

## **ÍNDICE**

RESUMO .....	2
ABSTRACT.....	4
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>2. MÉTODOS</b> .....	<b>9</b>
<b>3. OBJECTIVOS</b> .....	<b>11</b>
<b>4. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1. ABORDAGEM GERAL</b> .....	<b>12</b>
<b>4.2. ALGORITMO DE ABORDAGEM</b> .....	<b>18</b>
<b>4.3. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS MAIS FREQUENTES</b> .....	<b>19</b>
<b>4.3.1. MASSAS ADRENAIS NÃO FUNCIONANTES</b> .....	<b>19</b>
<b>4.3.2. ADENOMA PRODUTOR DE CORTISOL</b> .....	<b>23</b>
<b>4.3.3. FEOCROMOCITOMA</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3.4. CARCINOMA ADRENOCORTICAL PRIMÁRIO</b> .....	<b>44</b>
<b>4.3.5. DOENÇA METASTÁTICA</b> .....	<b>51</b>
<b>4.3.6. ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO</b> .....	<b>56</b>
<b>4.3.7. SECREÇÃO DE HORMONAS SEXUAIS</b> .....	<b>63</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>64</b>
REFERÊNCIAS .....	<b>66</b>

## **RESUMO**

*Contexto:* O uso cada vez mais frequente de métodos não invasivos de avaliação morfológica do abdómen, realizados por razões independentes da suspeita de doença na glândula suprarrenal, condicionou um aumento da detecção incidental de massas neste órgão. O seu significado, bem como a estratégia diagnóstica e posterior terapêutica, precisam de ser bem definidos, para facilitar a investigação por parte do profissional de saúde, com uma adequada gestão de recursos e sem causar sofrimento desnecessário ao doente.

*Objectivo:* Os objectivos desta revisão são (1) abordar os diagnósticos mais frequentes perante a detecção incidental de uma massa na suprarrenal, (2) delinear a estratégia para alcançar um diagnóstico definitivo e (3) definir a abordagem terapêutica mais adequada.

*Métodos:* Reviu-se e analisou-se a literatura médica sobre massas da suprarrenal detectadas incidentalmente, abrangendo o período de 2000 a 2012, em língua portuguesa e inglesa, de revistas científicas de diversas áreas e de livros que abrangessem o tema em estudo. Foi utilizada a base de dados PUBMED, o Índice de Revistas Médicas Portuguesas e o Repositório Institucional dos HUC (rihuc.huc.min-saude.pt) com a finalidade de encontrar estudos, artigos de revisão e *guidelines* acerca do tema em questão. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, em combinações variadas: “aldosteronismo primário” (*primary aldosteronism*), “carcinoma”, “cirurgia” (*surgery*) “Cushing”, “feocromocitoma” (*pheochromocytoma*), “ganglioneuroma”, “guidelines”, “imagiologia” (*imaging*), “incidental” (*incidentally*), “incidentaloma”, “massa(s)” (*mass/masses*), “metástases” (*metastasis*),

*“mielolipoma” (myelolipoma), “PET”, “quisto” (cyst) “subclínico” (subclinical), “suprarrenal/suprarrenal” (adrenal), “TC” (CT) e “tratamento” (treatment).*

*Resultados:* O fenótipo imagiológico inicial, bem como a história clínica e o exame físico, devem orientar a investigação laboratorial, devendo ser realizada, primordialmente, a exclusão de feocromocitoma, pelos riscos associados a outras técnicas diagnósticas e ao próprio tratamento cirúrgico. A avaliação radiológica com recurso à TC e à RMN fornecem informação útil para a identificação de lesões malignas. Todas as massas funcionantes devem ser removidas cirurgicamente para prevenir morbidade, bem como massas com uma dimensão superior a 4 cm. A biópsia deve ser utilizada para confirmar ou excluir malignidade nas situações em que os resultados da TC ou da RMN são inconclusivos, após a exclusão bioquímica da existência de feocromocitoma.

*Conclusão:* A investigação cuidada de cada massa da suprarrenal é essencial para evitar potenciais consequências para a saúde dos indivíduos. São necessários mais estudos a longo prazo para avaliar a eficácia dos métodos diagnósticos e das abordagens terapêuticas aplicadas.

*Palavras-chave:* neoplasia adrenal, hipercortisolismo, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário, carcinoma adrenocortical, metástases, suprarrenalectomia

## **ABSTRACT**

*Context:* The increasingly frequent use of noninvasive methods for morphological evaluation of the abdomen, performed for reasons other than suspected adrenal gland disease, conditioned an increase in the incidental detection of masses in this organ. Its meaning, as well as its diagnosis and subsequent therapeutic strategy, need to be well defined to facilitate the investigation by the health care professional with appropriate management of resources and without causing unnecessary suffering to the patient.

*Objective:* The objectives of this review are (1) to describe the most common diagnoses of an incidentally detected adrenal mass, (2) outline the strategy to reach a definitive diagnosis, and (3) to define the most appropriate therapeutic approach.

*Methods:* We revised up and analyzed the medical literature on the adrenal masses incidentally detected, covering the period from 2000 to 2012, in English and Portuguese, from journals and books of several study areas that covered this topic. The researches were conducted in the *PUBMED* database, the *Index of Portuguese Medical Journals* and in the *Institutional Repository of HUC* ([rihuc.huc.min-saude.pt](http://rihuc.huc.min-saude.pt)) in order to find studies, review articles and guidelines on the subject in question. We used the following keywords in various combinations: "primary aldosteronism", "carcinoma", "surgery", "Cushing", "pheochromocytoma", "ganglioneuroma", "guidelines", "imaging", "incidental", "incidentaloma," "mass/masses", "metastasis", "myelolipoma", "PET", "cyst", "subclinical", "adrenal", "CT" and "treatment".

*Results:* The initial imaging phenotype, as well as the clinical history and physical examination, should guide the laboratory investigation, and should be performed

primarily to exclude pheochromocytoma, due to the risks associated with other diagnostic techniques and the surgical treatment itself. Radiological evaluation using CT and MRI provide useful information for identifying malignant lesions. All functional masses and those with a size greater than 4 cm must be surgically removed to prevent morbidity. A biopsy should be used to confirm or rule out malignancy in cases where the results of CT or MRI are inconclusive, after biochemical exclusion of the existence of pheochromocytoma.

*Conclusion:* A careful investigation of an adrenal mass is essential to avoid potential health consequences to each individual. Further studies are needed to assess the long term effectiveness of the diagnostic methods and therapeutic approaches.

*Keywords:* adrenal neoplasm, hypercortisolism, pheochromocytoma, primary hyperaldosteronism, adrenocortical carcinoma, metastasis, adrenalectomy

## 1. INTRODUÇÃO

O grande avanço dos últimos anos na área da imagiologia, assim como a generalização do seu uso para o diagnóstico de um vasto leque de patologias, tem favorecido a descoberta incidental de lesões em diversos órgãos que, dada a sua aparente expressão silenciosa, acabam por constituir um dilema clínico, em termos de diagnóstico e de terapêutica, para os profissionais de saúde de diversas áreas. Nesse grupo de lesões incluem-se as massas da suprarrenal, cuja prevalência de diagnóstico com o recurso à tomografia computadorizada (TC) é de aproximadamente 0.35 a 4.4% (0.8 a 5% noutros estudos, dependendo dos critérios de inclusão<sup>1</sup>), sendo comparáveis as eficácias de diagnóstico entre a TC e a ressonância magnética nuclear (RMN); em séries de autópsia, esta prevalência chegou aos 6%<sup>2</sup> (cerca de 3% em pessoas com mais de 50 anos de idade – a prevalência aumenta com a idade<sup>3</sup>). A definição de massa detectada incidentalmente exclui quaisquer doentes submetidos a avaliação imagiológica como parte do protocolo de estadiamento tumoral de neoplasia de origem primária conhecida, excluindo a origem adrenal.<sup>4,5</sup>

As massas da suprarrenal são geralmente assintomáticas e podem abranger um espectro alargado de entidades, podendo-se dividir em não funcionantes e funcionantes e, dentro de cada, em benignas e malignas. A maioria tratar-se-á de lesões benignas não funcionantes que se poderão apresentar como adenoma não funcionante, mielolipoma, quisto adrenal e ganglioneuroma, seguindo-se as lesões funcionantes, tais como o adenoma produtor de cortisol, o feocromocitoma, o carcinoma adrenocortical, lesões metastáticas e o aldosteronoma (**Tabela 1**).

	<b>Etiologia</b>	<b>Frequência</b>
<i>Lesões não funcionantes</i>	Adenoma	60% <sup>6</sup>
	Mielolipoma	10% <sup>1,7</sup>
	Quisto adrenal	5% <sup>1,7</sup>
	Ganglioneuroma	5% <sup>1,7</sup>
<i>Lesões funcionantes</i>	Adenoma produtor de cortisol	5 – 20% <sup>8</sup>
	Feocromocitoma	5% <sup>9</sup>
	Carcinoma adrenocortical	5% <sup>10</sup>
	Lesões metastáticas	2.1 – 2.5% <sup>4</sup>
	Aldosteronoma	1% <sup>11</sup>

**Tabela 1** - Lesões adrenais de detecção incidental mais frequentes.

Para além destas lesões, o diagnóstico diferencial de massas da suprarrenal detectadas incidentalmente inclui outras entidades (**Tabela 2**); nunca se pode excluir *ad initium* a possibilidade de uma massa da suprarrenal detectada incidentalmente não passar de um artefacto nos resultados imagiológicos.<sup>12</sup>

Desta forma, e perante a multiplicidade de diagnósticos possíveis com consequências potencialmente graves para o doente, o profissional de saúde deve, após a descoberta incidental de uma massa da suprarrenal, tentar responder a duas perguntas principais: 1) se a lesão é maligna e, em caso afirmativo, se é primária ou se se trata de uma lesão metastática; 2) se a lesão é funcional.<sup>3</sup>

<i>Tumores adrenocorticais</i>	Adenoma Carcinoma Hiperplasia nodular
<i>Tumores adrenomedulares</i>	Feocromocitoma Ganglioneuroma/neuroblastoma
<i>Outros tumores adrenais</i>	Mielolipoma Metástases Diversos: hamartoma, teratoma, lipoma, hemangioma...
<i>Infecções, granulomas, infiltrações</i>	Abcesso Amiloidose Infecção fúngica: histoplasmose, coccidiomicose, blastomicose, tuberculose... Sarcoidose Citomegalovírus
<i>Quistos e pseudoquistos</i>	Parasitários Endoteliais Adenomas degenerativos
<i>Hiperplasia adrenal congénita</i>	
<i>Hemorragia</i>	
<i>Massas pseudoadrenais</i>	Lesões esplénicas, pancreáticas e renais Lesões vasculares (aneurismas esplénico, veias esplénicas tortuosas) Artefactos imagiológicos

**Tabela 2** - Diagnóstico diferencial de uma massa da suprarrenal detectada incidentalmente. Adaptado de Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26(1):69-82.

## 2. MÉTODOS

Reviu-se e analisou-se a literatura médica sobre massas da suprarrenal detectadas incidentalmente, abrangendo o período de 2000 a 2012, incluindo artigos em língua portuguesa e inglesa, de revistas reconhecidas cientificamente e de diversas áreas, tais como Cardiologia, Cirurgia Geral, Endocrinologia, Medicina Interna, Oncologia, Radiologia e Urologia, entre outras, bem como se recorreu a livros que abrangessem o tema em estudo. Realizaram-se pesquisas na base de dados PUBMED e no Índice de Revistas Médicas Portuguesas, com a finalidade de encontrar estudos, artigos de revisão e *guidelines* acerca da detecção incidental de massas da suprarrenal. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, em combinações variadas: “aldosteronismo primário” (*primary aldosteronism*), “carcinoma”, “cirurgia” (*surgery*) “Cushing”, “feocromocitoma” (*pheochromocytoma*), “ganglioneuroma”, “guidelines”, “imagiologia” (*imaging*), “incidental” (*incidentally*), “incidentaloma”, “massa(s)” (*mass/masses*), “metástases” (*metastasis*), “mielolipoma” (*myelolipoma*), “PET”, “quisto” (*cyst*) “subclínico” (*subclinical*), “suprarrenal/suprarrenal” (*adrenal*), “TC” (*CT*) e “tratamento” (*treatment*). Foi também utilizado o Repositório Institucional dos HUC ([rihuc.huc.min.saude.pt](http://rihuc.huc.min.saude.pt)), para pesquisa de artigos sobre os diversos subtemas, utilizando os termos: “aldosteronismo”, “carcinoma”, “Cushing”, “feocromocitoma”, “incidentaloma”, “metástases” e “suprarrenal”.

Tendo em conta a multiplicidade de definições relacionadas com o tema em causa, apenas foram estabelecidos como critérios de inclusão/exclusão dos diversos artigos, o idioma (português ou inglês) e o período de publicação (desde o primeiro dia de 2000 até ao último de 2012). Numa primeira etapa procedeu-se à pesquisa nas bases de dados

escolhidas, sendo de seguida seleccionados os artigos/*guidelines* publicados nos idiomas e período supramencionados. Na terceira etapa, procedeu-se à leitura do título e resumo de cada, seleccionando os que contivessem informação relativa a diagnóstico e tratamento de massas da suprarrenal. Por último, leram-se todos os artigos/*guidelines* seleccionados na etapa anterior.

As listas de referências dos artigos seleccionados inicialmente foram consultadas, incluindo-se novos artigos a partir das mesmas.

