods, Subclinical Hypercortisolism treatment.

## VI. INTRODUÇÃO

As massas adrenais estão entre os tumores mais prevalentes, verificando-se nos últimos anos um aumento na sua detecção ocasional, em consequência da maior acessibilidade e disponibilidade de métodos imagiológicos de diagnóstico, pelo que se atribuiu a estas lesões a designação de Incidentalomas Adrenais (IA) <sup>(1, 2)</sup>. Apesar de essas massas, na maioria dos casos, serem benignas e não funcionantes, tem-se vindo a demonstrar uma maior preocupação quanto à proporção de Incidentalomas Adrenais com hipersecreção hormonal subtil, nomeadamente o hipercortisolismo subclínico <sup>(3)</sup>.

O maior interesse nesta identidade clínica deve-se, por um lado, à sua elevada prevalência de 5% a 20% entre os doentes com IA (dependendo do protocolo de estudo e dos critérios de diagnóstico utilizados) e de 0.2% a 2% na população em geral. Por outro lado, diversas evidências sugerem que a sua relação com comorbilidades relevantes, como a HTA, a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ou a osteoporose, poderão melhorar após terapêutica dirigida para o hipercortisolismo subclínico <sup>(2, 4-6)</sup>.

Sendo a SCS um tema atual e em crescente discussão, torna-se necessário chegar a um consenso quanto à melhor forma de diagnóstico e de tratamento. Assim, o principal objetivo deste trabalho consiste em desenvolver uma revisão bibliográfica teórica acerca desta temática, abordando a sua definição, história natural, comorbilidades associadas, metodologia de diagnóstico, abordagem terapêutica e seguimento.

## VII. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo de revisão foi elaborado a partir da revisão e análise da literatura sobre as temáticas Incidentalomas Adrenais e Síndrome de Cushing Subclínica, compilando informação presente em artigos científicos e normas de orientação clínica indexados nas bases de dados digitais “PubMed”, “b-ON” e “Clinical key”, assim como na Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Utilizaram-se na pesquisa as seguintes palavras-chave: “Adrenal Incidentaloma”, “Subclinical Cushing Syndrome”, “Subclinical Hypercortisolism” e “Pre-clinical Cushing Syndrome”. Foram definidos filtros com restrição para artigos editados em inglês ou em português, com disponibilização de resumo/*abstract* para consulta prévia e com data de publicação compreendida entre 1998 e 2014.

A seleção dos artigos a incluir na revisão bibliográfica realizou-se com base na leitura do resumo/*abstract* dos mesmos, a partir da qual foi inferida a sua pertinência para este trabalho.

## VIII. ENQUADRAMENTO

Nas últimas décadas, o desenvolvimento tecnológico, aliado à maior disponibilidade e utilização rotineira de métodos imagiológicos de diagnóstico, como a Ecografia Abdominal, a Tomografia Computorizada (TC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN), permitiram o diagnóstico cada vez mais frequente de massas localizadas nas glândulas suprarrenais, às quais se atribui a designação de IA<sup>(2, 7)</sup>. Estas lesões são descobertas de forma fortuita no decurso de um exame imagiológico realizado por suspeitas clínicas de outra natureza e para estudo de outras situações que não a avaliação de doença a nível das suprarrenais<sup>(2, 6-10)</sup>.

A definição de IA compreende uma massa localizada numa ou em ambas as suprarrenais, na maioria dos casos com mais de um 1cm de diâmetro, diagnosticadas por estudos imagiológicos realizados por outras razões médicas e sem a suspeita de doença adrenal<sup>(1)</sup>. Por norma, os IA não se manifestam clinicamente, sendo por isso silenciosos na sua forma de apresentação na grande maioria dos casos<sup>(11)</sup>.

A definição de IA exclui os doentes que realizaram testes imagiológicos para estadiamento e seguimento de patologias tumorais<sup>(12-15)</sup>.

## IX. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência dos IA varia de acordo com a fonte de dados analisada (séries de autópsias ou séries radiológicas), com o grupo de doentes selecionados para o estudo (idade, sexo), tamanho da amostra e critérios de inclusão.

Em autópsias, a prevalência média é de 2,3%, variando entre 1% a 8,7%, sem diferenças significativas entre homens e mulheres. Constatou-se também, que os IA são mais frequentes em doentes com antecedentes de obesidade, DM2 e HTA<sup>(7, 8, 13)</sup>.

Em séries de diagnósticos através de TC abdominal, a prevalência de Incidentalomas Adrenais situa-se entre 0,35% e 4,4% com uma média de 0,64%<sup>(13)</sup>. Verificou-se também uma maior prevalência em mulheres do que em homens (razão de 1.3-1.5). Esta discrepância em relação aos dados das séries de autópsias, pode ser explicada por uma maior realização de estudos imagiológicos abdominais em mulheres do que em homens. Por outro lado, é importante salvaguardar que a prevalência de IA detetados por TC abdominal poderá ter sido subestimada nas diversas séries radiológicas analisadas, pela utilização de equipamentos imagiológicos considerados, à luz atual, como pouco sofisticados<sup>(1, 7, 8, 13)</sup>.

De acordo com os resultados obtidos por TC abdominal, a prevalência parece aumentar com a idade, sendo que a probabilidade de se detetar uma massa adrenal silenciosa é de 0,2% em doentes entre os 20 e 29 anos, aumentando para 7% em doentes com mais de 70 anos<sup>(12, 16)</sup>. Estudos clínicos indicam que o pico de incidência dos Incidentalomas Adrenais situa-se entre a 5ª e a 7ª década de vida, com uma média de 55 anos de idade<sup>(8)</sup>. Relativamente à suprarrenal afetada, verificou-se que em 50% a 60% dos casos o IA localiza-se à direita, em 30% a 40% à esquerda, sendo bilateral em 10% a 15% dos doentes<sup>(1, 8)</sup>. Esta diferença pode ter como explicação um maior recurso da ecografia abdominal em detrimento da TC, sendo explicada pela menor capacidade da ecografia na deteção de lesões a nível da suprarrenal esquerda,

comparativamente à TC. Quanto aos IA bilaterais, verificou-se uma concordância dos resultados tanto das séries radiológicas, como das séries de autópsias<sup>(8)</sup>.

## X. ETIOLOGIA E FUNÇÃO

Perante um Incidentaloma adrenal importa saber qual a sua natureza anátomo-patológica (benigna ou maligna) e o seu estado de atividade hormonal (funcionante ou não funcionante). A maioria dos IA são adenomas adrenocorticais benignos e clinicamente não funcionantes<sup>(8, 17)</sup>.

Uma revisão bibliográfica abrangendo 3868 doentes com Incidentalomas Adrenais de séries não cirúrgicas, mostrou que cerca de 71% eram adenomas corticais não funcionantes, 8% Síndrome de Cushing Subclínica, 6% feocromocitomas, 1% adenomas produtores de aldosterona, 4% carcinomas adrenocorticais, 2% metáteses e a restante 8% uma variedade de outras lesões, entre as quais quistos, mielolipomas e hemorragias<sup>(13)</sup>. Percentagens semelhantes foram também encontradas pela Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e pela Associação Americana de Cirurgiões Endocrinologistas<sup>(15)</sup>. **[TABELA 1]**

<b>Tipos de Incidentalomas adrenais</b>	
<p><b>Tumores Adrenocorticais</b></p> <p>Adenoma</p> <p style="padding-left: 20px;">Não funcionante</p> <p style="padding-left: 20px;">Secretor de Cortisol</p> <p style="padding-left: 20px;">Secretor de Aldosterona</p> <p>Carcinoma</p> <p>Hiperplasia nodular</p>	<p>70%</p> <p>8-25%</p> <p>1%</p> <p>5-10%</p>
<p><b>Tumores Adrenomedulares</b></p> <p>Feocromocitoma</p> <p>Ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma</p>	<p>5%</p> <p>&lt;1%</p>
<p><b>Outros tumores</b></p> <p>Metástases</p> <p>Mielolipoma</p> <p>Lipoma</p> <p>Linfoma</p> <p>Hemangioma, angiomiolipoma, hematoma, lipossarcoma, mioma, fibroma, neurofibroma, teratoma</p>	<p><b>&lt;15%</b></p> <p>2%</p>
<p><b>Outras lesões</b></p> <p>Quistos e pseudoquistos</p> <p>Hematoma e hemorragia</p> <p>Infecções, granulomatoses (tuberculose)</p> <p>Massas extra-adrenais (divertículos intestinais, cauda do pâncreas, quistos e tumores renais, baço acessório, lesões vasculares)</p>	<p><b>&lt;10%</b></p>

**TABELA 1:** Diferentes tipos de Incidentaloma Adrenal [adaptado de Menegaux, Chereau <sup>(1)</sup>].

## XI. SÍNDROME DE CUSHING SUBCLÍNICA

Apesar de clinicamente silenciosos, uma proporção substancial de IA apresenta uma produção hormonal subtil, sobretudo sob a forma de secreção autónoma de cortisol, com uma prevalência estimada de 5% a 20%, dependendo do protocolo do estudo e dos critérios de diagnóstico aplicados. A esta identidade clínica, em que se verifica uma secreção de cortisol autónoma, sem tradução clínica, atribuiu-se o nome de Síndrome de Cushing Subclínica ou Pré-clínica<sup>(2, 6, 18-20)</sup>.

O termo Síndrome de Cushing Pré-clínica foi introduzido pela primeira vez em 1981 para descrever esta condição<sup>(21)</sup>. No entanto, Síndrome de Cushing Subclínica parece ser uma designação mais adequada, porque não pressupõe a progressão para Síndrome de Cushing clinicamente evidente. Na literatura, a premissa mais defendida baseia-se no facto de ser pouco provável que a Síndrome de Cushing Subclínica seja um estado pré-clínico de hipercortisolismo, pois estima-se que a taxa de progressão é muito baixa (inferior a 1%), no entanto estudos de seguimento a longo prazo e baseados em populações para reavaliar a verdadeira taxa de progressão para Síndrome de Cushing são necessários<sup>(6, 19, 20)</sup>.

Segundo a *National Institute of Health State-of-the-Science Conference*, a melhor designação para esta condição clínica seria hipersecreção autónoma subclínica de glucocorticóides<sup>(2, 12)</sup>.

O termo Síndrome de Cushing Subclínica será utilizado nesta revisão bibliográfica, por falta de um termo universalmente aceite que defina esta patologia, e pelo seu uso estar difusamente espalhado na literatura.

## **XII. DEFINIÇÃO**

SCS designa um estado em que existe um adenoma adrenal clinicamente não funcionante e caracteriza-se por uma hipersecreção de cortisol autónoma que escapa ao retrocontrolo negativo da hipófise<sup>(6, 18, 22)</sup>.