### **3. OBJECTIVOS**

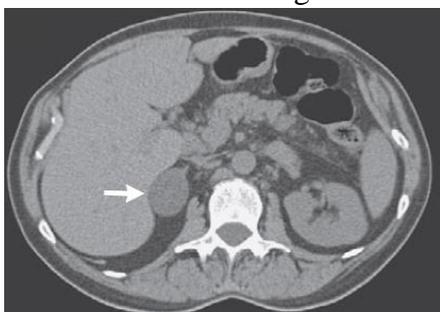
Os objectivos deste trabalho passam pela revisão da literatura científica actualmente disponível sobre os diagnósticos mais frequentes perante a detecção incidental de uma massa na suprarrenal, a estratégia para alcançar um diagnóstico definitivo e a escolha da abordagem terapêutica mais adequada.

## 4. DESENVOLVIMENTO

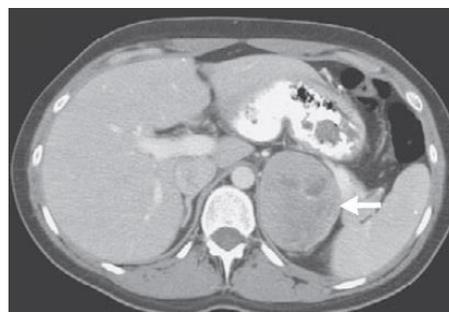
### 4.1. *ABORDAGEM GERAL*

A investigação iniciar-se-á no momento da descoberta da massa, quer seja em TC ou em RMN, através da avaliação das suas características (fenótipo imagiológico), nomeadamente no que toca ao seu tamanho, forma, textura, lateralidade, atenuação em unidades de Hounsfield, vascularização (se for utilizado contraste na TC), intensidade de sinal e presença de necrose, hemorragia ou calcificações no seu interior.<sup>11</sup> Assim, os três critérios mais importantes para distinguir lesões benignas de malignas são: 1) o tamanho; 2) os valores da atenuação na TC sem contraste; e 3) o padrão de captação e excreção (*washout*) do contraste<sup>3</sup> (**Figs. 1 e 2**).

Os sinais mais indicativos de malignidade na TC são um tamanho superior a 4 cm, crescimento rápido, margens irregulares ou nodulares e heterogeneidade<sup>13</sup> (**Fig. 2**), podendo também aparecer invasão de tecidos e estruturas adjacentes, necrose tumoral e linfadenopatia regional.<sup>1</sup> Habitualmente têm valores de atenuação superiores aos dos adenomas benignos. Um *washout* inferior a 50% em 10 minutos está, também, associado a lesões malignas.<sup>2,14</sup>



**Fig. 1** - Massa adrenal direita, 3.6 cm por 2.5 cm, com densidade de -10 UH e *washout* de contraste superior a 50% aos 10 minutos, compatível com adenoma cortical benigno (seta). Adaptado de Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007; 356(6):601-10.



**Fig. 2** - Massa adrenal esquerda, heterogénea, 7.5 cm por 5.5 cm por 6.5 cm, com atenuação superior a 10 UH e *washout* inferior a 50% aos 10 minutos, compatível com carcinoma adrenocortical (seta). Adaptado de Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007; 356(6):601-10.

A ecografia abdominal pode detectar massas com mais de 2 cm de tamanho, mas tem uma capacidade de caracterização limitada <sup>2</sup> (**Fig. 3**).



**Fig. 3** - Ecografia abdominal: massa adrenal detectada incidentalmente (seta). L, fígado (*liver*); K, rim(*kidney*). Adaptado de Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004; 25(2):309-40.

Na RMN os adenomas possuem a mesma intensidade de sinal que o restante tecido adrenal, sendo hipointensos em relação ao fígado na ponderação T<sub>1</sub> e isointensos na T<sub>2</sub>; as lesões malignas têm, habitualmente, uma maior intensidade de sinal na ponderação T<sub>2</sub>.<sup>14</sup>

A cintigrafia adrenal é um método não invasivo que permite a caracterização anatómica e funcional das glândulas, complementando a informação obtida na TC ou na RMN; no geral, massas com captação discordante ou ausência de captação do marcador devem ser automaticamente consideradas para ressecção cirúrgica.<sup>2</sup>

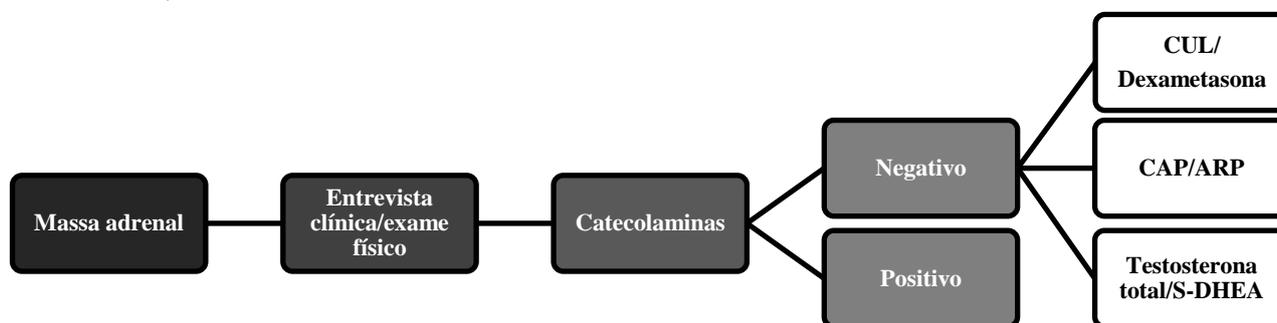
A biópsia por agulha fina não pode ser utilizada como método único para a distinção entre adenoma e carcinoma adrenocortical, sendo necessária uma correlação cuidada com os dados clínicos e bioquímicos; serve, principalmente, para a exclusão ou confirmação da presença de metástases quando os testes não invasivos são

inconclusivos.<sup>16</sup> Antes de realizar a biópsia por agulha fina deve ser sempre excluído bioquimicamente o feocromocitoma.<sup>4,6,17</sup>

A entrevista clínica e o exame físico devem ser orientados no sentido do despiste de possíveis sinais e sintomas relacionados com a entidade funcional mais provável nesse doente em particular. A posterior avaliação laboratorial será realizada para confirmar ou excluir qualquer um dos diagnósticos em causa.

A investigação da existência ou não de feocromocitoma deve ser realizada em todos os doentes por forma a prevenir o risco de uma crise hipertensiva potencialmente fatal (de particular importância na gravidez, realização de exames complementares de diagnóstico invasivos, de anestesia ou cirurgia<sup>18</sup>), com recurso ao doseamento das catecolaminas e respectivos metabolitos,<sup>19</sup> plasmáticos ou urinários (**Fig. 4**).

Os restantes rastreios bioquímicos, para excesso de produção de cortisol, de aldosterona e de hormonas sexuais, incluem o doseamento do cortisol livre urinário (CLU), a realização do teste da dexametasona, o doseamento da concentração da aldosterona plasmática (CAP) e da actividade da renina plasmática (ARP) e, também, o doseamento da testosterona total e dos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA).<sup>2</sup>

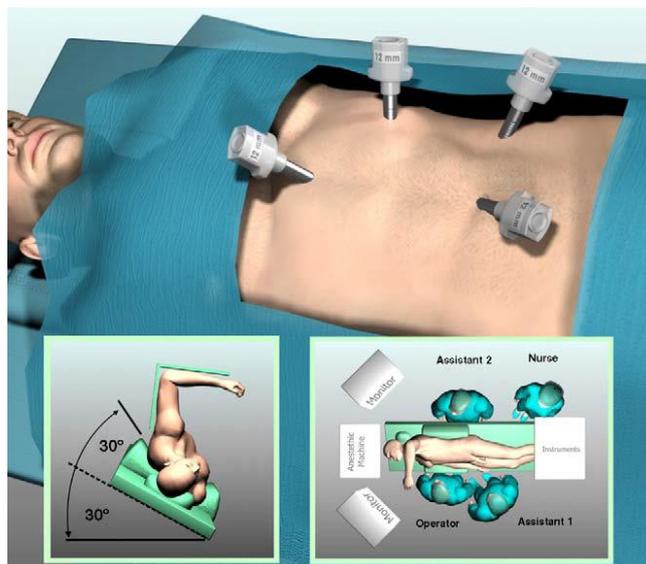


**Fig. 4** - Algoritmo da avaliação bioquímica de uma massa adrenal detectada incidentalmente. **CUL**: cortisol livre urinário; **CAP**: concentração da aldosterona plasmática; **ARP**: actividade da renina plasmática; **S-DHEA**: sulfato de dehidroepiandrosterona.

Quanto ao tratamento, é importante referir que a abordagem cirúrgica é a única que pode ser curativa nas situações em que existe uma lesão funcionante. Todas as lesões com mais de 4 cm devem ser removidas cirurgicamente, existindo alguma controvérsia no que toca às lesões com um tamanho menor que o indicado.<sup>12,17</sup> Como o risco de malignização é menor em doentes mais velhos, a idade também passa a ser um critério para a escolha do tratamento: a suprarrenalectomia é recomendada para massas adrenais com 3 a 6 cm de tamanho em doentes com menos de 50 anos; caso tenham mais de 50 anos, é recomendada vigilância apertada com TC e avaliação bioquímica seriada para massas com menos de 4 cm, bem como para os doentes que tenham lesões funcionantes com menos de 3 cm.<sup>2</sup>

Todos os feocromocitomas e aldosteronomas devem ser removidos, incluindo os que tenham uma função subclínica; no caso do síndrome de Cushing subclínico deve-se avaliar a morbilidade associada à obesidade, hipertensão, osteoporose e diabetes antes da tomada de decisão.<sup>4,19</sup>

O tratamento de escolha é a suprarrenalectomia laparoscópica, com óbvias vantagens relacionadas com o facto de se tratar de uma técnica minimamente invasiva, como o menor tempo de internamento, menor número de complicações no período pós-operatório (como dor, perdas hemorrágicas, lesões nervosas ou hérnias – no caso da abordagem por via posterior<sup>4</sup>), regresso mais rápido à vida normal do doente e ao trabalho, melhores resultados em termos estéticos,<sup>20</sup> bem como morbilidades peri-operatórias mínimas, ausência de mortalidade e de recidivas tumorais.<sup>21</sup> A abordagem transperitoneal lateral é a mais amplamente utilizada na actualidade por oferecer uma melhor exposição devido aos efeitos da gravidade<sup>22,23</sup> (**Fig. 5**).



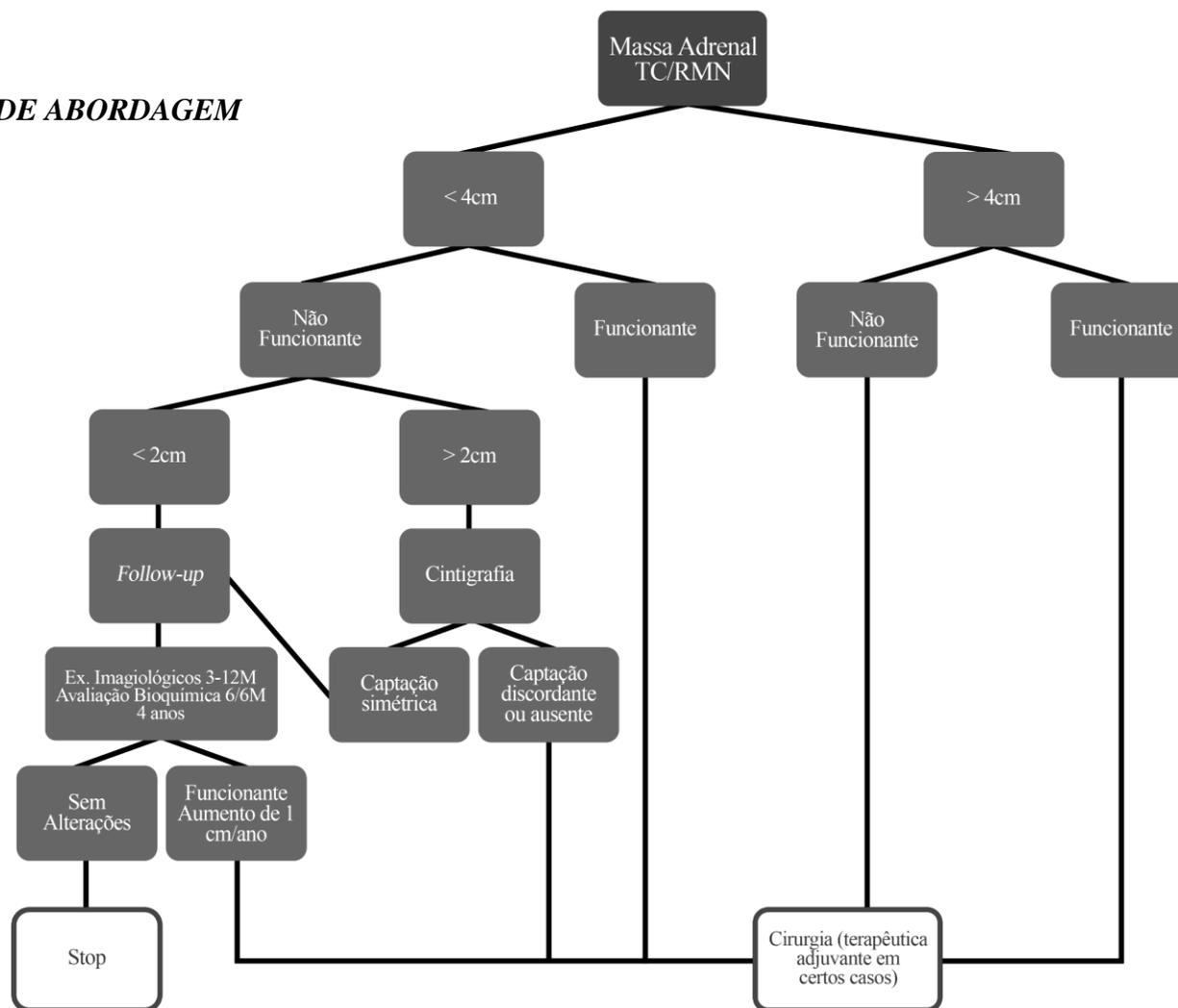
**Fig. 5** - Posição do doente, posicionamento dos trocarts, da equipa cirúrgica e do equipamento para suprarrenalectomia laparoscópica transperitoneal lateral esquerda. Adaptado de Zacharias M, Haese A, Jurczok A, Stolzenburg JU, Fornara P. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome. *Eur Urol.* 2006; 49(3):448-59.