Nesta condição, o doente não apresenta um fenótipo claro e típico da Síndrome de Cushing clássica<sup>(22, 23)</sup>. Contudo, apesar de insuficiente para ter tradução fenotípica evidente, a hipersecreção de cortisol pode ser suficiente para causar a supressão da produção de cortisol pela glândula contra-lateral<sup>(13, 15)</sup>.

Os critérios clínicos apontados para definir a SCS baseiam-se nos dois princípios abaixo inumerados:

- Diagnóstico decorrente da investigação etiológica de um IA<sup>(6, 7, 19, 23)</sup>.
- Ausência de fenótipo claro e típico de Síndrome de Cushing clássico (miopatia proximal, estrias vermelhas-violáceas com mais de 1cm de largura, plétora facial, equimoses fáceis)<sup>(6, 7, 19)</sup>.

Pode ser admissível a presença de alguns estigmas sugestivos de hipercortisolismo (obesidade central, fâcies em lua cheia) nestes doentes, pois geralmente só são notados com um exame físico cuidadoso no decurso do estudo de um IA<sup>(2, 18)</sup>.

Por outro lado, é necessário ter em conta que estas características fenotípicas (obesidade central e fâcies em lua cheia) são observações comuns na população geral, podendo ser facilmente subvalorizadas e apenas consideradas aquando da descoberta incidental de uma massa adrenal<sup>(6)</sup>. Um outro aspeto a destacar é o facto de estes estigmas escaparem a uma estandardização rigorosa, dependendo a sua valorização sobretudo da prática e do discernimento do clínico<sup>(19)</sup>.

Deve-se ainda ter em atenção, que poderá existir uma ligeira hipersecreção de cortisol noutras situações que não em adenomas adrenais, como é o caso do carcinoma da suprarrenal e do mielolipoma<sup>(6, 18, 24)</sup>.

### **XIII. DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO**

Apesar do conceito de hipersecreção de cortisol autónoma e subclínica decorrente de um Incidentaloma Adrenal ser aparentemente claro e perceptível, a sua demonstração na prática clínica acarreta numerosas dificuldades. Nomeadamente:

- O hipercortisolismo associado à SCS apenas excede num ligeiro grau a produção diária fisiológica de cortisol. Como tal, estes doentes podem ser classificados num contínuo que vai desde o adenoma não funcionante até ao adenoma produtor de cortisol. Consequentemente, os doentes com SCS poderão apresentar diferentes alterações nos testes de avaliação da função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal<sup>(18)</sup>.
- As provas hormonais utilizadas para o diagnóstico de SC não possuem sensibilidade suficiente para detetar uma hipersecreção subtil de cortisol<sup>(2, 6)</sup>.
- A falta de um fenótipo típico dificulta a distinção entre falsos positivos dos testes de diagnóstico dos verdadeiros positivos<sup>(2, 6, 18)</sup>.

O diagnóstico desta identidade é considerado um grande desafio na prática clínica, devido não só às dificuldades metodológicas, mas também às várias alterações funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal encontradas nos doentes com SCS, pela falta de um protocolo universal e pelo uso de critérios de diagnóstico distintos entre os diversos estudos e séries de doentes reportados na literatura.

## **XIV. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE UM INCIDENTALOMA ADRENAL E DA SÍNDROME DE CUSHING SUBCLÍNICA**

O protocolo de diagnóstico ideal para um doente com IA ainda não está definido. No entanto, e como em outras práticas clínicas, deve-se começar por realizar uma anamnese cuidada e detalhada, seguida por um exame físico orientado para sinais e sintomas típicos de hiperfunção adrenal ou de doença maligna. Deve-se ainda fazer uma avaliação hormonal e outros exames radiológicos, nomeadamente uma TC abdominal com contraste (caso não tenha sido realizada previamente, aquando do diagnóstico do IA) ou RMN como alternativa à TC abdominal<sup>(12, 16)</sup>.

Os objetivos primários são determinar o potencial benigno ou maligno de uma massa adrenal, saber se o adenoma é funcionante ou não funcionante e, se secretor, qual o tipo de hormona produzida em excesso (cortisol, aldosterona ou catecolaminas)<sup>(11)</sup>.

### **A. ANAMNESE E EXAME FÍSICO**

Aquando do diagnóstico de um IA importa procurar sinais e sintomas que possam apontar para a existência de um hipercortisolismo, hiperaldosteronismo ou feocromocitoma, procurando também excluir a etiologia maligna da lesão adrenal em estudo. **[TABELA 2]**

No caso de suspeita de hipercortisolismo, a história clínica deve ser dirigida para a procura de sinais como um aumento súbito de peso, desenvolvimento de obesidade central, equimoses fáceis, presença de HTA ou de DM2, existência de fraqueza ou fadiga muscular. A nível do exame físico importa procurar sinais de hirsutismo, equimoses, obesidade central e de estrias abdominais<sup>(15)</sup>. Pode ser vantajoso pedir ao doente para trazer uma foto sua de alguns anos atrás, de forma a avaliar se existem alterações de aparência óbvias, não notadas anteriormente<sup>(1, 13, 15)</sup>.

Para exclusão de feocromocitoma, importa inquirir o doente acerca da presença de

cefaleias severas ou de início recente, perda de peso, ataques de ansiedade, diaforese, arritmias cardíacas ou palpitações<sup>(1, 15, 16)</sup>. Sinais como HTA, edemas e antecedentes de hipocaliemia podem apontar para a presença de um hiperaldosteronismo<sup>(15, 16)</sup>.

É também de extrema importância, saber se o doente possui antecedentes pessoais de carcinoma, de perda de peso recente ou hábitos tabágicos, uma vez que uma massa adrenal poderá corresponder a uma metástase<sup>(1, 15)</sup>.

<b>Quadros clínicos dos principais diagnósticos diferenciais de um Incidentaloma Adrenal</b>		
<b>Patologia</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Sinais</b>
<b>Hipercortisolismo:</b>  • SCS	Assintomático	HTA Osteoporose Diabetes Mellitus tipo 2 Hipocaliemia Hiperlipidemia
<b>Hipercortisolismo:</b>  • SC	Aumento ponderal, obesidade central, fâcies em lua cheia, plétora facial, pele fina, distribuição de gordura cervical e supraclavicular, estrias abdominais purpúricas, cicatrização lenta, fadiga muscular proximal, hirsutismo, alterações psicológicas (depressão, letargia, irritabilidade, psicose).	Osteopenia Leucocitose com linfopenia relativa
<b>Feocromocitoma</b>	Crises de taquicardia paroxística, palpitações, palidez, diaforese, tremores, cefaleias, ansiedade.	HTA paroxística Hipotensão postural
<b>Hiperaldosteronismo primário</b>	Cãibras musculares, palpitações, poliúria, nictúria.	HTA Hipocaliemia
<b>Carcinoma adrenocortical</b>	Massa abdominal, hipersecreção de cortisol (Síndrome de Cushing), de androgénios (hirsutismo, amenorreia), de estrogénios (ginecomastia) ou de aldosterona.	HTA Osteoporose Diabetes Mellitus tipo 2 Hipocaliemia Hiperlipidemia Leucocitose com linfopenia relativa
<b>Metástases</b>	Perda ponderal recente, perda de massa muscular, antecedentes pessoais de carcinoma (pulmão, rim, mama, melanoma).	

**TABELA 2:** Sinais e sintomas sugestivos de hiperfunção adrenal ou de patologia maligna. [Adaptado de Menegaux, Chereau <sup>(1)</sup>; Young <sup>(16)</sup>].

## **B. AVALIAÇÃO HORMONAL**

Um IA exige uma investigação hormonal que englobe o rastreio de Feocromocitoma, Síndrome de Cushing ou Síndrome de Cushing Subclínica e, caso o doente apresente antecedentes pessoais de HTA e/ou de hipocaliemia, também de Hiperaldosteronismo primário.

### **i. Feocromocitoma clinicamente silencioso**

Para o diagnóstico de feocromocitoma e em todos os doentes com IA, está recomendando a medição da concentração de metanefrinas fracionadas e de catecolaminas na urina de 24 horas. Para aumentar a sensibilidade e a especificidade do rastreio pode determinar-se, associadamente, a concentração de catecolaminas fracionadas na urina de 24 horas<sup>(7, 16)</sup>.

Perante uma suspeita imagiológica importante de feocromocitoma, mas com resultados na urina de 24 horas normais, poder-se-á recorrer à determinação de metanefrinas fracionadas livres plasmáticas. Este teste apresenta uma elevada sensibilidade (96% a 100%), mas uma baixa especificidade, pelo que apenas é recomendado em situações de elevada suspeição, de forma a diminuir a taxa de falsos positivos. Os falsos positivos podem ser explicados por 3 variáveis: a dieta (alimentos como café mesmo o descafeinado, chocolate, chá, baunilha, abacaxi, banana, laranjas e outros citrinos), fármacos (antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas, inibidores da MAO, broncodilatadores, descongestionantes nasais, tetraciclina, buspirona, diuréticos, levodopa, metildopa, quinidina, clorpromazina, propranolol, simpaticomiméticos, ácido naxidílico, paracetamol, entre outros) ou situações de ansiedade e stress (como cirurgias, cetoacidose diabética, enfarto agudo do miocárdio ou apneia do sono)<sup>(7, 16, 25-27)</sup>.

## **ii. Hiperaldosteronismo primário**

Em doentes com antecedentes de HTA e/ ou hipocaliemia deve determinar-se a atividade da renina plasmática (CRP), a concentração de aldosterona plasmática (CAP) e a razão CAP/CRP<sup>(7, 13, 16)</sup>. Se a razão CAP/CRP for elevada, deve confirmar-se o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário através da medição da secreção autónoma de mineralocorticóides<sup>(16)</sup>.

## **iii. Adenoma adrenal produtor de cortisol**

Um adenoma adrenocortical produtor de cortisol poderá originar tanto uma SC (com a presença de um fenótipo característico) ou uma SCS<sup>(15)</sup>. No contexto de IA, a probabilidade de se encontrar SCS é maior, pois o hipercortisolismo subclínico é a alteração hormonal mais frequentemente associada ao IA<sup>(8)</sup>.

Para fundamentar a suspeita de SC é necessária a presença de pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: equimoses fáceis, plétora facial, miopatia proximal ou fraqueza muscular, estrias vermelhas-violáceas com mais de 1cm de largura<sup>(7)</sup>.

Para o diagnóstico hormonal de SC normalmente segue-se a sequência de um teste de rastreio e, caso este seja positivo, avança-se então para testes confirmatórios. Para o rastreio está recomendado o uso do teste de supressão com 1mg de dexametasona. Em caso de positividade, prossegue-se para os seguintes testes confirmatórios: cortisol livre urinário de 24 horas, doseamento de cortisol sérico noturno e doseamento de ACTH<sup>(15)</sup>.