A cirurgia aberta deve ser reservada para tumores com sinais de invasão local, devido ao risco aumentado de fragmentação tumoral, rotura capsular, ressecção tumoral incompleta, nomeadamente nos casos em que existam aderências ou em que ocorra invasão de estruturas adjacentes (veias, fígado, rim, baço, pâncreas), tal como acontece na suspeita de feocromocitoma maligno;<sup>22</sup> as dificuldades técnicas com a ressecção em bloco também podem contra-indicar a abordagem laparoscópica. A abordagem por via aberta permitirá uma exploração de todo o abdómen com maior segurança (risco de múltiplos locais ou nódulos com invasão metastática) e uma ressecção mais eficaz das estruturas adjacentes, nas situações em que tal seja necessário.

A qualquer momento a via laparoscópica pode ser convertida para a via aberta,<sup>2,24</sup> nomeadamente por necessidade de realizar gestos cirúrgicos específicos, ou sempre que surjam dificuldades técnicas que representem um risco para a estabilidade do doente.<sup>21</sup>

Em termos de *follow-up*, a vigilância é recomendada em todas as lesões não funcionantes com menos de 4 cm e todas as massas não consideradas ressecáveis na primeira avaliação,<sup>24</sup> não havendo um consenso no que toca à periodicidade da avaliação imagiológica e bioquímica, já que não existem estudos suficientes que comprovem o risco real associado à hipersecreção e à transformação maligna. Assim, é recomendada uma reavaliação com exames imagiológicos em intervalos de 3 a 12 meses após o diagnóstico inicial e controlo analítico de 6 em 6 meses,<sup>2</sup> por pelo menos quatro anos.<sup>11</sup>

#### 4.2. ALGORITMO DE ABORDAGEM



**Fig. 6** - Algoritmo da abordagem da detecção incidental de massas da suprarrenal. Adaptado de Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7):2004-2015.

### **4.3. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS MAIS FREQUENTES**

#### **4.3.1. MASSAS ADRENAIS NÃO FUNCIONANTES**

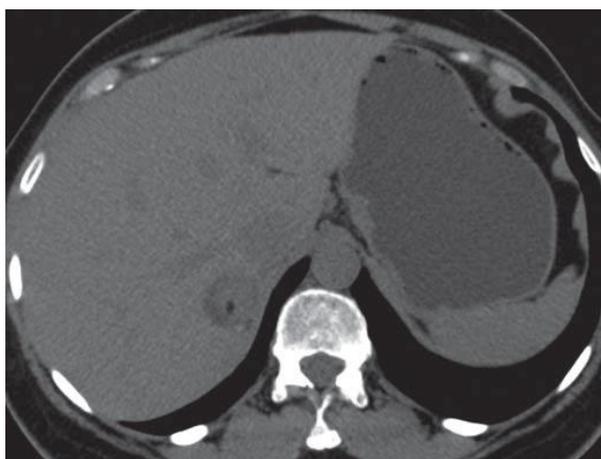
Aproximadamente 79% de todas as massas detectadas incidentalmente na suprarrenal apresentam-se como lesões benignas não funcionantes, incluindo o adenoma não funcionante, mielolipoma, quisto adrenal e ganglioneuroma<sup>1,7</sup> (**Tabela 1**); podem ser, ainda, hamartomas ou infiltrações granulomatosas (como linfoma, tuberculose, histoplasmose e blastomicose<sup>14</sup>) (**Tabela 2**), com aparência característica em exames como a TC e a RMN.<sup>6</sup> Se o rastreio bioquímico for negativo e se o doente não tem história prévia conhecida de lesões malignas, o diagnóstico mais provável é o de adenoma não funcionante.

No que toca ao fenótipo imagiológico, os *adenomas* adrenocorticais são normalmente pequenos (diâmetro inferior a 3 cm), redondos ou ovais, com margens bem definidas; são homogéneos, com necrose, hemorragia e calcificações raras. Na TC têm, normalmente, uma atenuação inferior a 10 unidades de Hounsfield, com pouca vascularização, com um padrão rápido de captação e excreção do contraste (mais de 50% aos 10 minutos) (**Fig. 1**); na RMN, estes adenomas apresentam-se isointensos, em relação ao fígado, na ponderação T<sub>2</sub>.<sup>11</sup>

Os *mielolipomas* são a segunda lesão benigna não funcionante mais frequente, sendo compostos por tecido adiposo em quantidade variada e elementos da medula

óssea (células hematopoiéticas),<sup>1,13</sup> com um tamanho habitualmente inferior a 4 cm, com provável origem numa fenómeno de metaplasia das células retículo-endoteliais dos capilares da suprarrenal, em resposta a estímulos como infecção, stress ou necrose. Podem ter, também, calcificações no seu interior<sup>14</sup> (**Fig. 7**). A idade média de aparecimento é aos 62 anos, sendo que ambos os sexos são afectados de maneira igual. Embora sejam normalmente unilaterais, cerca de 10% dos casos apresentam bilateralidade.<sup>25</sup>

O diagnóstico definitivo é feito por TC que mostra uma atenuação inferior a -20 unidades de Hounsfield (**Fig. 7**), condição característica que dispensa a utilização de mais exames complementares.<sup>13,14</sup>



**Fig. 7** - Massa adrenal direita com 3.4 cm, parcialmente calcificada, com pequeno foco de gordura (- 40 UH), compatível com miolipoma.  
Adaptado de Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. AJR  
Am J Roentgenol. 2010; 194(6):1450-60.

Na maioria das situações só é necessária vigilância após a descoberta da presença de um miolipoma; caso tenha um diâmetro superior a 4 cm, tem uma maior probabilidade de complicações, pelo que a excisão cirúrgica surge como abordagem terapêutica preferencial.<sup>25</sup>

Os *quistos adrenais* são assintomáticos até que cresçam o suficiente para produzirem efeito de massa nos órgãos adjacentes (**Fig. 8**), podendo ser classificados como pseudoquistos, quistos hemorrágicos, endoteliais, epiteliais ou parasitários, sendo que o mais frequente é o pseudoquisto adrenal vascular hemorrágico.<sup>27</sup>

Estas lesões têm uma aparência típica nos exames imagiológicos, com baixa atenuação na TC, com possível realce periférico caso haja administração de produto contrastado; são tipicamente hipointensas na ponderação T<sub>1</sub> da RMN, e hiperintensas na T<sub>2</sub>.<sup>14</sup>



**Fig. 8** - Quisto adrenal direito com efeito de massa, com aumento da pressão intra-abdominal. Adaptado de Da Silva EC, Viamontez F, Silva VS, Andrade A, Júlio Neto G, Gomes Cde P, et al. Hemorrhagic adrenal cyst. *Einstein* (São Paulo). 2012; 10(1):96-9.

Lesões pequenas devem ser sujeitas a tratamento conservador, com vigilância imagiológica para assegurar a sua estabilidade e para exclusão de doença metastática; no caso de lesões mais extensas (com compressão de órgãos adjacentes – **Fig. 8**), deve ser ponderada suprarrenalectomia parcial ou mesmo total.<sup>14,27</sup>

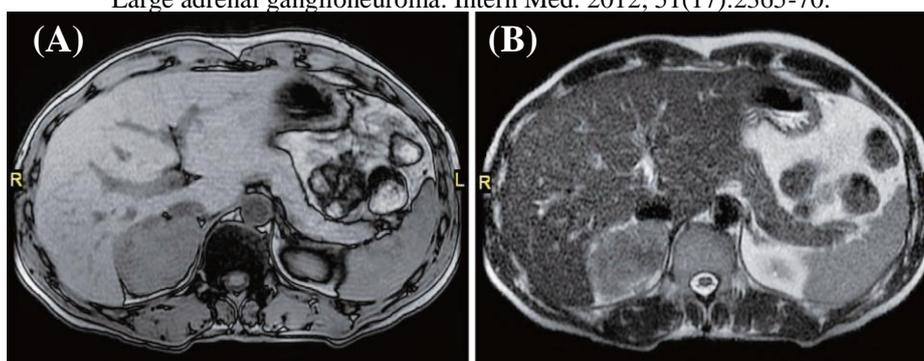
Os *ganglioneuromas* são neoplasias de crescimento lento com origem no tecido primordial do tubo neural com células de Schwann, células ganglionares e fibras

nervosas, de rara localização adrenal (locais mais frequentes incluem retroperitôneo, mediastino e região cervical<sup>28,29</sup>); é o tumor mais bem diferenciado do espectro neuroblastoma-ganglioneuroblastoma-ganglioneuroma.<sup>30</sup> Aparecem mais frequentemente em idades jovens e entre a quarta e quinta décadas de vida.<sup>28,30</sup>

Geralmente assintomáticos, as características imagiológicas variam conforme a sua composição: na ecografia aparecem como massas homogêneas e hipoecogénicas, com bordos bem definidos; na TC trata-se de imagens bem circunscritas, homogêneas e com baixa atenuação, podendo existir micro ou macrocalcificação em 20 a 60% dos casos (**Fig. 9**); na RMN têm uma baixa intensidade de sinal na ponderação T<sub>1</sub> e elevada intensidade, com conteúdo heterogéneo, na T<sub>2</sub> (**Fig. 10**). Assim, o diagnóstico definitivo só pode ser conseguido com a análise da peça (macroscopicamente são lesões capsuladas, com uma consistência que pode variar de gelatinosa a sólida; microscopicamente, apresenta áreas de células de Schwann e de células ganglionares maduras).<sup>29</sup>



**Fig. 9** - Tomografia computadorizada de ganglioneuroma adrenal. (A) massa adrenal direita homogénea, com calcificações e contornos ligeiramente lobulados; (B) TC com contraste (fase precoce) - pouco realce; (C) TC com contraste (fase tardia) - tumor com realce gradual e heterogéneo. Adaptado de Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, Otsuki M, Tabuchi Y, Fujita Y, et al. Large adrenal ganglioneuroma. Intern Med. 2012; 51(17):2365-70.



**Fig. 10** - RMN de ganglioneuroma adrenal. (A) ponderação T<sub>1</sub> com pouca intensidade de sinal; (B) ponderação T<sub>2</sub> com tumor heterogéneo, hiperintenso em relação ao fígado. Adaptado de Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, Otsuki M, Tabuchi Y, Fujita Y, et al. Large adrenal ganglioneuroma. Intern Med. 2012; 51(17):2365-70.

Dadas as dúvidas diagnósticas, o ganglioneuroma adrenal é normalmente removido cirurgicamente, numa abordagem semelhante à utilizada para o carcinoma adrenocortical. Tem um excelente prognóstico, sendo rara a recorrência.<sup>28</sup>

Contudo, qualquer massa adrenal aparentemente não funcional pode estar associada a desequilíbrios metabólicos<sup>25,29,31</sup> e hormonais, pelo que não deve ser descurado o rastreio bioquímico das alterações mais frequentes (**Fig. 4**).

#### **4.3.2. ADENOMA PRODUTOR DE CORTISOL**

O adenoma cortical produtor de cortisol pode causar síndrome de Cushing, quer clinicamente evidente, quer subclínico (produção autónoma de glucocorticóides sem estigmas típicos de hipercortisolismo);<sup>4,8,11</sup> assim, o espectro de manifestações de hipercortisolismo subclínico pode variar desde anormalidades endócrinas isoladas, com alterações do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal,<sup>32</sup> até à completa atrofia da glândula contralateral, com insuficiência adrenal permanente após suprarrenalectomia unilateral.<sup>8,19</sup>

Estima-se que cerca de 5.3% (5-20%<sup>8</sup>) dos doentes com massas da suprarrenal detectadas incidentalmente tenham uma secreção autónoma de cortisol (independente do controlo do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal);<sup>11</sup> o risco de desenvolver síndrome de Cushing clinicamente aparente, existindo, à partida, um diagnóstico de hipercortisolismo subclínico, não é baixo, pelo que devem ser tomadas as medidas

necessárias de vigilância bioquímica e hormonal em doentes que não necessitaram, inicialmente, de cirurgia.<sup>8</sup>

A entrevista clínica deve ser direccionada para sintomas normalmente associados ao excesso de produção de cortisol (**Tabela 3**), tais como história de fadiga, distúrbios psiquiátricos que vão da ansiedade à psicose, mas com depressão como principal manifestação, distúrbios do sono, aumento ponderal, irregularidades menstruais, diminuição da libido, disfunção eréctil, hipertensão arterial (com hipocaliémia associada), intolerância à glicose, dislipidémia (aumento das VLDL e LDL, com diminuição da HDL), equimoses fáceis ou fracturas após trauma mínimo (por fenómenos de osteoporose<sup>33</sup>). No que toca ao exame físico, devem ser pesquisados determinados sinais (**Tabela 3**) que incluem obesidade (por acumulação de gordura visceral), acumulação de gordura na área supraclavicular ou na região cérvico-dorsal (*buffalo hump*), fâcies em lua cheia, plétora facial, friabilidade cutânea, estrias profundas e largas (tamanho superior a 1 cm) e de tonalidade violácea (mais localizadas à região lateral do abdómen, região axilar e na face interior das coxas), acne facial, equimoses dispersas, hirsutismo ou hipertricose lanuginosa e alopecia; pode-se, ainda, pesquisar por fraqueza muscular proximal e atrofia de grupos musculares (possível de observar quando o doente tenta subir escadas ou no levantamento a partir da posição de sentado). Podem também existir manifestações oculares, embora numa menor percentagem de doentes, como exoftalmia e proptose ocular, normalmente assintomática e por uma provável acumulação retro-orbital de gordura.<sup>4,11,34,35</sup>

<i>Excesso de produção de cortisol</i>	
<i>Sintomas</i>	<i>Sinais</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de fadiga</li> <li>• Distúrbios psiquiátricos (depressão)</li> <li>• Distúrbios do sono</li> <li>• Aumento ponderal</li> <li>• Irregularidades menstruais</li> <li>• Diminuição da libido</li> <li>• Disfunção erétil</li> <li>• Hipertensão arterial</li> <li>• Intolerância à glicose</li> <li>• Dislipidémia</li> <li>• Equimoses fáceis ou fracturas após trauma mínimo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade</li> <li>• Gordura na área supraclavicular ou na região cérvico-dorsal (<i>buffalo hump</i>)</li> <li>• Fácies em lua cheia</li> <li>• Plétora facial</li> <li>• Friabilidade cutânea</li> <li>• Estrias profundas e largas, de tonalidade violácea</li> <li>• Acne facial</li> <li>• Equimoses dispersas</li> <li>• Hirsutismo ou hipertricose lanuginosa</li> <li>• Alopecia</li> <li>• Fraqueza muscular proximal</li> <li>• Atrofia de grupos musculares</li> <li>• Manifestações oculares (exoftalmia e proptose ocular)</li> </ul>

**Tabela 3** - Sintomas e sinais característicos da produção excessiva de cortisol.

Como muitos doentes com síndrome de Cushing poderão apresentar apenas um ou alguns sinais/sintomas dos mencionados, e como muitos outros indivíduos sem esta doença poderão, inclusivamente, ter alguns dos mesmos, o diagnóstico não poderá ser feito exclusivamente com base no quadro clínico.<sup>4,15</sup>

O diagnóstico de Cushing passa pela aplicação de testes bioquímicos de rastreio e, caso estes sejam positivos, devem ser realizados, posteriormente, testes confirmatórios (**Fig. 11**). A avaliação tem por base três alterações patofisiológicas típicas de hipercortisolismo endógeno, nomeadamente a perda do padrão diurno normal, com elevada secreção nocturna de cortisol; a incapacidade em frear a produção de cortisol, mesmo na ausência de ACTH; e, no geral, o excesso de produção de cortisol.<sup>4,34</sup>

A medição do cortisol livre urinário (CLU) nas 24 horas é, habitualmente, o exame inicial realizado, baseando-se na premissa de que existe um aumento da produção de cortisol e que, desta forma, o cortisol livre é filtrado e não reabsorvido ou metabolizado pelo rim também estará aumentado; a capacidade de transporte da globulina específica do cortisol (CBG – *cortisol binding globulin*) será, então, ultrapassada, resultando numa subida desproporcionada do CLU. Consideram-se como valores normais entre 80 a 120µg/24h (220 a 330 nmol/24h), dependendo do método que se utilize – RIA, ELISA, HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência), espectrometria de massa.<sup>34,35</sup> Como os níveis urinários de cortisol não são afectados pelos mesmos factores que influenciam os valores de CBG (como por exemplo os estrogénios exógenos presentes nos contraceptivos orais<sup>35</sup>), o CLU torna-se um melhor e mais fiável método de medição do cortisol do que o doseamento do cortisol plasmático (cortisol total).<sup>4,34</sup> Devem ser realizadas, pelo menos, duas medições de CLU.<sup>35</sup>

Os níveis de CLU podem sofrer interferências, quer relacionadas com o método em si (colheita da urina), quer com factores próprios do doente, como alterações da função renal (maior probabilidade de falsos negativos se a taxa de filtração glomerular

for inferior a 30 ml/min), as próprias variações da secreção do cortisol (a maior parte é secretado entre as 4h e as 16h e as elevações nocturnas podem não ser detectadas neste exame) e nas situações nas quais podemos estar perante *pseudo-Cushing* (por ansiedade crónica, anorexia nervosa ou malnutrição, certas psicoses, depressão, alcoolismo crónico e síndrome de abstinência alcoólica, obesidade mórbida, principalmente visceral, síndrome dos ovários poliquísticos, gravidez, DM descompensada, síndrome de resistência generalizada aos glucocorticóides, infecção bacteriana grave, ou consumo de determinados fármacos que aumentem os valores circulantes de CLU – **Tabela 4**),<sup>4,34-36</sup> pelo que são necessários testes confirmatórios. O aumento da ingestão de líquidos (mais de cinco litros por dia) também pode estar na base de resultados falsos positivos, pelo que se deve ter em atenção na interpretação do CLU nos casos em que exista um volume de urina excretado superior a três litros (com o aumento da ingestão há um aumento da secreção de cortisol mantendo, contudo, valores normais de creatinina e de 17-hidroxicorticoesteróides) (**Fig.11**).<sup>34,35</sup>

Assim, caso a excreção urinária seja três vezes o limite superior da normalidade, há uma forte possibilidade de se estar perante síndrome de Cushing, devendo realizar-se mais investigação para sustentar esses resultados; se o valor de CLU for maior que quatro vezes esse limite, pode ser considerado diagnóstico.<sup>4,6,34</sup> Contudo, estima-se que o doseamento do CLU possa estar em normal em 8 a 15% dos doentes.<sup>34</sup>

Os estudos baseados no ritmo circadiano (cortisol plasmático da meia-noite, cortisol salivar e CLU nocturnos) permitirão a observação da ausência de descida da secreção de cortisol à noite (existe, em situações normais, uma produção máxima de manhã – 6-9h – e um nadir por volta das 0h – 23-02h – com níveis plasmáticos

inferiores a 2mg/dl), ou seja, irá ocorrer uma atenuação ou ausência do ritmo normal, com valores normais ou ligeiramente elevados pela manhã, e aumento dos valores nocturnos; em contraste, e como auxílio no diagnóstico diferencial com *pseudo-Cushing*, o nadir encontra-se preservado nas situações de obesidade e depressão grave.<sup>6,34,35</sup>

Valores de cortisol plasmático à meia-noite superiores a 7.5 mg/dl (com pelo menos duas medições<sup>35</sup>) indicam síndrome de Cushing, com sensibilidade e especificidade elevadas, independentemente da sua etiologia. No entanto, e dado que mais de 90% do cortisol plasmático se liga a proteínas, iremos ter valores alterados mediante determinadas condições que alterem os níveis circulantes de CBG, como o hiperestrogenismo exógeno ou associado a gravidez,<sup>6,34,35</sup> que elevam os valores de CBG e de cortisol plasmático total.

Apesar de ser um teste de diagnóstico sensível, o doseamento do cortisol plasmático da meia-noite não é amplamente utilizados nos diversos centros hospitalares; crê-se que a limitação do seu uso esteja relacionada com a influência do stress na obtenção da amostra, e pelo facto de se poder obter falsos positivos decorrentes de questões relacionadas com a venopunção e com a presença de doença intercorrente.<sup>34</sup>

O teste de diagnóstico com recurso ao cortisol salivar nocturno é baseado na suposição de que o cortisol livre plasmático se difunde através das células acinares das glândulas salivares. Dado que não há presença de CBG na saliva e perante o facto de que o cortisol se mantém estável na saliva durante semanas, não sendo afectado pela quantidade de saliva produzida (permitindo a junção de amostras), este exame torna-se

uma alternativa sensível ao cortisol plasmático nocturno, sem a necessidade de hospitalização e com redução do efeito do stress sobre os doentes e, conseqüentemente, sobre os níveis de cortisol.<sup>34,35</sup>

O melhor período para diferenciar os indivíduos normais daqueles com síndrome de Cushing ligeiro ou subclínico situa-se entre as 23h e as 3h, doseando-se o cortisol salivar, habitualmente, entre as 23h e as 00h; um valor superior a 2.0 ng/ml apresenta uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para o diagnóstico de hipercortisolismo. Contudo, podem existir falsos positivos associados à própria idade do doente, a situações de stress (trabalhadores por turnos, por exemplo), distúrbios do sono, factores psico-neuroendócrinos e à própria contaminação da amostra caso haja uso, por exemplo, de creme de mãos/pomadas/soluções orais com corticóides ou, inclusivamente, por consumo crónico de tabaco (**Fig. 11**).<sup>34,35</sup>

O doseamento do CLU nocturno, cuja colheita de urina deverá ser realizada durante e depois do nadir circadiano (uma a duas amostras, entre as 22h e as 8h), parece ter resultados tão fidedignos como o doseamento de CLU das 24 horas; este método requer uma medida exacta da creatinina urinária,<sup>34</sup> podendo ser igualmente afectado pelos diversos factores anteriormente referidos para o cortisol livre urinário das 24 horas.

Em indivíduos normais, a administração de doses supra-fisiológicas de glucocorticóides tem como consequência a supressão da libertação de ACTH e de cortisol; em indivíduos com Cushing, esta supressão não irá ocorrer com a utilização de

doses baixas de dexametasona, quer na prova de frenação nocturna com 1mg, quer na prova de frenação com baixa dose.<sup>6,11,34,35</sup>

A prova de frenação nocturna, que pode ser realizada em ambulatório, consiste na administração de 1 mg de dexametasona por volta das 23h e no doseamento de cortisol plasmático, em jejum, entre as 8h e as 9h; caso os valores se encontrem superiores a 1.8 µg/dl (50 nmol/l) após frenação, para sensibilidades superiores a 95%, os indivíduos devem ser alvo de outros testes, como os referidos anteriormente,<sup>4,34,35</sup> devido à baixa especificidade associada.<sup>34</sup> Os falsos positivos possíveis podem resultar de hospitalização, doença aguda e crónica, depressão, ansiedade, distúrbios alimentares, alcoolismo, insuficiência renal e por aumento da depuração hepática da dexametasona por indutores das enzimas microssómicas que podem acelerar o seu metabolismo (**Tabela 4**);<sup>11,35,37</sup> podem-se observar, também, nas situações de aumento dos níveis circulantes de CBG (estrogénios, gravidez, hipertiroidismo, mitotano) e na resistência aos glicorticóides. Falsos negativos podem ocorrer em casos de hepatopatia crónica e no Cushing cíclico (**Fig. 11**).<sup>34,35</sup>

A prova de frenação de baixa dose com a administração de 0.5 mg de dexametasona oral, de seis em seis horas, durante 48 horas (num total de 2 mg por dia), com início às 09h do primeiro dia, tem uma especificidade superior à da prova de frenação nocturna,<sup>35</sup> podendo, também, ser realizada em ambulatório. Consiste no doseamento de CLU basal e no segundo dia da administração de dexametasona ou, alternativamente, o doseamento do cortisol plasmático basal e 48h depois da toma; valores de CLU superiores a 10 µg/dia ou de cortisol plasmático superiores a 1.8 µg/dl são considerados anormais, com sensibilidade e especificidade superiores a 95%.<sup>34</sup> O doseamento concomitante da dexametasona plasmática permitirá avaliar quaisquer

variabilidades individuais na metabolização da substância, incluindo a influência de fármacos ou mesmo detectar irregularidades na sua administração.

<p><b>Fármacos que aumentam os níveis de CLU</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Fenofibrato (HPLC)</li> <li>• Alguns glicocorticóides sintéticos (imunoensaios)</li> <li>• Inibidores da 11-β-HSD2 (carbenoxolona)</li> </ul>
<p><b>Fármacos que aceleram o metabolismo da dexametasona por indução da CYP 3A4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Fenitoína</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Primidona</li> <li>• Rifampina</li> <li>• Rifapentina</li> <li>• Etosuximida</li> <li>• Pioglitazona</li> </ul>
<p><b>Fármacos que alteram o metabolismo da dexametasona por inibição da CYP 3A4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprepitant/fosaprepitant</li> <li>• Itraconazole</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Fluoxetina</li> <li>• Diltiazem</li> </ul>

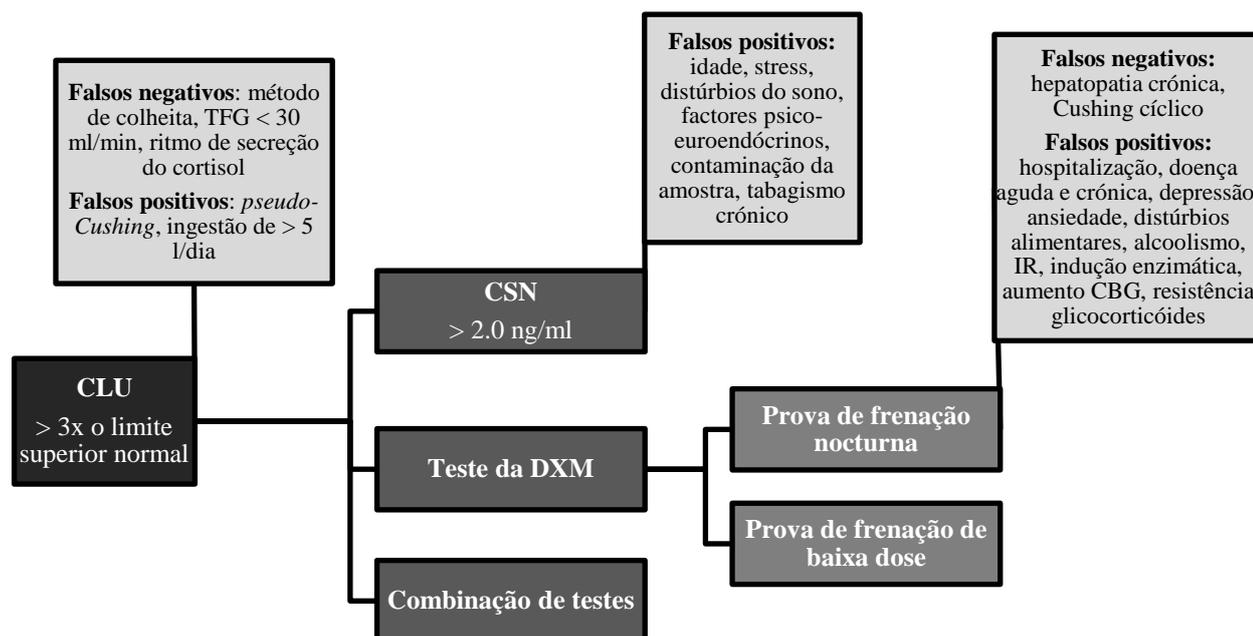
---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cimetidina</li></ul>
--	--

**Tabela 4** – Fármacos responsáveis pela subida dos níveis circulantes de CLU e por alteração do metabolismo da dexametasona por indução ou inibição da CYP 3A4. Adaptado de 35. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1526-40.