## **iv. Avaliação hormonal para pesquisa de SCS**

Na literatura é possível encontrar uma grande variedade de abordagens para o diagnóstico de SCS, uma vez que não está definido um protocolo universal para o diagnóstico desta patologia. De forma semelhante ao diagnóstico de SC, a SCS diagnostica-se realizando inicialmente um teste de rastreio seguido de testes hormonais confirmatórios. Aplicam-se os

mesmos testes utilizados no diagnóstico de SC, diferindo no entanto na valorização dos resultados obtidos.

#### **a) Teste de supressão com Dexametasona**

Quanto aos testes de rastreio, o TSD tem sido extensivamente utilizado para avaliação da capacidade de retrocontrolo da hipófise e da integridade do eixo HHS<sup>(18, 19)</sup>.

Muitos estudos têm utilizado este teste, como primeira abordagem no diagnóstico de SCS. Contudo, a ausência de um valor de corte considerado como padrão de ouro e a extrema heterogeneidade nos protocolos utilizados, colocam em causa a verdadeira acuidade deste método de diagnóstico. A impossibilidade de comparação direta dos resultados dos diversos estudos publicados nesta área acentua ainda mais a necessidade do estabelecimento de um protocolo universal de metodologia e interpretação dos resultados<sup>(2, 6, 19)</sup>.

Ainda assim, a utilidade do TSD sobressai e foi definido, aquando da *National Institute of Health State-of-the-Science Conference*, como o melhor protocolo a seguir. Neste teste deve-se aplicar uma dose 1mg de dexametasona, administrada às 23 horas, com colheita para determinação de cortisol sérico às 8 horas da manhã do dia seguinte<sup>(6, 12)</sup>.

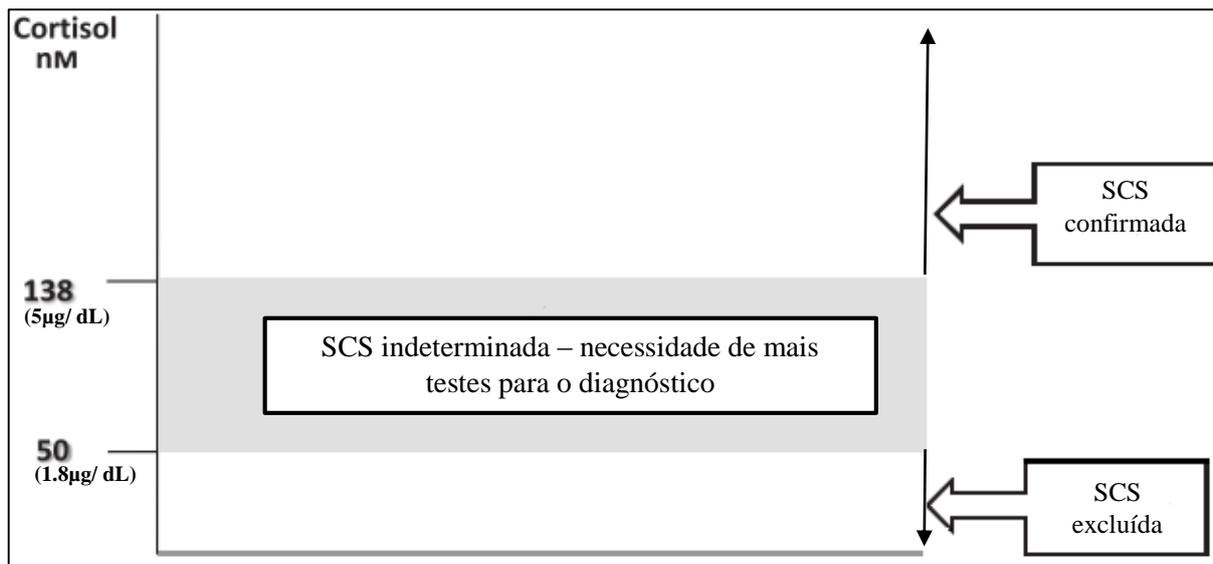
Não existe consenso quanto ao valor de corte a partir do qual se deve considerar o teste positivo para o diagnóstico de SCS. Segundo a *National Institute of Health State-of-the-Science Conference* e as *AAEC/AACE*, o valor mais indicado é de 5µg/dL (138 nmol/L), representando o limite superior normal de cortisol após a administração de 1mg de dexametasona em doentes com Incidentalomas Adrenais. Valores superiores a 5µg/dL, na ausência de estigmas típicos de Síndrome de Cushing, definem a presença de secreção autónoma de glucocorticóides considerada como significativa e subclínica<sup>(2, 12, 16, 19, 28)</sup>. Este valor de corte permite resultados com poucos falsos positivos e uma especificidade superior a 90%, possuindo no entanto uma baixa sensibilidade, colocando em causa a capacidade de deteção de excessos subtis de cortisol<sup>(6)</sup>.

A Sociedade Francesa de Endocrinologia (SFE), no entanto, considera que o valor de corte deve ser inferior de forma a conseguir aumentar a capacidade de deteção de SCS, devendo situar-se nos 1,8µg/dL (50 nmol/L), o que aumenta a sensibilidade de 20% a 30% para 70% a 90%<sup>(13,19)</sup>. Inversamente, este valor de corte promove uma diminuição da especificidade e como tal aumenta a taxa de falsos positivos, o que implica a possibilidade de indivíduos saudáveis serem classificados incorretamente com SCS<sup>(2, 12)</sup>. Valores de cortisol inferiores a 1,8µg/dL (50 nmol/L) excluem a existência de produção autónoma de cortisol e portanto, de SCS<sup>(29)</sup>.

Nos últimos anos, um valor intermédio de 3µg/dL (83 nmol/L), tem sido defendido em vários estudos, como o valor de corte mínimo a partir do qual se poderá considerar a existência de uma SCS, reunindo a melhor sensibilidade e especificidade para o rastreio desta patologia. A sugestão deste valor de corte intermédio (entre 1,8µg/dL e 5µg/dL) contribuiu ainda mais para alargar a discussão quanto ao melhor valor de corte a utilizar<sup>(19, 22, 30)</sup>.

Um outro aspeto a considerar é a correlação positiva entre a massa do IA e a concentração sérica de cortisol após o TSD, como foi demonstrado num estudo de *Bainska et al*<sup>(11)</sup>.

Tendo por base os diversos estudos e orientações de diagnóstico já publicadas, parece que o melhor teste de rastreio para a SCS é o TSD com 1mg, considerando-se o teste positivo, quando os valores obtidos são superiores a 5µg/dL. Já valores inferiores a 1.8µg/dL excluem virtualmente a presença de autonomia funcional. Resultados intermédios entre estes dois pontos de corte refletem a necessidade de mais testes confirmatórios, além do que são prognósticos para a ocorrência ou persistência de SCS<sup>(28)</sup> [GRÁFICO 1]



**GRÁFICO 1:** Valores de corte do teste de supressão com 1 mg de dexametasona, propostos para o diagnóstico de SCS. Valores de cortisol > a 5µg/dL confirmam a existência de SCS; Valores < a 1,8µg/dL excluem esta patologia. Valores intermédios devem ser interpretados em conjunto com as informações clínicas e com os resultados de outros testes confirmatórios de hipersecreção autónoma de cortisol endógeno. [Adaptado de Terzolo, Pia (31)]

Outras variantes deste teste também são referidas na literatura. No teste de supressão com 2mg de dexametasona administra-se 0.5mg de dexametasona de 6/6h, durante 48 horas, com colheita de sangue 6 h após a última dose (às 8h da manhã) para a determinação do cortisol sérico. É um teste utilizado para o diagnóstico de SC, possuindo uma elevada sensibilidade e especificidade para esta identidade clínica, tendo sido sugerido também para o diagnóstico de SCS. No entanto, a necessidade de hospitalização torna este teste de difícil realização e, por isso, menos aplicado nos protocolos de vários estudos para o diagnóstico de SCS<sup>(32)</sup>. A utilidade deste teste consiste apenas como teste confirmatório para situações em que se suspeita de Pseudo-cushing (alcoolismo, distúrbios psiquiátricos ou Diabetes Mellitus), não sendo considerado uma mais-valia no diagnóstico de SCS<sup>(7, 19, 20)</sup>.

Por outro lado, pensou-se que o teste de supressão com uma dose mais elevada de dexametasona (8mg) poderia proporcionar mais informações que o teste com 1mg, por

aumentar a sua especificidade. Num estudo verificou-se que a maioria dos resultados obtidos para o teste de supressão com dexametasona com 8mg confirmaram as informações obtidas com o teste de 1mg<sup>(28)</sup>. Como tal, este teste com doses mais elevadas não permite uma confirmação mais eficaz da secreção autónoma de cortisol na SCS, não devendo por isso ser utilizado em detrimento do teste com a dose menor<sup>(7, 19, 28)</sup>.

#### **b) Cortisol livre urinário (CLU)**

Trata-se de um teste hormonal de baixa sensibilidade mesmo quando utilizado no rastreio da SC, apresentando uma taxa de falsos positivos que varia entre 5% a 11%<sup>(19, 20, 31, 32)</sup>. Os falsos positivos podem estar associados à presença de doenças psiquiátricas, obesidade, alcoolismo, ingestão excessiva de líquidos ou Diabetes Mellitus<sup>(15)</sup>.

O cortisol livre urinário, diferentemente do doseamento de cortisol plasmático livre, não é afetado por fatores que influenciam a *cortisol binding globulin* (CBG), dando uma medida integrada do cortisol livre plasmático, num determinado período de tempo<sup>(33)</sup>.

No caso da SCS, a elevação da produção diária de cortisol pode não ser suficiente para aumentar os níveis de cortisol livre urinário. Como tal, muitos autores têm chegado a acordo quanto à pouca utilidade deste teste, pela sua baixa sensibilidade como marcador de hipersecreção de cortisol<sup>(20, 31, 32, 34)</sup>. Os problemas técnicos inerentes a este teste representam um outro obstáculo à sua utilização (influência dos vários metabolitos do cortisol nos resultados dos imunoensaios), bem como a sua dependência com a variabilidade diária na excreção de cortisol na urina, com o débito urinário e na obtenção de amostras completas de urina de 24 horas<sup>(2, 6, 20)</sup>.

Assim, a determinação do CLU não deve ser usada como teste de rastreio, mas sim como um dos testes confirmatórios, quando utilizado em combinação com outros testes de diagnóstico<sup>(18)</sup>.

### **c) Níveis de cortisol séricos determinados à meia-noite**

A SCS cursa, à semelhança da SC, com perda do ritmo circadiano de cortisol e com valores elevados de cortisol noturno. Por isso, pensou-se que tal como na SC, o nível de cortisol noturno poderia ser um marcador sensível para o hipercortisolismo subclínico.

Apesar de existirem poucos estudos acerca desta temática, pensa-se que os níveis de cortisol sérico noturno se relacionam com os efeitos metabólicos da SCS, uma vez que foi o único teste de avaliação de hipercortisolismo que se conseguiu correlacionar com insulinoresistência e com alterações na prova de tolerância à glicose oral (PTGO)<sup>(9)</sup>. Noutros relatos da literatura, também se conseguiu associar a presença de comorbilidades do espectro da Síndrome Metabólica com níveis elevados de cortisol séricos determinados à meia-noite<sup>(18)</sup>. Mais recentemente, *Terzolo et al.*, propôs que um valor > 5,4µg/dL de cortisol sérico determinado à meia-noite se associa a uma maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares, podendo ser usado como critério para o diagnóstico de SCS em doentes com IA<sup>(32, 35)</sup>. No entanto, é considerado um teste caro e com necessidade de hospitalização, pelo que não deve ser usado como rotina<sup>(19, 31, 32, 36)</sup>.

### **d) Cortisol salivar noturno**

Apresenta como vantagens não ser influenciado pela taxa de produção de saliva, podendo ser recolhido em casa, o que diminui os custos deste teste<sup>(37)</sup>.

Segundo um estudo, pode apenas sugerir a presença de SCS e não substituir os testes convencionais de diagnóstico. Se o resultado for normal, não se pode excluir a presença de hipercortisolismo. Segundo *Masserini et al.*, este teste apresenta uma baixa sensibilidade de 22.7% e uma especificidade aceitável de 87,7%<sup>(37)</sup>. Dada a típica flutuação na secreção de cortisol na SCS, recomenda-se recolher mais que uma amostra<sup>(19, 37)</sup>.

#### e) Doseamento de ACTH sérico

O hipercortisolismo classificado como ACTH- independente é aquele em que os níveis de ACTH sérico são inferiores a 10pg/mL, sendo este, o tipo de hipercortisolismo mais frequentemente associado à SCS<sup>(11, 19)</sup>.

Um aumento subtil do cortisol sérico é suficiente para suprimir a secreção de ACTH, originando níveis baixos ou mesmo indetetáveis desta hormona em doentes com IA<sup>(18)</sup>. Mas, níveis baixos de ACTH apresentam uma especificidade baixa (entre 38% a 60%), quando usados isoladamente para o diagnóstico de SCS<sup>(15, 19, 20)</sup>.

O doseamento dos níveis basais de ACTH sérico é influenciado pelo curto tempo de semivida plasmático da ACTH, pela sua secreção cíclica e pela sua baixa concentração sérica em indivíduos saudáveis. A colheita de sangue para o seu doseamento deve ser realizada entre as 08h00 e as 09h00, altura correspondente a uma maior concentração sérica desta hormona, devendo-se colher 2 amostras de sangue com um intervalo de 15 minutos entre as colheitas<sup>(38, 39)</sup>. A fiabilidade do doseamento de ACTH é influenciada pelos métodos de colheita, pela forma de acondicionamento das amostras durante o transporte das mesmas e pelos métodos laboratoriais usados<sup>(40)</sup>. Um dos testes usados é o radioimunoensaio para determinação de ACTH, sendo afetado pela grande instabilidade da ACTH, uma vez que esta hormona é sensível ao calor, instável no plasma colhido para análise e muito suscetível à inativação por enzimas proteolíticas à temperatura ambiente. Estes inconvenientes podem ser ultrapassados em parte pela manutenção dos tubos de colheita em gelo, com um imediato processamento da amostra com centrifugação em centrifugadoras refrigeradas e com a adição de inibidores de enzimas proteolíticas<sup>(38, 39, 41)</sup>.

Atualmente existem outros testes de doseamento como os ensaios imunométricos, imunofluorométricos e imunoquimioluminométricos. Estes novos ensaios utilizam anticorpos monoclonais que reconhecem a ACTH na sua forma intacta (ACTH 1-39), não detetando

moléculas alteradas de ACTH, como aquelas existentes na secreção ectópica de ACTH<sup>(39)</sup>.

O facto da concentração normal de ACTH sérica ser muito pequena, na ordem 10 a 50pg/mL, faz com que a maioria dos métodos laboratoriais para a sua determinação possuam uma sensibilidade baixa para determinações muito próximas dos limites inferiores da normalidade. Esta limitação restringe a utilidade deste parâmetro na demonstração da autonomia funcional da suprarrenal<sup>(18, 22, 31, 32)</sup>. Assim, a determinação da concentração de ACTH não é considerada um teste de rastreio primário, servindo como um complemento na confirmação de SCS em associação com outros testes hormonais<sup>(15, 19, 20)</sup>.

É importante realçar que este teste hormonal possui um maior relevo em doentes já diagnosticados com SCS, nos quais a determinação da concentração de ACTH poderá ser importante para excluir um hipercortisolismo ACTH-dependente de causa oculta em associação com o IA<sup>(19)</sup>. Nesses casos, um valor inferior a 10pg/ml exclui existência de hipercortisolismo ACTH-dependente. Valores entre 10 e 20pg/mL representam um resultado incerto, e por isso, é necessário realizar-se um teste de estimulação com CRH. Se os valores de ACTH após estimulação com CRH forem inferiores a 30pg/mL, a hipótese de SCS ACTH-dependente fica excluída<sup>(19, 20)</sup>. A realização rotineira do teste de estimulação com CRH não aumenta a sensibilidade do anterior, pelo que não oferece mais informações, sendo por isso dispensado na maioria das situações<sup>(6, 19, 20, 32)</sup>.

#### **f) Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA)**

O S-DHEA é a hormona esteróide mais abundante na circulação sanguínea, sendo um precursor androgénico produzido na zona reticular do córtex da glândula suprarrenal. A sua produção é regulada pela hormona ACTH<sup>(42)</sup>.

Colocou-se a hipótese de que um nível baixo de S-DHEA, fosse consequência de alterações do eixo HHS, tal como acontece no hipercortisolismo subclínico em que existe uma supressão crónica de ACTH<sup>(42)</sup>. Assim, pensou-se que o S-DHEA poderia ser usado como

marcador da supressão desse eixo<sup>(18)</sup>. O facto de existir uma diminuição dos seus níveis em IA (entre 30% a 87% dos casos) reforçava essa ideia<sup>(7, 11, 19, 20, 32)</sup>.

Contudo, sabe-se hoje que, fisiologicamente, os níveis de S-DHEA tendem a diminuir com a idade e sendo os IA mais prevalentes em idades mais avançadas, surgiram dúvidas quanto à sensibilidade desta determinação hormonal para o diagnóstico de SCS, pelo que o uso de S-DHEA não é defendido por muitos autores como um bom teste para o diagnóstico de SCS<sup>(18, 19, 32)</sup>.

### **g) Protocolo para diagnóstico de Síndrome de Cushing Subclínica**

A maioria dos autores está em acordo em que o percurso de diagnóstico de SCS passe por um teste de rastreio, seguido por testes confirmatórios de avaliação funcional do eixo HHS, sendo necessário a existência de pelo menos 2 resultados anormais. [TABELA 3] Desta forma, ultrapassa-se o problema de falsos positivos inerentes aos testes hormonais utilizados. Diferentes combinações de testes já foram alvo de estudo, mantendo-se ainda a incerteza de qual a melhor<sup>(15, 16, 18)</sup>. A combinação dos testes TSD-CLU-ACTH foi validada como tendo a melhor acuidade diagnóstica, com uma sensibilidade e especificidades superiores a 60%<sup>(19, 20)</sup>.

A atual incerteza acerca de qual a melhor estratégia de diagnóstico a seguir poderá ser ultrapassada, caso se consiga encontrar o ponto a partir do qual o excesso de cortisol origina morbidades<sup>(6, 18)</sup>.

<b>Critérios para diagnóstico de Síndrome de Cushing Subclínica</b>
1. Presença de massa adrenal detetada incidentalmente (ecografia, TC, RNM)
2. Ausência de fenótipo típico de Síndrome de Cushing
3. Teste de rastreio alterado ou duvidoso <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Teste de supressão com 1mg de dexametasona:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterado se <math>\geq 5\mu\text{g/dL}</math></li> <li>• Duvidoso se <math>\geq 1,8\mu\text{g/dL}</math> e <math>&lt;5\mu\text{g/dL}</math></li> </ul> </li> </ul>
4. Teste de confirmação (necessário pelo menos 2 ou mais resultados alterados). A realizar se o resultado do teste de rastreio for alterado ou duvidoso. <ul style="list-style-type: none"> <li>b) Cortisol salivar da meia-noite <math>&gt; 2.0\text{ng/mL}</math></li> <li>c) Cortisol sérico da meia-noite <math>&gt; 1.8</math> e <math>&lt; 7\mu\text{g/dL}</math></li> <li>d) Cortisol livre na urina de 24 horas <math>&gt; 80\mu\text{g}/24</math> horas</li> <li>e) ACTH sérico <math>&lt;10\text{pg/mL}</math></li> <li>f) DHEAS inferior ao valor de referência, de acordo com idade e gênero</li> <li>g) Perda do ritmo circadiano do cortisol</li> </ul>

**TABELA 3:** critérios de diagnóstico para SCS [Adaptado de *Duarte et al.*, Revista portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo<sup>(6)</sup> e *Alves et al.*, Acta Médica Portuguesa<sup>(33)</sup>]

## C. CRITÉRIOS IMAGIOLÓGICOS

A utilização de métodos imagiológicos de diagnóstico, nomeadamente a TC abdominal com/sem contraste e a RMN, tem como principal objetivo a distinção de um adenoma adrenal, de um carcinoma da suprarrenal, feocromocitoma ou de lesões metastáticas. Os exames imagiológicos constituem, por isso, ferramentas de grande importância, na avaliação de características que possam sugerir malignidade numa massa adrenal (fator de grande preocupação no estudo de um IA) e na decisão terapêutica, permitindo ajudar a distinguir um IA que requer cirurgia (como por exemplo na suspeita de malignidade ou da presença de um feocromocitoma) de um IA que necessita apenas de vigilância<sup>(1, 15, 16)</sup>. [TABELA 4]

No entanto, é importante salientar que os métodos imagiológicos não permitem distinguir adenomas adrenais funcionantes de não funcionantes<sup>(15)</sup>.

### a) TC abdominal

Utilizando a TC abdominal, deve-se caracterizar a massa adrenal em termos de tamanho, forma, bordos e grau de atenuação. Se a TC for realizada com contraste endovenoso, deve-se analisar também o tempo de lavagem do contraste<sup>(2)</sup>.

Considera-se que o tamanho e as características da lesão no exame imagiológico, quer na TC abdominal quer na RMN, são os dois principais fatores preditores de doença maligna adrenal<sup>(16)</sup>. Em termos percentuais, pensa-se que 25% das lesões com 6cm ou mais são malignas, 6% entre 4 e 6cm e apenas 2% com menos de 4cm<sup>(13)</sup>. Alguns estudos reportam que um diâmetro superior a 4cm tem uma sensibilidade de 90% para a deteção de carcinoma da suprarrenal. No entanto, este critério possui uma baixa especificidade. Na prática clínica é consensual que uma massa superior a 6cm seja sujeita a adrenalectomia pelo elevado risco de malignidade<sup>(14, 16)</sup>.