Nenhuma das duas provas anteriores (frenação nocturna e frenação de baixa dose) é suficientemente fidedigna para ser utilizada como critério único de diagnóstico (ou exclusão do mesmo) de hipercortisolismo endógeno.

Existem outros exames que se podem aplicar a doentes com a suspeita de síndrome de Cushing subclínico, após a deteção incidental de uma massa da suprarrenal. Trata-se de provas de estimulação que assentam no conhecimento de que a produção de ACTH é estimulada pelo factor de libertação da corticotropina (CRF) e pela vasopressina (teste da desmopressina); os adenomas corticotróficos respondem exageradamente ao CRF e à vasopressina, aumentando a secreção de ACTH, mas nenhum destes testes parece ter adequada sensibilidade e/ou especificidade, com uma relação custo/benefício demasiado elevada, sendo, assim, desaconselhado e desnecessário o seu uso.<sup>18,34</sup>



**Fig. 11** - Avaliação bioquímica simplificada de hipercortisolismo, com factores causadores de falsos negativos e falsos positivos. **CLU**: cortisol livre urinário; **TFG**: taxa de filtração glomerular; **CSN**: cortisol salivar nocturno; **DXM**: dexametasona; **IR**: insuficiência renal; **CBG**: *cortisol binding globulin*.

A combinação de testes pode aumentar a acuidade em comparação com os mesmos testes usados de forma isolada, nomeadamente a prova de frenação de baixa dose com CRF ou com o doseamento do cortisol salivar; o primeiro é o teste mais definitivo para distinguir síndrome de Cushing subclínico do *pseudo-Cushing*, sendo apenas utilizado para confirmação do diagnóstico quando os resultados dos restantes testes são duvidosos ou pouco esclarecedores.<sup>34</sup>

A cintigrafia adrenal com iodocolesterol (NP 59) poderá auxiliar na caracterização do padrão dos adenomas hiperfuncionantes e na distinção de lesões uni ou bilaterais, de acordo com a captação do produto radioactivo, não sendo, contudo, um exame utilizado na investigação inicial após a detecção incidental de uma massa da suprarrenal,<sup>12,16,24</sup>

até pela sua baixa especificidade, com resultados duvidosos.<sup>7</sup> No entanto, a cintigrafia adrenal é sensível para a localização de tecido remanescente produtor de cortisol em doentes que mantenham níveis elevados após suprarrenalectomia.<sup>14</sup>

A cirurgia deve ser considerada em doentes com síndrome de Cushing subclínico com valores elevados de cortisol salivar nocturno e de CLU, dada a possibilidade iminente de evolução para síndrome de Cushing clinicamente evidente; a suprarrenalectomia estará recomendada, após os testes de diagnóstico descritos anteriormente, em doentes jovens (idade inferior a 40 anos<sup>4</sup>), doentes com doença metabólica de aparecimento recente provavelmente relacionados com a massa adrenal detectada (por exemplo, obesidade, hipertensão ou diabetes) ou se têm osteopenia ou osteoporose.<sup>19</sup> Em doentes mais idosos, com agravamento das suas co-morbilidades, deve ser aplicado um julgamento clínico crítico no que toca à decisão de avançar para a intervenção cirúrgica.<sup>4</sup>

Deve ser garantido o controlo da hipertensão e dos valores da glicémia no período pré-operatório, já que estes doentes terão um risco acrescido de fenómenos tromboembólicos e respectivas complicações, quer durante a cirurgia, quer no período pós-operatório. Em doentes cujos valores de cortisol se tenham mantido anormalmente elevados por um longo período de tempo deve ser considerada a hipótese de um estado imunodeprimido, pelo que deve ser administrada antibioterapia profiláctica durante a intervenção cirúrgica.<sup>4</sup>

Doentes com síndrome de Cushing têm uma supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, já que o excesso de cortisol circulante irá frenar a produção de ACTH pela hipófise; desta forma, existirá atrofia da suprarrenal contralateral, que

deixou de estar sujeita aos efeitos tróficos da hormona.<sup>6</sup> Assim, após a remoção de um adenoma produtor de cortisol, e dado que o hipocortisolismo pós-cirurgia não pode ser excluído no período pré-operatório,<sup>38</sup> devem ser administrados glicocorticóides ao doente para compensar a função adrenal previamente suprimida, até que o eixo esteja completamente restabelecido em reavaliação posterior (o tempo de recuperação pode variar entre seis a dezoito meses, após suprarrenalectomia unilateral).<sup>3,4</sup>

### **4.3.3. FEOCROMOCITOMA**

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino raro, com origem em células cromafins da medula da suprarrenal, produtoras e metabolizadoras de catecolaminas, que se encontra associada a cerca de 5%<sup>9</sup> dos casos de detecção incidental de massas desta glândula. Pode ter um espectro amplo de apresentações clínicas, incluindo ser clinicamente silencioso, mas compreende tipicamente a tríade sintomática de cefaleias, palpitações e diaforese,<sup>21,39</sup> associada ou não a hipertensão arterial, paroxística ou mantida<sup>11</sup> (15% dos doentes com feocromocitoma não têm qualquer história de hipertensão<sup>4</sup>). Pode, no entanto, fazer-se acompanhar de outros sinais e sintomas, tais como taquicardia, arritmias cardíacas, tremor, palidez ou *flushing*, hipotensão ortostática, retinopatia, febre, dor torácica ou abdominal, náuseas, vômitos e perda de peso. A clínica ocorre, normalmente, em crises paroxísticas que podem ser espontâneas ou precipitadas por alterações no fluxo sanguíneo, necrose tumoral com libertação acentuada de catecolaminas, alterações posturais, ansiedade, fármacos (metoclopramida, opiáceos, histamina, glicagina, cocaína, análogos da ACTH, antagonistas da dopamina, certos produtos utilizados como agentes de contraste radiológico, antidepressivos

tricíclicos, tiramina, anfetaminas, agentes anestésicos) e por manobras que possam condicionar um aumento da pressão intra-abdominal (mudança de posição como a anteflexão do tronco, manobras de Valsalva, defecação, palpação abdominal, colonoscopia, gravidez e trauma).<sup>11,21</sup>

As crises paroxísticas por feocromocitoma podem ser a causa de eventos fatais, tais como enfarte do miocárdio, morte súbita, aneurismas dissecantes da aorta, encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral hemorrágico e edema pulmonar neurogénico, pelo que se considera de máxima importância a realização de um diagnóstico correcto e atempado. Para além das crises, as catecolaminas libertadas têm efeitos em receptores  $\alpha$ - e  $\beta$ -adrenérgicos, podendo causar uma diminuição da tolerância à glicose (devido à inibição da libertação da insulina) e, também, estimulação hepática da libertação de glicose, o que pode ter como consequência situações de hiperglicémia que podem necessitar, inclusivamente, de administração exógena de insulina.<sup>21</sup>

A avaliação inicial de um doente com uma massa da suprarrenal, com a tríade clássica ou com qualquer um dos outros sintomas associados ao feocromocitoma, passa por uma história clínica detalhada e uma história familiar de síndromes que incluam o feocromocitoma como uma das entidades, tais como doença de von Hippel-Lindau, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (A e B), síndrome de paragangliomas familiares ou síndromes neurofibromatosos.<sup>4,21</sup> O exame físico incluirá medição da tensão arterial do doente, avaliação do pulso, de sinais de insuficiência cardíaca congestiva, hipersudorese, avaliação de manifestações de ansiedade e perda de peso.

Contudo, só a evidência bioquímica, quer seja no sangue ou na urina, do excesso de produção de catecolaminas ou dos seus metabolitos (normetanefrinas, metanefrinas, ácido vanilmandélico) é que permitirá fazer o diagnóstico de certeza (**Fig. 12**). Os testes

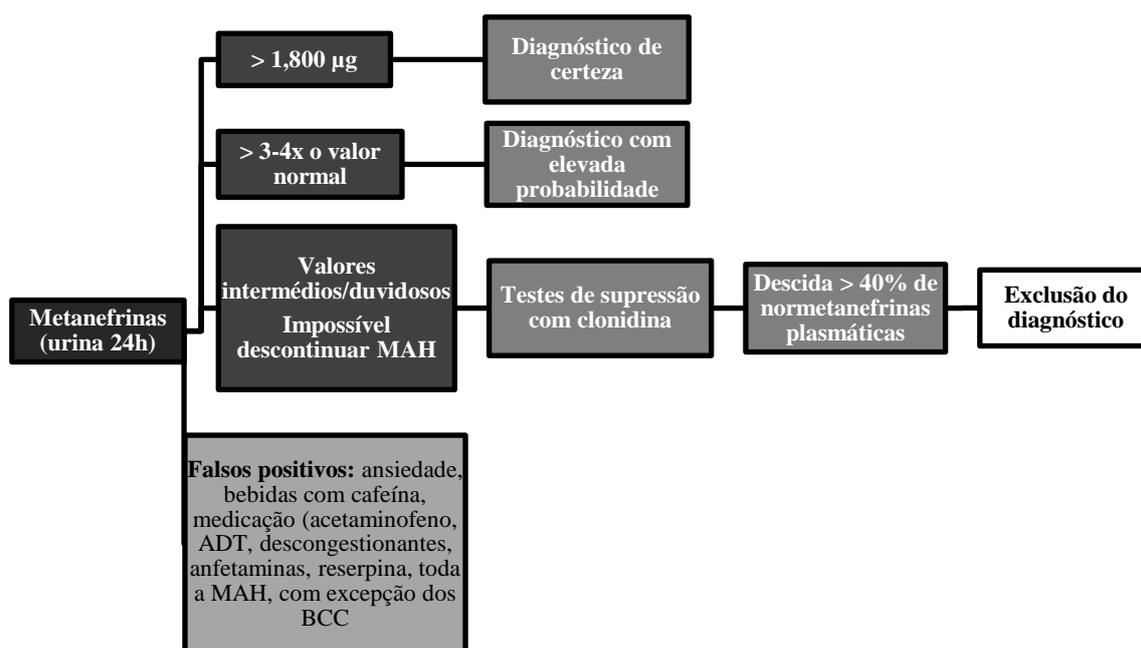
---

mais sensíveis e mais específicos a realizar perante a suspeita clínica de feocromocitoma são a pesquisa de metanefrinas livres no plasma (sensibilidade de cerca de 95%<sup>19</sup>) e de fraccionadas na urina.<sup>4,18,21,24,40,41</sup>

Um valor acima de 1,800 µg de metanefrinas numa colheita de urina das 24 horas, no cenário clínico adequado, é quase sempre diagnóstico desta neoplasia; se as metanefrinas livres plasmáticas se encontrarem elevadas três a quatro vezes o seu valor normal há uma grande probabilidade de se tratar de um feocromocitoma. Contudo, algumas situações podem ser causa de falsos positivos (**Fig. 12**), nomeadamente qualquer evento que implique subida dos níveis de ansiedade do doente (como por exemplo uma doença que implique hospitalização, factores emocionais, tabagismo), a posição ortostática, bebidas com cafeína,<sup>9</sup> certo tipo de medicação, que deve ser descontinuada antes do rastreio bioquímico (acetaminofeno<sup>9</sup>, antidepressivos tricíclicos, descongestionantes, anfetaminas, reserpina<sup>4</sup> e praticamente toda a medicação hipertensiva, com excepção dos bloqueadores dos canais de cálcio<sup>42</sup>), já que condicionam um aumento da produção endógena de catecolaminas.

Caso se obtenham valores intermédios ou duvidosos nos doseamentos previamente efectuados, ou se for impossível parar com a medicação anti-hipertensiva, podem-se realizar testes de supressão com clonidina (antagonista  $\alpha$ -adrenérgico que inibe a libertação de catecolaminas por activação do sistema nervoso simpático, mas que não inibe a produção destas hormonas pelo feocromocitoma).<sup>21,43</sup> Uma descida superior a 40% nos valores plasmáticos de normetanefrinas exclui o diagnóstico de feocromocitoma, com uma especificidade de 100%<sup>42</sup> (**Fig. 12**).

O teste de estimulação do glucagon tem uma baixa sensibilidade, pelo que já não é actualmente recomendado.<sup>42</sup>

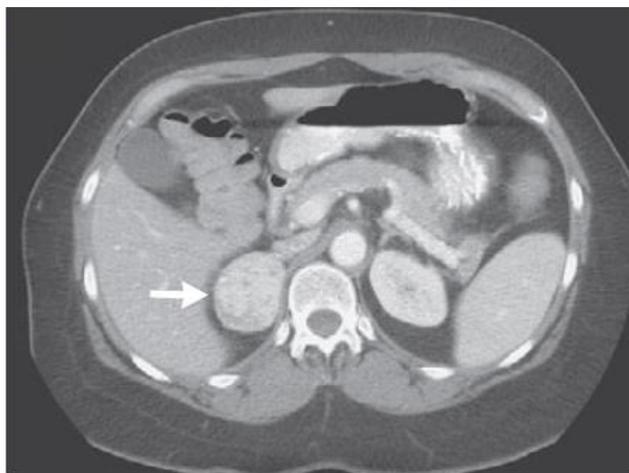


**Fig. 12** - Avaliação bioquímica simplificada de feocromocitoma e factores causadores de falsos positivos do valor de metanefrinas urinárias. **MAH**: medicação anti-hipertensiva; **ADT**: antidepressivos tricíclicos; **BCC**: bloqueadores dos canais de cálcio.