As lesões de tamanho elevado levantam problemas importantes que dificultam o esclarecimento diagnóstico. Um deles é a sua frequente associação com necrose ou

calcificações, características que não são típicas ou específicas de nenhuma etiologia dos IA. Outro aspeto é que lesões grandes colocam em causa a sua origem adrenal, podendo corresponder a tumores de órgãos vizinhos<sup>(13)</sup>.

O fenótipo imagiológico da lesão deve ser caracterizado cuidadosamente. Através da TC pode usar-se o conteúdo em lípidos para distinguir adenomas de não adenomas, baseando-se no princípio de que os adenomas têm uma elevada percentagem de lípidos intracitoplasmáticos, ao contrário das lesões malignas<sup>(7, 16)</sup>. Uma massa homogénea e de bordos regulares terá sobretudo características a favor da benignidade<sup>(12)</sup>.

O valor de atenuação tomográfico, uma medida estandardizada da radiação absorvida expressa em Unidades de Hounsfield (UH) também pode ajudar na distinção entre massas benignas e malignas. Um valor de corte de atenuação  $\leq 10UH$  exclui a existência de uma lesão maligna com uma sensibilidade de 96% e 100% e com uma especificidade que varia entre 50% e 100%<sup>(7, 13)</sup>. O facto de a maioria dos adenomas serem ricos em lípidos leva a que tenham um valor de atenuação  $\leq 10UH$ . No entanto, cerca de 20% a 30% dos adenomas não se inclui nesta regra<sup>(14)</sup>. Assim uma massa com um valor de  $UH > 10$  possui uma etiologia indeterminada, sendo necessários mais testes para a sua caracterização<sup>(7)</sup>. Neste caso, deve realizar-se uma TC com contraste, a fim de avaliar o tempo de lavagem do contraste<sup>(16)</sup>, uma vez que este parâmetro não está relacionado com o teor de lípidos do tumor<sup>(13)</sup>. O tempo de lavagem diminui mais rapidamente em adenomas do que em lesões malignas, numa média de 10 a 15 minutos após a administração do contraste<sup>(7)</sup>.

Em relação ao tempo de lavagem, importa diferenciar duas definições associadas, o tempo de lavagem absoluto e o tempo de lavagem relativo. O tempo de lavagem absoluto é calculado a partir de uma avaliação combinada de imagens sem contraste, de imagens na fase venosa portal (VP, de 60 a 90 segundos de atraso) e de imagens tardias (T, geralmente 15 minutos após contraste). O seu cálculo baseia-se na seguinte fórmula: [(densidade na VP -

densidade T / densidade na VP - densidade sem contraste)  $\times$  100%]. Já o tempo de lavagem relativo é utilizado quando se deteta um IA num estudo realizado por outras razões e no qual não houve aquisição de imagens sem contraste inicialmente, pelo que não se pode calcular o tempo de lavagem absoluto. É calculado utilizando-se a seguinte fórmula: [(densidade na VP - densidade tardia) / densidade na VP]<sup>(1, 43)</sup>.

As lesões com maior probabilidade de serem benignas são aquelas que, 15 minutos após a administração do contraste, apresentam um tempo de lavagem absoluto superior a 60% e um relativo superior a 40% com uma sensibilidade e especificidade reportada de 100%<sup>(13, 16)</sup>.

Um estudo sugeriu que massas adrenais sem calcificações, sem hemorragias e que apresentem um valor de atenuação pré-contraste superior a 43UH devem ser consideradas como malignas com um elevado índice de suspeição, independentemente das percentagens de tempo de lavagem associadas. A existência de lesões com calcificações ou com hemorragia também estão associadas a um valor de atenuação  $>$  43UH, pelo que representam a exceção à relação entre valor de atenuação pré-contraste superior a 43UH e provável natureza maligna da lesão<sup>(44)</sup>.

A TC poderá também ter um contributo importante para o diagnóstico de um feocromocitoma num contexto de IA. Achados que poderão ser consistentes com feocromocitoma são o aumento do valor de atenuação TC ( $>$  100UH), uma lesão com vascularização evidente e um atraso no tempo de lavagem do contraste<sup>(15, 16)</sup>.

## **b) RMN**

A RMN não acrescenta elementos diagnósticos relevantes em relação à TC abdominal. As lesões benignas da suprarrenal apresentam-se em T1 e T2 com intensidade de sinal igual ou ligeiramente inferior à do parênquima hepático normal. A importância da RMN reside no facto de esta constituir uma alternativa válida à TC abdominal em doentes que não toleram a administração de contraste iodado endovenoso<sup>(1, 15)</sup>. Por outro lado, sendo a RMN um método imagiológico inóculo e não invasivo pela não emissão de radiação ionizante, pode considerar-

se como uma alternativa para doentes já sujeitos a uma elevada dose cumulativa de radiação ionizante, decorrente da realização de inúmeros métodos imagiológicos como a TC.

A RMN também permite obter informações para o diagnóstico diferencial de feocromocitoma, uma vez que esta lesão apresenta-se nas imagens de RMN com elevada intensidade de sinal em T2<sup>(15, 16)</sup>.

	<b>Adenoma Adrenocortical</b>	<b>Carcinoma Adrenocortical</b>	<b>Feocromocitoma</b>	<b>Metástases</b>
<b>Tamanho</b>	Pequeno, normalmente $\leq 3$ cm de diâmetro	Grandes dimensões, geralmente $> 4$ cm	Grandes dimensões, geralmente $> 3$ cm	Variável, frequentemente $< 3$ cm
<b>Forma</b>	Redonda ou oval, com margens regulares	Irregular, com margens mal definidas e irregulares	Redonda ou oval, com margens bem definidas	Oval ou irregular, com margens mal definidas e irregulares
<b>Textura</b>	Homogénea	Heterogénea	Heterogénea, com áreas quísticas	Heterogénea
<b>Lateralidade</b>	Normalmente unilateral	Normalmente unilateral	Normalmente unilateral	Frequentemente bilateral
<b>Valor de atenuação tomográfico</b>	$\leq 10$ UH	$> 10$ UH (normalmente $> 25$ UH)	$> 10$ UH (normalmente $> 25$ UH)	$> 10$ UH (normalmente $> 25$ UH)
<b>Vascularização (TC abdominal com contraste)</b>	Sem hipervascularização	Hipervascularização	Hipervascularização	Hipervascularização
<b>Velocidade do tempo de lavagem do contraste (TC abdominal com contraste)</b>	$\geq 50\%$ aos 10 minutos	$< 50\%$ aos 10 minutos	$< 50\%$ aos 10 minutos	$< 50\%$ aos 10 minutos
<b>Características na RMN</b>	Isointenso em relação com o fígado (T2)	Hiperintenso em relação com o fígado (T2)	Marcadamente Hiperintenso em relação com o fígado (T2)	Hiperintenso em relação com o fígado (T2)
<b>Necrose, hemorragia, calcificações</b>	Raras	Comuns	São comuns áreas quísticas e hemorrágicas	Ocasionalmente áreas quísticas e hemorrágicas
<b>Ritmo de crescimento</b>	Estável/ muito baixo ( $< 1$ cm/ano)	Rápido ( $> 2$ cm/ano)	Lento ( $< 0,5$ a $1$ cm/ano)	Variável, lento ou rápido

**TABELA 4:** Características imagiológicas de um Incidentaloma Adrenal [adaptado de Young<sup>(16)</sup>]

## D. CINTIGRAFIA COM IODO-METIL-NORCOLESTEROL (NP59)

A cintigrafia adrenocortical é um método imagiológico que utiliza como radioisótopo o  $I^{131}$  (Iodo-metil-norcolesterol), representando uma das formas de avaliar, *in vivo*, a presença de adenomas funcionantes e autônomos<sup>(18, 19)</sup>.

Existem três padrões cintigráficos possíveis num IA: padrão discordante, que revela ausência, diminuição ou captação alterada com captação em redor da massa adrenal, sendo típico de uma lesão ocupante de espaço ou de uma lesão destrutiva e muito sugestivo de uma lesão maligna; padrão não lateralizador em que a captação é simétrica e normal; e padrão concordante, no qual há um aumento da captação no local da massa (indicador de autonomia funcional)<sup>(32)</sup>.

Assim, a imagem esperada no caso de SCS será traduzida pelo aumento de captação do radioisótopo no local do adenoma e uma ausência de captação na glândula contra-lateral, sugerindo a supressão de ACTH<sup>(18, 19)</sup>.

A cintigrafia com NP-59 apresenta uma boa acuidade na localização do nódulo hiperfuncionante e na previsão do potencial da reserva adrenal da glândula contra-lateral no pós-operatório<sup>(19)</sup>. Na literatura, há relatos de que a captação de NP-59 é proporcional ao tamanho da massa adrenal e não é um representativo ideal do estado funcional do adenoma, podendo ocorrer a captação mesmo sem alterações nos testes hormonais do eixo HHS, o que condiciona um aumento da taxa de falsos positivos<sup>(18, 32)</sup>.

A cintigrafia é uma técnica cara, demorada, que sujeita o doente a elevadas doses de radiação, que apresenta uma resolução espacial insuficiente e uma baixa sensibilidade para massas com menos de 2cm, sendo a sua disponibilidade limitada. Como tal, a sua utilidade para o diagnóstico de SCS é questionável, sendo utilizado em poucos centros hospitalares<sup>(7, 19, 32)</sup>.

## **XV. CONSEQÜÊNCIAS CLÍNICAS DA SCS**

### **i. Alterações metabólicas**

As conseqüências clínicas e da história natural da SCS em doentes com IA têm sido continuamente debatidas. Diversos estudos foram publicados, com vista a clarificar esta vertente da SCS, porém o impacto clínico desta patologia ainda está envolto em algumas incertezas e dúvidas.

Partindo do caso particular da SC como identidade clínica que pode apresentar as mesmas alterações metabólicas que caracterizam a Síndrome Metabólica, colocou-se a hipótese de que, os doentes com SCS estariam também predispostos a uma maior prevalência de HTA, obesidade central, intolerância à glicose, DM2 e dislipidemia<sup>(4, 7, 18)</sup>. Mesmo apesar de a SCS ser definida como uma hipersecreção ligeira, variável e autónoma de cortisol, em doentes sem sintomas ou sinais típicos de hipercortisolismo, a exposição crónica ao excesso de cortisol poderá provocar, em algum grau, algumas das conseqüências clínicas da SC<sup>(6, 7, 18, 22, 34)</sup>.

Estudos retrospectivos e transversais encontraram um aumento da prevalência de HTA, obesidade central, de intolerância à glicose, DM2 e dislipidemia em doentes com SCS. Segundo estes estudos, a SCS está associada a um fenótipo típico de insulinoresistência, que poderá predispor para um processo mais acelerado de aterosclerose, com risco de complicações cardiovasculares<sup>(4, 7, 9, 13, 18, 45, 46)</sup>. Alguns autores defendem que existe uma maior prevalência de DM2 e de intolerância à glicose nos doentes com SCS em comparação com controlos ou com doentes portadores de adenomas suprarrenais não funcionantes<sup>(45)</sup>. Outros estudos demonstraram uma associação forte com o aumento do risco cardiovascular, para além da confirmação do impacto da SCS no metabolismo da glicose<sup>(2, 6, 47, 48)</sup>. No entanto, é recomendado cuidado ao interpretar estes dados e associações, pela natureza dos estudos não baseada em populações, pela existência de vieses de referência e porque a existência de uma associação pode não implicar uma relação de causa e efeito<sup>(7, 18, 48)</sup>.

Foram adiantadas várias explicações para a insulinoresistência na SCS. Uma delas é baseada na variabilidade da sensibilidade dos tecidos ao cortisol, devido a diferenças na atividade da enzima 11 $\beta$ HSD-1 que promove a inativação do cortisol em cortisona<sup>(18, 49)</sup>. Outra hipótese alternativa foi sugerida por *Reincke*, na qual afirmou que um IA poderia ser ele próprio uma manifestação não reconhecida da Síndrome Metabólica. No entanto, não foi provado a capacidade da insulina em promover o crescimento adrenal e estimular a síntese de cortisol, sendo mais plausível a hipótese de uma relação causal entre SCS e insulinoresistência<sup>(7, 23)</sup>.

Na literatura foram encontradas prevalências variáveis destas comorbidades nos doentes com SCS. Obesidade central foi encontrada numa percentagem de 35% a 50%, HTA em 40% a 90%, DM2 ou intolerância à glucose em 20% a 75% e dislipidemia em 35% a 71%. Esta variabilidade nas taxas de prevalência destas doenças nos diversos estudos pode ser explicada pela aplicação de diferentes critérios de diagnóstico para SCS<sup>(4, 5, 8, 47, 50)</sup>.

As alterações do metabolismo da glicose não são restritas aos doentes com SCS, podendo ocorrer em doentes com adenomas não funcionantes, embora de forma menos marcada<sup>(9, 18, 22)</sup>. Foi também sugerido que estas alterações estão relacionadas com o grau hipercortisolismo, sendo tanto mais notórias, quanto mais marcado for o excesso de cortisol<sup>(49)</sup>. O aumento de cortisol sérico da meia-noite tem vindo a ser apontado com um marcador relevante da resistência à insulina e de HTA na SCS, podendo mesmo ser considerado um marcador de risco cardiovascular nestes doentes<sup>(6, 22, 47, 48)</sup>.

No estudo de *Tauchmanova et al.*, 28 dos 126 doentes estudados com IA, foram diagnosticados com SCS e mostraram um risco cardiovascular e metabólico aumentado, quando comparados com os controlos. Neste estudo, os doentes apresentaram uma maior prevalência de HTA, um aumento da relação colesterol total/HDL, aumento dos triglicéridos, do colesterol LDL e do fibrinogénio. Foram também detetadas alterações da espessura íntima-média carotídea destes doentes, coincidentes com o desenvolvimento de um processo aterosclerótico

mais marcado. Inversamente, verificou-se uma diminuição nos níveis de colesterol HDL nestes doentes. A prevalência destas comorbidades nos 28 doentes com SCS foram as seguintes: 60.7% com HTA, 71.4% com dislipidemia, 28.6% com intolerância à glicose, 35.7% com DM2 e 53.6% com alterações dos parâmetros hemostáticos<sup>(4)</sup>.

Apesar da associação reportada entre SCS e componentes da Síndrome Metabólica e de risco cardiovascular, permanece por comprovar a existência de uma maior mortalidade e morbidade por fatores cardiovasculares nos doentes com SCS<sup>(7, 18, 22)</sup>.

## **ii. Osteoporose**

O hipercortisolismo tem como complicação conhecida, a nível ósseo, a osteoporose. Como tal, muito se tem questionado sobre o atingimento ósseo na SCS, apesar dos dados relativos a este tema serem controversos<sup>(2, 22, 32, 51, 52)</sup>.

Alguns autores defendem que o hipercortisolismo subclínico não interfere com o metabolismo e a homeostasia óssea. Segundo *Rossi et al.*, não foram identificadas perdas ósseas significativas nos doentes classificados com SCS, definidos com base na presença de pelo menos duas alterações da função do eixo HHS<sup>(5)</sup>. No estudo de *Osella et al.*, também não foram encontradas diferenças na massa mineral óssea femoral e lombar dos doentes com SCS, classificados pelos mesmos critérios do estudo de anterior, relativamente aos controlos<sup>(53)</sup>.

Outros autores estão de acordo que os doentes com SCS apresentam uma diminuição da densidade mineral óssea, e portanto um potencial risco de osteopenia e osteoporose, principalmente em mulheres pós-menopáusicas. Nesta faixa da população em particular, o excesso de cortisol alia-se a outros fatores como o défice de estrogénios, o que aumenta a fragilidade óssea, predispondo à ocorrência de fraturas<sup>(2, 6, 17, 22, 32)</sup>. Os estudos mais recentes também manifestam a mesma opinião, defendendo uma vigilância periódica da densidade mineral óssea nos doentes com SCS, justificada pelo risco mais elevado de potenciais fraturas osteoporóticas<sup>(54-56)</sup>.

Deve ter-se em conta que os vários estudos utilizam critérios diferentes de seleção de doentes, que a classificação de SCS é feita com base em critérios não universais e díspares, que algumas amostras não são homogéneas (idade, sexo e função gonadal), que a amostra de doentes estudados é pequena e que os aparelhos utilizados possuem diferentes capacidades para avaliar a densidade mineral óssea, o que poderá explicar a divergência de resultados e opiniões<sup>(2, 32)</sup>. Torna-se por isso premente a necessidade de realização de estudos longitudinais, com poder estatístico relevante, que permitam estabelecer o risco de fraturas osteoporóticas e o seu efeito na qualidade de vida em doentes com SCS<sup>(2)</sup>.

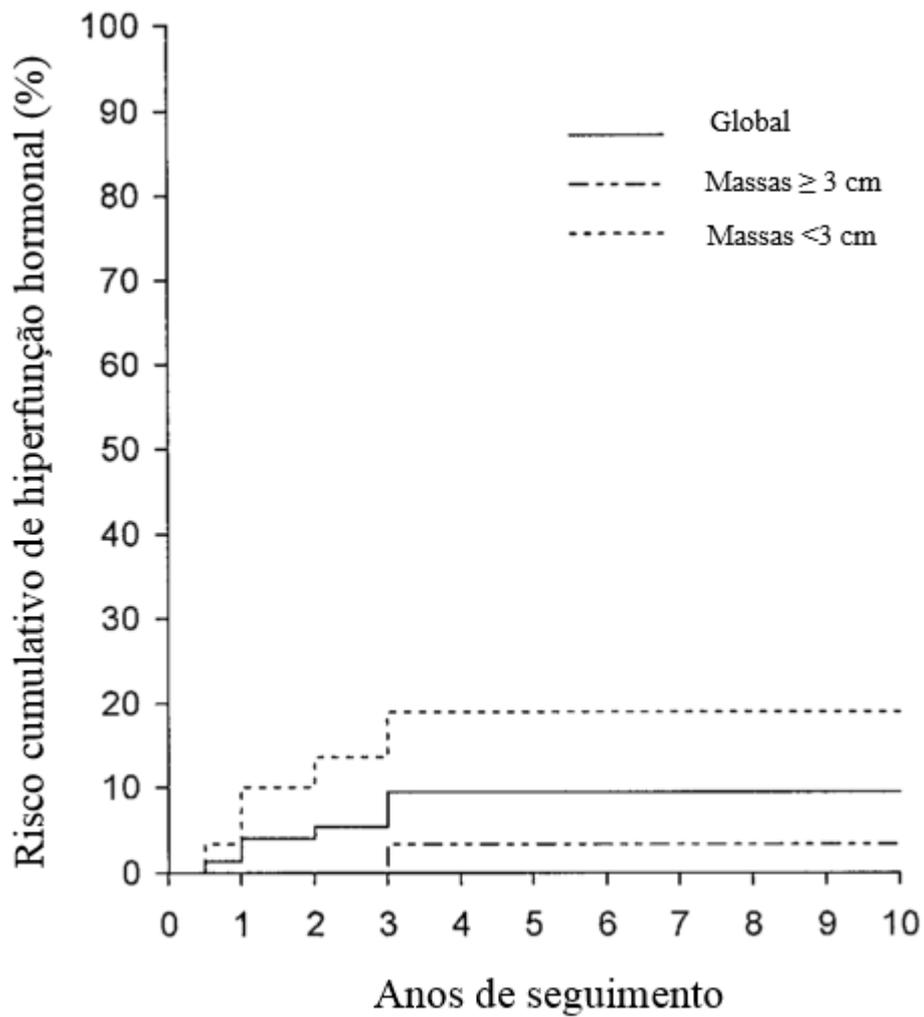
## XVI. EVOLUÇÃO PARA SÍNDROME DE CUSHING

Existem apenas alguns estudos relacionados com seguimento a longo prazo dos IA, abordando importantes temáticas como o risco de evolução para uma hipersecreção hormonal ou para malignidade. Na maioria dos casos, um IA classificado como benigno e não funcionante na altura do diagnóstico e avaliação iniciais, permanece morfológica e hormonalmente inalterado. Contudo, algumas séries reportam uma evolução para hipersecreção de cortisol, entre 0% a 11% dos casos e um aumento das dimensões, entre 0% a 26% dos casos<sup>(7, 8, 15, 22)</sup>.

Quanto à evolução de SCS para SC clinicamente evidente, a maioria das publicações sugerem um risco inferior a 1%. Contrariamente ao risco de progressão, tem sido reportada a possibilidade de uma normalização espontânea, facto reforçado pela Associação Médica de Endocrinologia (AME)<sup>(2, 7, 8, 18)</sup>.

Um IA, inicialmente não funcionante, com 3 ou mais cm de diâmetro apresenta um maior risco cumulativo de evolução para uma hiperfunção hormonal, nos 3 a 4 anos seguintes ao diagnóstico em cerca de 20%, comparativamente ao risco cumulativo de 4% a 5% dos IA com menos de 3cm. No primeiro ano após o diagnóstico, o risco cumulativo de evolução para hipersecreção silenciosa é menor em ambos os grupos, situando-se nos 4% para as lesões com  $\geq 3$ cm, sendo nulo nas massas com menos de 3cm<sup>(57)</sup>. **[GRÁFICO 2]**

É, portanto, sugerida uma reavaliação hormonal anual até ao quarto ano após o diagnóstico, uma vez que o risco cumulativo para hipersecreção autónoma de um IA vai aumentando até esse período. Depois a reavaliação hormonal deve ser feita de 4 em 4 anos.<sup>(7, 16)</sup>.