A avaliação imagiológica permite a determinação da localização e dimensões, devendo ser realizada após confirmação do diagnóstico pelo *screening* bioquímico, e tem especial interesse no estudo pré-operatório. O feocromocitoma possui um fenótipo imagiológico típico, podendo ser utilizada a TC abdominal com ou sem contraste (sensibilidade de 85 a 95%, especificidade de 70 a 100%, se com contraste) ou a RMN (sensibilidade superior a 95%, especificidade de 100%)<sup>4</sup> para caracterizar a massa da suprarrenal. Qualquer um dos meios pode ser usado como meio imagiológico, dependendo da disponibilidade, custo e preferência do doente; contudo, a TC tem vantagens sobre a RMN, nomeadamente o facto de ser um exame muito mais acessível, seguro e rápido, que detecta com grande facilidade massas com 0.5 a 1.0 cm de diâmetro;<sup>39</sup> a RMN poderá ser escolhida em estudos de localização tumoral em grávidas, crianças e indivíduos alérgicos ao contraste usado na TC,<sup>21</sup> podendo,

inclusivamente, diferenciar de forma mais eficaz entre feocromocitoma e adenomas da suprarrenal.<sup>39</sup>

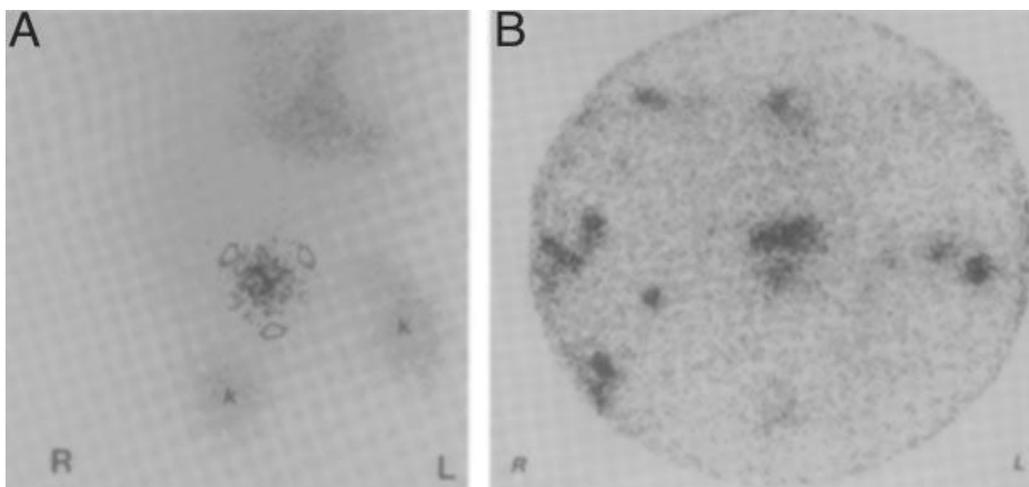
Trata-se, tipicamente, de uma massa de crescimento lento (0.5 a 1.0 cm por ano<sup>11</sup>), grande, com diâmetro superior a 3cm,<sup>11,24</sup> única e unilateral, redonda ou oval, com margens bem definidas, com textura heterogénea, com necrose ou hemorragia intra-tumoral, podendo ter ou não áreas quísticas dispersas. É uma lesão com densidade aumentada na TC sem contraste, superior a 10 unidades de Hounsfield, tipicamente vascularizada.<sup>11,18</sup> Quanto ao padrão de captação e excreção do contraste, o feocromocitoma apresenta uma atenuação inferior a 50% aos 10 minutos (excreção lenta) (**Fig. 13**). Na RMN é possível observar hiperintensidade de sinal, em relação ao fígado, na ponderação T<sub>2</sub><sup>4</sup> e hipointensidade na T<sub>1</sub>.<sup>18</sup>



**Fig. 13** – Massa adrenal direita, heterogénea (vascular), com 4.5 cm de diâmetro, com atenuação de 40 UH na TC sem contraste e perda de contraste inferior a 50% aos 10 minutos. Adaptado de Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007; 356(6):601-10.

A cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG), utilizada apenas na suspeita de feocromocitoma,<sup>16</sup> marcada com iodo radioactivo (<sup>131</sup>I ou <sup>123</sup>I) permitirá a confirmação funcional da produção de catecolaminas por tecido identificado

previamente por TC ou RMN (**Fig. 14**), podendo também ser útil no pós-operatório para avaliar se ainda existe tecido tumoral remanescente.<sup>39</sup>



**Fig. 14** - Localização de feocromocitoma com recurso a  $^{123}\text{I}$ -MIBG. **A:** captação de iodo radioactivo por feocromocitoma direito 48h após administração do radioisótopo; **B:** captação de iodo em localização óssea (metástases) num doente com feocromocitoma maligno. Adaptado de Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003; 24(4):539-53.

Tendo em conta a associação do desenvolvimento de feocromocitoma e de certas síndromes familiares, deve ser realizado rastreio genético com pesquisa de mutações nos genes relacionados com as doenças anteriormente referidas, nomeadamente nos genes VHL (Cr 3p), RET (Cr 10q), NF-1 (Cr 17q) e SDHB, SDHC e SDHD (Cr 1 e 11),<sup>4,21,39</sup> caso o diagnóstico de feocromocitoma seja realizado em idade jovens ou se existir doença multifocal ou extra-adrenal.

Apesar de a maior parte dos feocromocitomas serem benignos, podem, por vezes, ter um comportamento maligno, o que implicará diferenças quer a nível das possíveis complicações a longo prazo, quer a nível do tratamento seleccionado.

A distinção entre feocromocitoma benigno e maligno pode ser dificultada devido à inexistência de critérios fiáveis em termos de características histológicas e radiológicas; critérios aplicados a outras lesões malignas, como invasão da cápsula,

invasão vascular ou linfática, atipia nuclear e actividade mitótica não se podem aplicar a este tumor – o diagnóstico só será efectivamente estabelecido caso exista invasão extracapsular de estruturas adjacentes ou seja documentada metastização ganglionar ou à distância (osso, fígado, gânglios linfáticos, pulmões e sistema nervoso central) <sup>4,21</sup> (**Fig. 14**). Nem sempre a malignidade de um feocromocitoma será aparente, mesmo no momento da cirurgia, podendo apenas ter-se a certeza do seu comportamento após vários anos, ou mesmo décadas, livres de doença.<sup>21</sup> Contudo, crê-se que feocromocitomas em crianças, em homens e em doentes com síndromes familiares (com excepção de história familiar positiva para feocromocitoma maligno ou com a mutação no gene SDHB) estão associados a uma menor probabilidade de serem malignos.<sup>4</sup>

O tratamento definitivo desta neoplasia, após confirmação diagnóstica, é cirúrgico, por suprarrenalectomia laparoscópica, e este só deve ser realizado após controlo farmacológico dos efeitos adversos decorrentes da produção excessiva de catecolaminas,<sup>21</sup> cuja libertação em grandes quantidades durante a cirurgia pode resultar numa crise hipertensiva, arritmias cardíacas, acidentes vasculares cerebrais, enfarte/isquémia do miocárdio, edema pulmonar e falência multiorgânica.<sup>45</sup>

No caso de se tratar, com certeza diagnóstica, de um feocromocitoma maligno, o tratamento é preferencialmente paliativo, através do recurso à cirurgia citoredutora (*debulking*), terapêutica médica da hipertensão arterial, terapia em doses elevadas de <sup>131</sup>I-MIBG e quimioterapia combinada com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina.<sup>9</sup>

Na preparação para a cirurgia devem ser utilizados  $\alpha$ -bloqueantes durante cerca de 1 a 3 semanas antes da cirurgia, para evitar valores instáveis de tensão arterial no

período intra-operatório; o agente mais comumente utilizado é a fenoxibenzamina<sup>45,46</sup> (antagonista  $\alpha$ -adrenérgico não selectivo com longa duração de acção), cuja dose deverá ser aumentada até o doente ficar normotenso, ou se conseguir obter um bom controlo da sua hipertensão ou, em última instância, até se desenvolverem efeitos secundários intoleráveis, tal como hipotensão ortostática, taquicardia reflexa, congestão nasal, náuseas ou dor abdominal.<sup>4</sup> A adição de um  $\beta$ -bloqueante adrenérgico (como por exemplo o propranolol<sup>4</sup>) ao tratamento inicial pode resultar em alívio sintomático da taquicardia ou taquiarritmia; pode-se, no entanto, ponderar a substituição da fenoxibenzamina por um antagonista selectivo  $\alpha_1$ , como a doxazosina, que tem menor duração de acção e que não tem taquicardia reflexa como efeito secundário.<sup>21</sup>

A utilização concomitante de fenoxibenzamina e  $\alpha$ -metiltirosina, responsável pela inibição da tirosina hidroxilase e, conseqüentemente, pela diminuição a produção de catecolaminas, ainda não foi testada em ensaios clínicos com amostras suficientemente amplas.<sup>4,21</sup>

Se o uso de antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos se revelar insuficiente para o controlo tensional, pode ser necessária a adição de outras classes de fármacos anti-hipertensores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio, em particular as diidropiridinas (principalmente úteis em doentes normotensos mas com crises paroxísticas de hipertensão<sup>45</sup>) e/ou os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II.<sup>21</sup>

Deve-se, ainda, encorajar a ingestão de fluídos e de sal, para contrariar o estado de vasoconstricção que acompanha o feocromocitoma e que provoca depleção do volume intravascular.<sup>4</sup>

Devem ser escolhidos anestésicos que não precipitem a secreção de catecolaminas, sendo recomendada uma abordagem combinada de um agente

intravenoso (tiopental ou propofol) seguido de um agente por via inalatória (isoflurano – não apresenta efeitos depressores cardíacos).<sup>21</sup> Durante a cirurgia deve existir uma monitorização apertada dos sinais vitais, principalmente dos valores de tensão arterial, já que a manipulação do tumor pode levar a uma crise hipertensiva e a arritmias cardíacas por libertação significativa de catecolaminas. Assim, a hipertensão pode ser controlada com nitroprussiato, nicardipina, nitroglicerina ou fentolamina; taquiarritmias podem ser controladas com  $\beta$ -bloqueantes como o esmolol e, no caso de ocorrerem arritmias ventriculares, pode ser utilizada lidocaína.<sup>4</sup>

No pós-operatório imediato pode surgir hipotensão grave após a remoção do tumor que deve ser tratada com fluídos e cristalóides, e com  $\alpha$ -agonistas.<sup>4</sup> Devem ser monitorizados os sinais vitais, o débito urinário e a glicémia (risco de hipoglicémia por hiperinsulinémia *rebound*<sup>21</sup>).

O *follow-up* vai depender se se trata de um feocromocitoma com características benignas ou malignas, ou se o tumor foi completamente ressecado ou apenas sujeito a citorredução; assim, e devido à inexistência de critérios bem definidos de malignidade, os doentes com feocromocitoma aparentemente benigno que foram sujeitos a ressecção cirúrgica completa devem ser reavaliados anualmente após a cirurgia, devido ao risco de recorrência da doença. Nas situações em que a ressecção foi incompleta ou que exista doença metastática conhecida (mesmo com ressecção completa do tumor primário), devem manter a medicação com  $\alpha$ -bloqueantes para controlo sintomático.<sup>22</sup>

Os agentes anti-hipertensores devem ser descontinuados após a remoção cirúrgica de feocromocitomas localizados e aparentemente benignos, a não ser que o doente tenha, concomitantemente, hipertensão essencial.<sup>9</sup>

O tratamento correcto e atempado dos doentes com feocromocitoma permitirá reduzir a morbidade e a mortalidade relacionada com eventos decorrentes das crises paroxísticas típicas deste cenário clínico, bem como a redução da terapêutica sintomática, melhorando a qualidade de vida destes doentes.