**GRÁFICO 2:** Risco cumulativo estimado de desenvolvimento de hiperfunção autónoma num Incidentaloma Adrenal de acordo com o tamanho da massa. [Adaptado de Barzon, Scaroni (57)]

Sendo esta uma temática ainda incerta e algo controversa, realça-se a necessidade de estudos prospetivos a longo prazo para uma melhor compreensão da história natural da SCS.

## XVII. TRATAMENTO

Até à data, não existe nenhum estudo a longo prazo, baseado em ensaios randomizados prospetivos, que permita definir qual a melhor estratégia terapêutica a seguir na SCS. As duas hipóteses mais consideradas são o tratamento cirúrgico ou o tratamento médico acompanhado de uma vigilância apertada<sup>(15, 16, 20, 58)</sup>.

Segundo alguns autores, a terapêutica cirúrgica parece promover uma melhoria dos fatores de risco cardiovasculares, sobretudo na diminuição da tensão arterial sistólica e diastólica, no melhor controlo do metabolismo glicosídico, promovendo também uma diminuição da HbA1c<sup>(5, 15, 16, 20, 58-60)</sup>. Relativamente à obesidade visceral, dislipidemia e osteoporose, alguns estudos apontam para uma melhoria após a cirurgia, mas os relatos são contraditórios e estatisticamente não significativos. As razões para estas discrepâncias podem resultar da própria metodologia dos estudos (amostras pequenas, estudos retrospectivos, falta de grupos de controlo) e pela própria caracterização laboratorial, ainda em debate, de SCS<sup>(5, 20, 58)</sup>.

É consenso geral que a terapêutica cirúrgica permite normalizar as alterações hormonais que caracterizam a SCS. No entanto, o efeito desta terapêutica nas alterações metabólicas e na qualidade de vida a longo prazo são ainda muito discutíveis<sup>(18, 32)</sup>.

Segundo *Young*, a estratégia mais prudente é sugerir a cirurgia a doentes jovens (idade inferior a 40 anos) com comorbilidades associadas à SCS, de início recente, resistentes à terapêutica conservadora ou de agravamento rápido. Para os doentes mais idosos, com agravamento das comorbilidades clínicas, recomenda-se uma apreciação clínica adequada caso a caso<sup>(7, 16, 61)</sup>.

As indicações gerais para adrenalectomia numa massa adrenal compreendem a tamanho superior ou igual a 4cm, crescimento durante o período de seguimento ou alteração da secreção hormonal<sup>(11)</sup>. No entanto, *Iacobone et al.*, sugeriram que a hipersecreção de

cortisol existente na SCS constitui por si só uma indicação para cirurgia, mesmo apesar da ausência de sinais e sintomas clássicos de SC e independente do tamanho da massa<sup>(58)</sup>.

Quanto à técnica cirúrgica, a adrenalectomia laparoscópica é considerada o padrão de ouro, por ser segura, eficaz e menos dispendiosa que a laparotomia. Tem também como vantagens uma menor taxa de perdas sanguíneas intraoperatórias, atenuação da dor no pós-operatório, menor tempo de hospitalização, encurtamento do tempo de recuperação e melhores taxas de sobrevivência dos doentes<sup>(1, 12, 13, 61)</sup>. Existe dois tipos de abordagens cirúrgicas laparoscópicas:

- Transperitoneal (laparoscopia anterior);
- Retroperitoneal (retroperitoneoscopia posterior).

Na abordagem transperitoneal, considerada tecnicamente mais fácil, o doente é posicionado em decúbito lateral, permitindo ter referências anatómicas que desta forma são mais facilmente identificáveis. Oferece uma boa exposição da região adrenal, facto facilitado pela ação da gravidade na mobilização das estruturas intraperitoneais. Permite realizar uma ressecção adrenal de forma segura, pois as veias adrenais são facilmente identificadas e acessíveis por esta via<sup>(1, 13)</sup>.

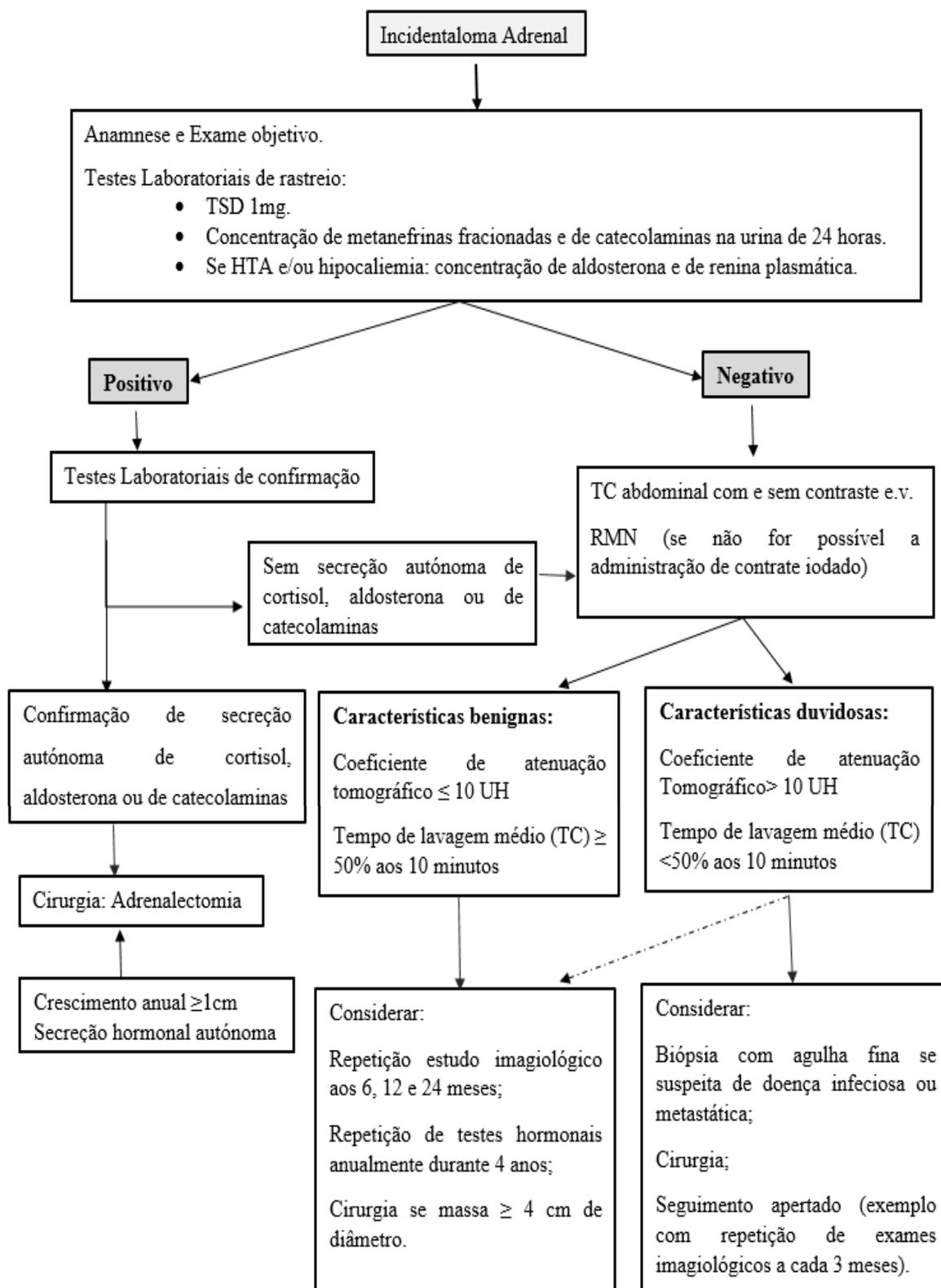
A abordagem posterior é considerada por alguns autores tão eficaz e segura quanto a anterior, sobretudo para excisão de pequenas lesões. A sua utilização evita a abertura do peritoneu, sendo uma via a considerar sempre que o doente tenha antecedentes de cirurgia abdominal, pois a sua realização não é afetada por possíveis aderências peritoneais. Trata-se de uma técnica indicada sobretudo para adrenalectomia bilateral, pois evita a mudança de posição do doente, podendo as duas adrenalectomias serem realizadas simultaneamente. As suas desvantagens cursam com uma menor área cirúrgica, o que dificulta a excisão de lesões de dimensões maiores (superiores a 6cm) e o controlo das veias adrenais<sup>(1, 13, 61)</sup>.

As contraindicações para a laparoscopia são a obesidade mórbida, alterações hemostáticas, procedimento cirúrgico abdominal anterior e a doença invasiva adrenal, dependendo estas duas últimas da experiência do cirurgião e da sua preferência na abordagem cirúrgica a utilizar<sup>(1, 13, 61)</sup>.

Os doentes com SCS e sujeitos a tratamento cirúrgico devem fazer terapêutica substitutiva pós-operatória com glucocorticóides, de forma a prevenir o risco de insuficiência adrenal<sup>(2, 7, 12)</sup>. O tratamento deve ser iniciado no primeiro dia pós-operatório, após colheita de amostra sanguínea para determinação do cortisol sérico matinal<sup>(15)</sup>. Um a dois meses após a cirurgia deve reavaliar-se o eixo HHS, com o objetivo de definir a necessidade da sua continuação<sup>(19)</sup>. No caso de confirmação de insuficiência adrenal pós-cirúrgica, a terapêutica substitutiva deve ser continuada por mais 3 a 6 meses, altura em que se realizará nova avaliação hormonal do eixo HHS. Deve ter-se em conta que a insuficiência adrenal pode durar vários meses<sup>(7)</sup>.

Seria de extrema utilidade a possibilidade de prever, antes da cirurgia, quais os doentes que poderão desenvolver insuficiência adrenal pós-cirúrgica, mas existem muitas opiniões discordantes quanto à relação dos resultados dos testes hormonais e cintigráficos e a previsão desse mesmo risco<sup>(2, 32)</sup>.

*Menegaux et al.*, apresentou um possível algoritmo de diagnóstico e atuação terapêutica perante um IA, sendo este apresentado no **ESQUEMA 1**.



**ESQUEMA 1:** Algoritmo de orientação diagnóstica e terapêutica perante um Incidentaloma Adrenal [adaptado de Menegaux, Chereau (1)]

## **XVIII. SEGUIMENTO DE UM INCIDENTALOMA ADRENAL**

São poucos os estudos que avaliam, a longo prazo, a mortalidade e morbidade dos doentes com SCS<sup>(15)</sup>. Os poucos estudos realizados devem ser interpretados de forma cautelosa, pois não são uniformes quanto ao seu desenho, possuem amostras pequenas, o seguimento dos doentes teve uma duração variável, as estratégias de seguimento foram distintas e a maioria são estudos retrospectivos, dificultando a decisão de qual o melhor período para o seguimento e qual a forma mais correta de o fazer<sup>(6, 15, 18)</sup>.