#### **4.3.4. CARCINOMA ADRENOCORTICAL PRIMÁRIO**

A possibilidade de doença maligna é a maior preocupação que surge, quer nos profissionais de saúde quer nos doentes, quando é descoberta uma massa da suprarrenal, principalmente se esta tiver mais de 4 ou 6 cm de tamanho (ainda não existe um consenso efectivo acerca do *cut-off*<sup>47</sup>), se se fizer acompanhar de sinais virilizantes<sup>1</sup> ou se surgir em doentes com idade inferior a 50 anos, nos quais os adenomas são menos frequentes.<sup>18</sup>

Os carcinomas adrenocorticais representam cerca de 5% de todas as massas da suprarrenal detectadas incidentalmente,<sup>1,4,10</sup> com origem no córtex da glândula, sendo que o seu tamanho (quanto mais pequeno o tumor à data do diagnóstico, menos avançado será o seu estadio tumoral) e o seu fenótipo imagiológico são os grandes factores de prognóstico, assim como a eficácia da ressecção inicial, caso esta seja

realizada. A idade média para o seu aparecimento é entre os 45 e os 50 anos, embora possam ocorrer em qualquer idade, incluindo em crianças. Aparecem, numa frequência mais elevada, em doentes do sexo feminino, numa razão de 1.5 para 1.<sup>15,48,49</sup>

A expressão clínica de um carcinoma deste tipo vai depender se a massa é produtora ou não de hormonas, tais como aldosterona, cortisol ou mesmo esteróides sexuais e precursores esteróides, tais como a androstenediona, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) e 17 $\beta$ -estradiol (apenas em mulheres pós-menopáusicas e homens);<sup>4</sup> assim, podem ocorrer sintomas rapidamente progressivos de hipercortisolismo, virilização, feminilização ou aldosteronismo, sendo mais raros os dois últimos<sup>4,15,50</sup> (em resumo, podem existir sinais de síndrome de Cushing, hirsutismo, acne, oligo ou amenorreia, puberdade precoce em crianças, aumento da libido no caso da hipersecreção de androgénios, ginecomastia com o aumento da produção de estrogénios e sintomas relacionados com hipocaliémia).<sup>48,51</sup> Um carcinoma adrenocortical pode ainda manifestar-se com sinais de osteopenia, osteoporose, hiperglicémia do jejum, diabetes *mellitus*, dislipidémia e leucocitose com linfopenia relativa.<sup>11</sup>

Os indícios iniciais de um tumor não funcionante podem ser sintomas de compressão de estruturas adjacentes, que se revelam como sensação de enfartamento, de saciedade precoce ou de desconforto abdominal difuso (podendo ocorrer náuseas e vómitos), por serem, tipicamente, de maior tamanho, quando em comparação com os tumores funcionantes. Dor lombar ou nos flancos, febre por hemorragia intra-tumoral, necrose ou infecção oportunista, mialgias, astenia, perda de peso e anorexia também

podem estar presentes.<sup>4,11,15,48,51,52</sup> Dor abdominal acompanhada de uma massa palpável indica, normalmente, doença avançada.<sup>15</sup>

É essencial a avaliação bioquímica detalhada previamente à realização de ressecção cirúrgica de uma suspeita de carcinoma adrenocortical; mesmo na ausência de manifestações clínicas, é possível serem detectados níveis circulantes elevados de precursores esteróides.<sup>4</sup> Desta forma, a medição dos níveis de hormonas produzidas pela suprarrenal realizada quer no sangue quer na urina é importante para o estabelecimento definitivo de diagnóstico de uma neoplasia, em doentes cuja clínica aponta nessa direcção.<sup>48</sup>

Devem ser avaliados os níveis de cortisol, de aldosterona (se o doente for hipertenso) e catecolaminas, bem como de estrogénios e androgénios, de acordo com a estratégia diagnóstica detalhada nos **capítulos 4.3.2, 4.3.3, 4.3.6 e 4.3.7**. Assim, quaisquer marcadores hormonais identificados antes da ressecção cirúrgica servirão como marcadores tumorais durante a vigilância pós-operatória.<sup>4</sup>

Tal como foi supramencionado, o tamanho da lesão na glândula serve como um importante critério de possível malignidade (já que a probabilidade de uma massa ser maligna é directamente proporcional ao seu tamanho<sup>19</sup>), particularmente nos casos em que coexista uma atenuação superior a 10 unidades de Hounsfield (normalmente superior a 25 UH) na TC abdominal sem utilização de contraste. Por norma, a lesão terá um diâmetro superior a 4 cm, com contornos irregulares e pouco definidos, e um interior heterogéneo, com uma grande variedade de densidades (por calcificações, necrose ou hemorragia intra-tumoral; tratar-se-á, tipicamente, de uma lesão solitária e

unilateral. No que toca à utilização de contraste na TC, esta mostrará uma massa vascular, com um padrão lento de captação e excreção do contraste (menos de 50% aos 10 minutos) (**Fig. 2**). Na RMN apresentar-se-á como uma lesão heterogénea e hiperintensa na ponderação T<sub>2</sub>, em comparação com a intensidade de sinal do fígado.<sup>4,11,17,18,26</sup> A invasão de estruturas e tecidos adjacentes, tal como a veia cava inferior, a presença de trombose venosa, ou uma taxa de crescimento rápido (mais de 2 cm por ano), aumentam a probabilidade de se tratar de uma lesão maligna.<sup>4,11,17,26</sup>

Pode-se, ainda, recorrer à cintigrafia adrenocortical, como complemento dos exames anteriores, já que demonstra utilidade clínica no que toca à caracterização morfológica e funcional de tumores da suprarrenal; os tumores malignos, quer primários quer secundários, apresentar-se-ão como nódulos frios, já que não captam (e, logo, não acumulam no interior), por norma, o radiocolesterol.<sup>18,53</sup> Contudo, cerca de 30% de carcinomas adrenocorticais produtores de cortisol apresentam uma captação aumentada do produto radioactivo, não preditivo das características malignas dos mesmos.<sup>53</sup>

Caso nenhum dos exames imagiológicos mencionados seja inequívoco no que toca à presença de lesão maligna, deve-se recorrer à biópsia por agulha fina guiada por TC; tal como já foi referido noutros capítulos, deve ser sempre feita a exclusão bioquímica de feocromocitoma, pelos riscos de hemorragia e de crise hipertensiva associados.<sup>4,16,17</sup>

A angiografia por RMN poderá ser um exame útil para planeamento per-operatório da ressecção cirúrgica.<sup>4</sup>

Como foi referido anteriormente, o tamanho, o fenótipo imagiológico e a eficácia da ressecção inicial (completa, com margens livres de doença – R0) são os factores mais

importantes de prognóstico no que toca ao carcinoma adrenocortical. Para o estadiamento da doença pode-se recorrer à classificação TNM, à qual, de acordo com o estágio em questão, corresponderão diferentes taxas de sobrevida. Poder-se-á utilizar, posteriormente, quer o sistema ENSAT (*European Network for the Study of Adrenal Tumors*) (**Tabela 5**), quer o sistema AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (**Tabela 6**), para o estadiamento final do tumor.<sup>48,49</sup>

<b>Estádio – ENSAT</b>	<b>TNM</b>	<b>Definição</b>
<b>I</b>	T1, N0, M0	Tumor $\leq$ 5 cm.
<b>II</b>	T2, N0, M0	Tumor $\geq$ 5 cm.
<b>III</b>	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0	Envolvimento de nódulos linfáticos e/ou infiltração tumoral para os tecidos adjacentes e/ou trombose da veia cava e/ou da veia renal.
<b>IV</b>	T1-T4, N0-N1, M1	Doença metastática.

**Tabela 5** – Estadiamento tumoral de acordo com o sistema ENSAT. Adaptado de Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porphiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 (Supl 7):vii131-8.

<b>Estádio - AJCC</b>	<b>TNM</b>	<b>Definição</b>
<b>I</b>	T1, N0, M0	Tumor $\leq$ 5 cm.
<b>II</b>	T2, N0, M0	Tumor $\geq$ 5 cm.
<b>III</b>	T1-T2, N1, M0 T3, N0, M0	Envolvimento de nódulos linfáticos e/ou infiltração tumoral da gordura adjacente.
<b>IV</b>	T3, N1, M0 T4, N0-N1, M0 T1-T4, N0-N1, M0	Envolvimento de nódulos linfáticos e/ou infiltração tumoral para os tecidos adjacentes e/ou trombose da veia cava e/ou da veia renal e/ou doença metastática.

**Tabela 6** – Estadiamento tumoral de acordo com o sistema AJCC. Adaptado de American Cancer Society, Inc. Adrenal Cancer Detailed Guide [online publication]. 2013. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/adrenalcorticalcancer/detailedguide/index>

Outros factores de prognóstico incluem a idade do doente, o índice mitótico, o marcador de proliferação Ki67 e o excesso de glucocorticóides.<sup>49</sup>

Se após toda a avaliação clínica, bioquímica e imagiológica, a lesão não aparentar ser doença metastática, deve ser realizada suprarrenalectomia e linfadenectomia por via aberta, com ressecção em bloco da glândula suprarrenal envolvida e das estruturas e

tecidos adjacentes (rim, fígado e veia cava inferior). A probabilidade de recidiva local reduz drasticamente se a cápsula for mantida intacta durante a ressecção.<sup>4,48</sup>

A suprarrenalectomia laparoscópica deve ser reservada para lesões mais pequenas que, inclusivamente, não tenham sido reconhecidas como malignas no período pré-operatório, já que, com esta técnica, existe um maior risco de recidiva local precoce, disseminação peritoneal e no local de aplicação do trocar. Assim, é prudente converter para laparotomia se existir suspeita de carcinoma adrenocortical durante a cirurgia.<sup>4,48</sup>

No caso de doentes que tenham sido sujeitos a uma ressecção completa da sua lesão maligna e que, concomitantemente, tenham um prognóstico reservado, deve ser considerada terapêutica adjuvante com mitotano (análogo do insecticida DDT<sup>54,55</sup>), que permitirá atrasar ou, eventualmente, prevenir a recorrência local;<sup>4,49</sup> devem ser tidos em conta, durante o *follow-up*, todos os possíveis efeitos secundários decorrentes da utilização deste fármaco, devendo ser prescritos ao doente, quando necessários, glucocorticóides, mineralocorticóides, testosterona e levotiroxina.<sup>49,54,55</sup> Para além da depleção hormonal, o mitotano tem outras reacções adversas, nomeadamente gastrintestinais (anorexia, náuseas, vómitos e diarreia) e do sistema nervoso central (letargia, sonolência, depressão e ataxia).<sup>55</sup>

A radioterapia não é utilizada, por norma, como tratamento inicial de doentes com carcinoma adrenocortical, podendo ser apenas utilizada como terapêutica adjuvante, após a cirurgia de ressecção tumoral.<sup>48</sup> Pode, também, ser utilizada de forma paliativa em casos de doença avançada, com presença de metástases ósseas.<sup>55</sup>

O prognóstico de um carcinoma adrenocortical é bastante reservado, já que a maioria se apresenta com uma sobrevida média de aproximadamente 18 meses<sup>15</sup>

(sobrevida aos 5 anos de 15-35%<sup>52</sup>) e uma ausência de resposta à maior parte dos agentes utilizados nos ciclos de quimioterapia.<sup>53</sup>

O *follow-up* deve incluir exames imagiológicos, tais como TC abdominal ou RMN, TC torácica e controlos analíticos de três em três meses, até aos dois anos, altura pela qual se pode aumentar o intervalo de avaliações realizadas, até completar, no mínimo, dez anos de controlo.<sup>49</sup>

#### **4.3.5. DOENÇA METASTÁTICA**

Metástases são causa de massas da suprarrenal em cerca de 50% dos doentes com história prévia de doença maligna,<sup>11,50</sup> devido à sua elevada vascularização.<sup>50</sup> No total, entre 2,1 a 2,5% das massas da suprarrenal, detectadas incidentalmente, são metástases,<sup>4</sup> com origem principalmente em carcinomas do pulmão, rim, cólon, mama, esófago, pâncreas, fígado e estômago,<sup>11</sup> podendo também resultar de melanoma, linfoma,<sup>4,50</sup> leucemia e carcinoma ovárico, embora virtualmente qualquer lesão maligna primária possa metastizar para as suprarrenais, incluindo o carcinoma adrenocortical;<sup>4</sup> normalmente, ou a localização primária é óbvia, ou a disseminação é clinicamente aparente.<sup>15</sup> É extremamente rara a descoberta incidental de uma metástase da suprarrenal sem conhecimento prévio do carcinoma primário.<sup>11</sup>

A estratégia diagnóstica, principalmente para a distinção entre lesão metastática e lesão primária da suprarrenal, deve ser direccionada para a possibilidade de recidiva locorregional e de outros locais de prováveis metástases.

A avaliação clínica de um doente a quem foi descoberta uma massa na suprarrenal, com história oncológica prévia, deve incidir sobre sinais e sintomas gerais, tais como perda de peso, febres inexplicáveis (sem foco infeccioso), astenia e anorexia. Deve também ser inquirido sobre os seus hábitos, nomeadamente se há história de tabagismo, bem como sobre a sua história familiar e se o doente adere de forma adequada aos programas nacionais de rastreio de neoplasias.<sup>4</sup>

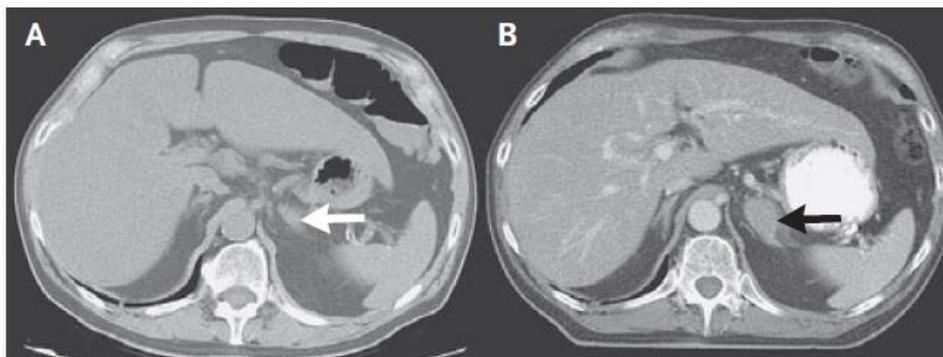
O exame físico incluirá a pesquisa de adenopatias e de sinais que sugiram a presença de qualquer neoplasia, como por exemplo uma massa mamária ou uma lesão cutânea.

Laboratorialmente, devem ser doseados os diversos marcadores tumorais que, embora possam ser algo inespecíficos, podem auxiliar no estudo da disseminação de um tumor primário.