Segundo a *NHI state of the science conference* e as *AAEC* e *AACE*, deve fazer-se uma vigilância com a realização de TC aos 6, 12 e 24 meses após o diagnóstico, complementada com uma avaliação hormonal anual durante os 4 a 5 anos seguintes<sup>(13)</sup>. Relativamente à avaliação da secreção hormonal, uma abordagem proposta cursa com a realização do TSD com 1mg e monitorização dos níveis da ACTH e CLU, anualmente durante 5 anos<sup>(20)</sup>. Se a massa se mantiver estável durante este período, e na ausência de secreção hormonal por um período de pelo menos 4 anos, não será necessário continuar com o seguimento<sup>(1, 12)</sup>.

A Sociedade Francesa de Endocrinologia defende que se deve realizar uma vigilância imagiológica aos 6 meses recorrendo à TC abdominal, de forma a avaliar a possibilidade de transformação maligna, com posterior repetição dos exames imagiológicos nos 2 e 5 anos seguintes. Para avaliação da secreção hormonal, propõe a realização de um exame físico com pesquisa de sinais de hipercortisolismo, repetição de TSD com 1mg aos 6 meses, 2 e 5 anos seguintes<sup>(1, 13)</sup>.

Perante uma massa adrenal com um fenótipo imagiológico duvidoso, *Young* defende que o seguimento imagiológico deve ser mais apertado do que o que está recomendado, com a repetição de exames imagiológicos logo aos 3 meses<sup>(16)</sup>.

Nestes casos, para além de um controlo imagiológico e da função hormonal, também é necessária a realização de uma anamnese e de um exame objetivo cuidadosos, aliados a uma vigilância mais regular do IMC, níveis de glicémia, lípidos e tensão arterial<sup>(12, 18)</sup>.

## **XIX. CONCLUSÃO**

Os inúmeros desafios inerentes ao diagnóstico da SCS reforçam a ideia que a sua prevalência é, muito provavelmente, subestimada, existindo muitos doentes ainda por diagnosticar e tratar. Esta ideia torna-se ainda mais preocupante, pela falta de um consenso geral e atual quanto ao protocolo ideal de diagnóstico e de seguimento dos IA, apesar dos esforços de múltiplas associações internacionais, como a *NHI*, *AAEC*, *AACE*, *SFE* ou a *AME*.

As melhores estratégias para o diagnóstico, tratamento e seguimento de um IA são ainda alvo de grande discussão e controvérsia, pelo que o seu estabelecimento e reconhecimento podem estar ainda distantes. Contudo, é consensual que perante um IA, a metodologia de diagnóstico deve passar por esclarecer a sua natureza (benigno ou maligno) e o seu estado funcional (não funcionante ou com secreção hormonal autónoma). Para isso, deve-se recorrer ao auxílio de estudos imagiológicos e hormonais.

Alguns pontos foram destacados nesta revisão bibliográfica, nomeadamente: a utilidade da TC na avaliação de massas adrenais (avaliação de densidade, tempo de lavagem) e na caracterização da provável etiologia benigna ou maligna dessa lesão; o teste de supressão com 1mg de dexametasona como teste inicial de rastreio para a SCS; a necessidade de uma análise cuidada dos resultados dos testes de avaliação da função do eixo HHS (sendo necessários pelo menos dois testes com resultados alterados para confirmação de SCS).

Quanto à abordagem terapêutica cirúrgica, esta deve ser considerada em IA com mais de 4cm de diâmetro, com sinais sugestivos de malignidade ou se for hipersecretor. Os restantes doentes devem ser sujeitos a uma vigilância apertada, nunca negligenciando a possível associação da SCS com comorbilidades metabólicas e fatores de risco cardiovascular.

Um grande debate envolve a possível associação de alterações do espectro da Síndrome Metabólica com o excesso de cortisol clinicamente silencioso. Porém, as consequências a longo prazo da SCS carecem de uma confirmação baseada na evidência, pelo facto dos resultados dos

muitos estudos publicados até à data serem controversos. Estes resultados são devidos em parte, aos diferentes critérios de diagnóstico de SCS utilizados nos diferentes estudos e à heterogeneidade dos grupos estudados (idade, sexo, função gonadal). Acrescenta-se ainda a necessidade de realizar mais estudos prospetivos, de forma a apurar qual a história natural e as comorbilidades a longo prazo de um IA e da SCS. Deve também ser calculada a relação custo/benefício de metodologias exaustivas de diagnóstico e seguimento, bem como a relação custo/benefício da terapêutica médica *versus* uma terapêutica cirúrgica. Esta avaliação é fundamental para que permita atingir um equilíbrio entre a excessiva utilização de meios de diagnóstico complementares e a sua valorização no sentido de evitar um diagnóstico tardio ou errado, dos quais pode resultar morbidade e/ou mortalidade.

## **XX. AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, Dra. Isabel Maria Monney de Sá Paiva, assistente graduada do serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, e à Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes, regente da cadeira de Endocrinologia (Patologia Médica II) da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, por toda a ajuda, dedicação e disponibilidade demonstradas ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço ainda aos meus pais, irmã e amigos o apoio incondicional demonstrados ao longo da realização deste trabalho, o que se demonstrou indispensável para concretização do mesmo.

## XXI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Menegaux F, Chereau N, Peix JL, Christou N, Lifante JC, Paladino NC, et al. Management of adrenal incidentaloma. *Journal of visceral surgery*. 2014;**151**(5):355-64.
2. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;**7**(4):217-23.
3. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clinical endocrinology*. 2011;**74**(4):438-44.
4. Tauchmanova 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;**87**(11):4872-8.
5. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;**85**(4):1440-8.
6. Duarte L, Silva Nunes J, Lopes A, Malheiro F. Síndrome de Cushig Subclínica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2009;**4**(1):89-98.
7. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;**164**(6):851-70.

8. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2003;**149**(4):273-85.
9. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;**87**(3):998-1003.
10. Marcelino J, Dias J, Martins F, Lopes T. Incidentaloma da glândula supra-renal. Avaliação e atitude terapêutica. *Acta Urol Portuguesa*. 2000;**17**(4):35-40.
11. Babinska A, Siekierska-Hellmann M, Blaut K, Lewczuk A, Wisniewski P, Gnacinska M, et al. Hormonal activity in clinically silent adrenal incidentalomas. *Archives of medical science : AMS*. 2012;**8**(1):97-103.
12. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Annals of internal medicine*. 2003;**138**(5):424-9.
13. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. *French Society of Endocrinology Consensus. Annales d'endocrinologie*. 2008;**69**(6):487-500.
14. Olsen H, Nordenstrom E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine*. 2012;**42**(1):164-73.
15. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine

- Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2009;**15**(5):450-3.
16. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *The New England journal of medicine*. 2007;**356**(6):601-10.
17. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;**26**(8):1816-21.
18. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005;**34**(2):423-39,.
19. Starker LF, Kunstman JW, Carling T. Subclinical Cushing syndrome: a review. *The Surgical clinics of North America*. 2014;**94**(3):657-68.
20. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;**96**(5):1223-36.
21. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clinical endocrinology*. 1998;**48**(1):89-97.
22. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;**26**(4):497-505.

23. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;**29**(1):43-56.
24. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A, et al. Subclinical Cushing's syndrome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;**51**(8):1272-9.
25. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;**88**(2):553-8.
26. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*. 2002;**287**(11):1427-34.
27. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: actualizações no diagnóstico e tratamento *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2009;**4**(1): p. 99-111.
28. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Saba L, Ardito A, Angeli A, et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;**34**(1):e1-5.
29. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. *Hormones (Athens, Greece)*. 2014;**13**(3):323-37.
30. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clinical endocrinology*. 2010;**73**(2):161-6.

31. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clinical endocrinology*. 2012;**76**(1):12-8.
32. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *Journal of endocrinological investigation*. 2006;**29**(5):471-82.
33. Alves M, Neves C, Medina JL. Laboratorial diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Médica Portuguesa*. 2010;**23**(1):63-76.
34. Maghrabi A, Yaqub A, Denning KL, Benhamed N, Faiz S, Saleem T. Challenges in the diagnostic work-up and management of patients with subclinical Cushing's syndrome and bilateral adrenal masses. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2013;**19**(3):515-21.
35. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton PA, Reimondo G, Dall'Asta C, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;**153**(2):307-15.
36. Palmieri S, Morelli V, Polledri E, Fustinoni S, Mercadante R, Olgiati L, et al. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;**168**(3):289-96.
37. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, Ermetici F, Eller-Vainicher C, Barbieri AM, et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;**160**(1):87-92.

38. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;**84**(2):440-8.
39. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2002;**46**:97-105.
40. Paiva I, Ribeiro C, Gomes L, Baptista C, Gomes F, Rito M, et al. Síndrome de Cushing ACTH-dependente: estudo retrospectivo de 43 casos. *Acta Médica Portuguesa*. 2004;**17**(5):367-74.
41. Pecori Giraldi F, Saccani A, Cavagnini F. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;**164**(4):505-12.
42. Yener S, Yilmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? *Endocrine*. 2014:1-8.
43. Herr K, Muglia VF, Koff WJ, Westphalen AC. Imaging of the adrenal gland lesions. *Radiologia Brasileira*. 2014;**47**:228-39.
44. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, et al. Distinguishing Benign from Malignant Adrenal Masses: Multi-Detector Row CT Protocol with 10-Minute Delay. *Radiology*. 2006;**238**(2):578-85.
45. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Marinazzo E, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2012;**41**(3):415-23.

46. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;**29**(1):159-85.
47. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, Barbaros U, Yanik BT, Salmaslioglu A, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World journal of surgery*. 2006;**30**(9):1665-71.
48. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;**166**(4):669-77.
49. Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine journal*. 2008;**55**(2):429-32.
50. Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Waszczuk E, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas--possible metabolic consequences. *Endokrynologia Polska*. 2013;**64**(3):186-91.
51. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;**94**(9):3207-14.
52. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal

incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;**89**(5):2237-41.

53. Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali A, Paccotti P, Angeli A, et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;**86**(2):604-7.

54. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Guglielmi G, Cammisa M, Trischitta V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;**86**(11):5337-41.

55. Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, et al. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol*. 2003;**58**(1):72-7.

56. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, et al. Altered Bone Mass and Turnover in Female Patients with Adrenal Incidentaloma: The Effect of Subclinical Hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;**84**(7):2381-5.

57. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;**84**(2):520-6.

58. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondì I, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery*. 2012;**152**(6):991-7.

59. Tauchmanova L, Pivonello R, De Martino MC, Rusciano A, De Leo M, Ruosi C, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;**157**(3):359-66.
60. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Annals of surgery*. 2009;**249**(3):388-91.
61. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, Katseli A, Vassilatou E, Papanastasiou L, et al. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing syndrome. *Surgical endoscopy*. 2013;**27**(6):2145-8.