Tipicamente são massas bilaterais, com um tamanho que pode variar entre 0,8 a 20 cm,<sup>4</sup> mas normalmente menores que 3 cm,<sup>11</sup> embora possam ser unilaterais e de menor tamanho;<sup>50</sup> desta forma, e pelas possíveis semelhanças nos exames imagiológicos e prováveis riscos de certas técnicas no decurso da investigação (possibilidade de hemorragia ou crise hipertensiva, potencialmente fatais, com biópsia aspirativa por agulha fina), o feocromocitoma deve ser sempre excluído, através de exames bioquímicos, em todos os doentes.<sup>4,17</sup>

O seu fenótipo imagiológico caracteriza-as como lesões ovais ou irregulares, com contornos mal definidos, heterogéneas, com diversas densidades no seu interior, correspondentes a hemorragias ou áreas quísticas ocasionais. Tem um crescimento variável, podendo este ser lento ou rápido. Na TC aparece com uma densidade superior

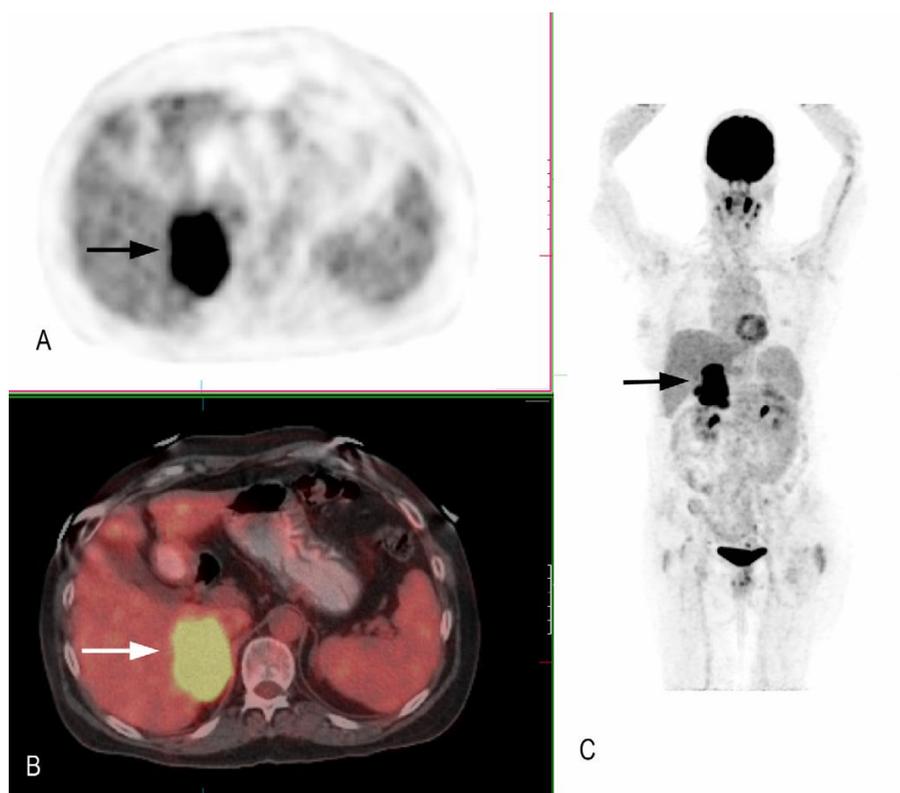
a 10 unidades de Hounsfield (habitualmente superior a 25 UH), vascularizada, com uma atenuação inferior a 50% aos 10 minutos (excreção lenta do contraste) (**Fig. 15**). Na RMN é possível observar uma hipointensidade de sinal, em comparação com o fígado, na ponderação  $T_1$ <sup>15</sup> e hiperintensidade de sinal na  $T_2$ .<sup>11,15</sup>



**Fig. 15** - Presença de uma massa adrenal esquerda, com 1 cm de diâmetro, em doente com antecedentes de CCR (**A**, seta); três meses depois, ocorreu crescimento da massa para 3 cm de diâmetro (**B**, seta). Adaptado de Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007; 356(6):601-10.

Recorre-se à FDG-PET (fluorodeoxiglicose radioactiva marcada com flúor-18) para a identificação de metástases em doentes oncológicos, ou para caracterizar massas cuja caracterização com TC ou RMN foi impossível ou duvidosa<sup>17</sup> (desde que haja história maligna prévia); este exame é sensível a lesões metabolicamente activas, tipicamente malignas, que irão captar mais glicose marcada do que qualquer lesão benigna.<sup>16</sup> Pode-se também utilizar este exame para observação da evolução da doença metastática ou mesmo para reavaliação do estado de tumores malignos ávidos por FDG (como por exemplo carcinoma do pulmão ou da mama), com detecção de doença metastática extra-adrenal (**Fig. 16**). Contudo, não distingue entre crescimento adrenal metastático, carcinoma adrenocortical,<sup>4</sup> feocromocitoma maligno e linfoma.<sup>26</sup> Cerca de 5% das anormalidades detectadas pela PET são resultados falsos-positivos, podendo-se tratar de lesões inflamatórias (sarcoidose, tuberculose), quistos endoteliais, alguns

adenomas, alterações na zona circundante da glândula e hiperplasia cortical – estas lesões vão mimetizar metástases pois estão associadas a uma maior captação de FDG. Hemorragia e necrose podem ser causas de falsos-negativos, assim como metástases de tumores que não são ávidas pela fluorodeoxiglicose, como tumores neuroendócrinos e carcinoma pulmonar do tipo brônquio-alveolar.<sup>26,56</sup>



**Fig. 16** - Avaliação pós-transplante de medula em doente com leucemia mielóide crónica. PET axial (A), PET-TC (B) e reconstrução por projecção de intensidade máxima (C); mostram massa adrenal direita com 6.5 cm por 5.5 cm, com captação de FDG. Adaptado de Wong KK, Arabi M, Bou-Assaly W, Marzola MC, Rubello D, Gross MD. Evaluation of incidentally discovered adrenal masses with PET and PET/CT. *Eur J Radiol.* 2012; 81(3):441-50.

Se mesmo com a utilização de FDG-PET não for possível caracterizar a massa da suprarrenal, pode estar indicada a realização de biópsia aspirativa por agulha fina, ou mesmo a remoção cirúrgica e posterior avaliação histológica.<sup>17</sup>

A biópsia só poderá ser realizada após exclusão bioquímica da presença de feocromocitoma, como já foi referido anteriormente; esta será utilizada, guiada por

ecografia ou TC, para diferenciar entre tecido da própria glândula e tecido extra-adrenal, como metástases ou infecção, servindo, portanto, como exame confirmatório do diagnóstico de metástases. Tem certos riscos associados, tais como hematoma da suprarrenal, dor abdominal, hematúria, pancreatite, pneumotórax, formação de abscesso adrenal e recidiva tumoral no trajecto da agulha da biópsia.<sup>4,11,19</sup>

Em termos de avaliação pré-operatória, deve-se verificar se há insuficiência adrenal, por exames bioquímicos e testes diversos de supressão/estimulação, nas situações em que haja envolvimento bilateral das supra-renais. Nos casos em que existam metástases com tratamento prévio do carcinoma primário, é obrigatório o doseamento de marcadores tumorais específicos e a realização de exames imagiológicos para uma reavaliação global, incluindo TC tóraco-abdomino-pélvica, RMN FDG-PET/TC e cintigrafia óssea, preferencialmente realizados cerca de duas semanas antes da cirurgia electiva. Caso existam sinais de invasão locorregional ou desenvolvimento de doença noutros locais, deve ser cancelada a intervenção cirúrgica.<sup>4</sup>

Embora não exista nenhum benefício clínico comprovado decorrente da realização de suprarrenalectomia,<sup>15</sup> a ressecção pode ser feita com cariz paliativo (tratamento sintomático) e nos casos em que surja hemorragia intratumoral (potencialmente fatal, deve ser controlada imediatamente com quimioterapia ou cirurgia); é preferida a cirurgia aberta nas situações em que a massa tenha um tamanho superior a 5 cm, devido ao risco associado de recorrência local e de disseminação intraperitoneal com as abordagens laparoscópicas.<sup>57</sup>

Desde que a doença primária esteja bem controlada e o doente tenha um bom estado geral, é possível melhorar a sua qualidade de vida com esta intervenção cirúrgica. No entanto, a maioria tem um prognóstico reservado, com uma sobrevivência média igual ou inferior a três meses.<sup>4</sup>

#### **4.3.6. ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO**

A prevalência de aldosteronismo primário associado à detecção incidental de uma massa na suprarrenal é de aproximadamente 1%.<sup>4,5,11</sup> Deve ser sempre levantada a suspeita de adenoma produtor de aldosterona quando na presença simultânea de uma massa da suprarrenal e hipertensão arterial,<sup>5</sup> particularmente se em idade precoce,<sup>1</sup> hipertensão refractária ao tratamento (necessidade de mais de três agentes anti-hipertensores) ou hipocaliémia espontânea sem hipertensão (potássio sérico com valores inferiores a 3.5 mEq/l) ou induzida por diuréticos (valores inferiores a 3.0 mEq/l); no entanto, a maioria dos doentes com aldosteronismo primário não tem hipocaliémia;<sup>1,4,5</sup> portanto, valores normais de potássio não excluem aldosteronismo.<sup>3,5</sup>

Para além do adenoma produtor de aldosterona podem-se ter outras duas causas de aldosteronismo primário (*hiperplasia adrenal primária unilateral e carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona*) que, embora raras, devem ser tidas em conta, salientando a importância de exames complementares de diagnóstico específicos descritos mais adiante, para uma mais correcta avaliação do subtipo de aldosteronismo.<sup>58</sup>

---

A avaliação inicial deve começar pela recolha de uma história clínica detalhada e orientada para sintomas relacionados com a hipertensão e hipocaliémia, tais como palpitações, noção de retenção de líquidos, noctúria, poliúria e contracções musculares espasmódicas dolorosas (*cãibras*). De seguida, deve ser medida a tensão arterial e requisitado um ionograma para determinar os valores séricos de potássio.<sup>18</sup>

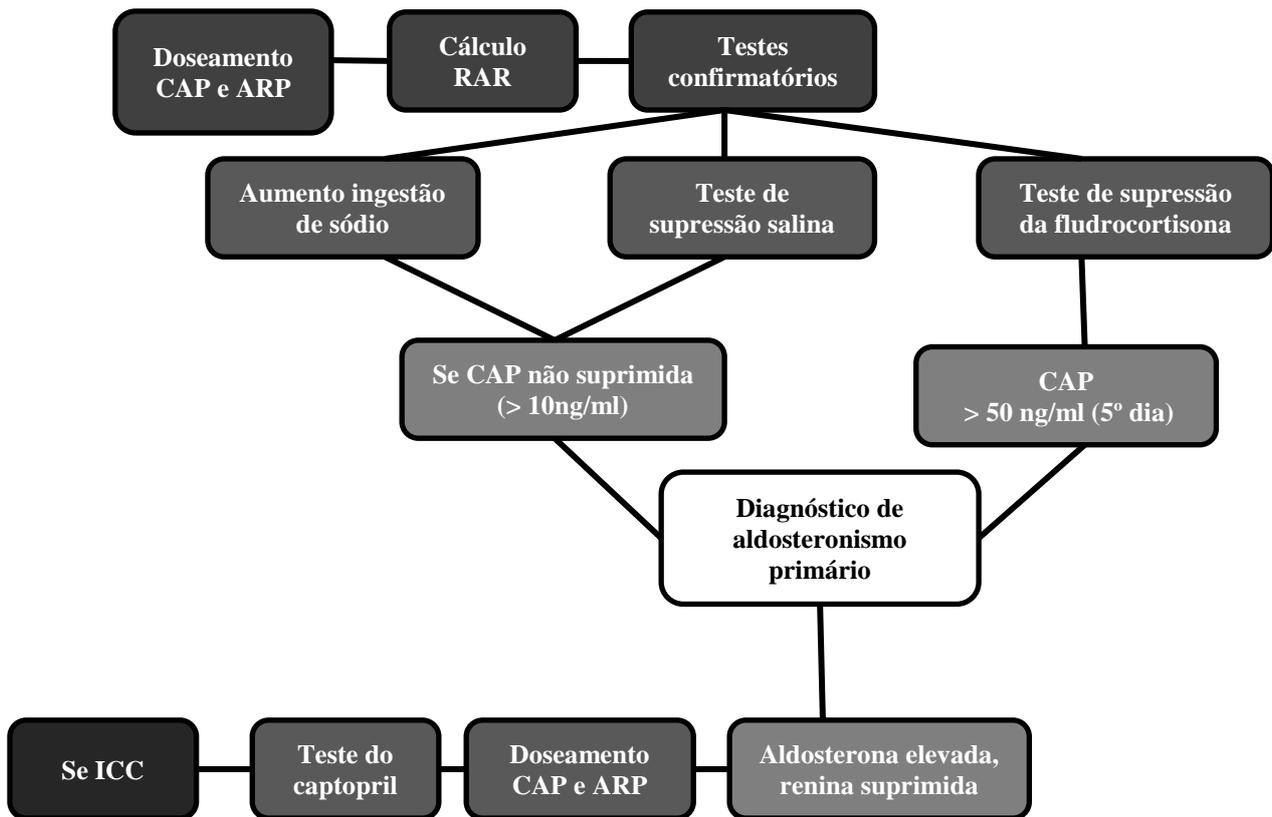
O rastreio laboratorial de aldosteronismo deve ser realizado após correcção dos níveis plasmáticos de potássio com reposição oral e sem restrição salina prévia. Para evitar quer falsos negativos, quer falsos positivos, deve-se parar a toma de diuréticos poupadores de potássio (amilorida) e de antagonistas da aldosterona (espironolactona e eplerenona), pelo menos seis semanas antes do rastreio;<sup>4,7,24</sup> pelo menos quatro semanas antes devem-se cessar os inibidores da enzima de conversão e os antagonistas dos receptores da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos (nifedipina), os  $\beta$ -bloqueantes, os agonistas  $\alpha$ -2 centrais (clonidina), os anti-inflamatórios não esteróides, diuréticos da ansa/espoliadores de potássio (furosemida) e os inibidores da renina (aliscireno).<sup>4,7,19,24</sup> A tensão arterial deverá ser controlada com fármacos sem qualquer interferência nos resultados, tais como bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos (verapamil) e/ou com  $\alpha$ -bloqueantes (doxazosina,<sup>7</sup> prazosina ou terazosina<sup>59</sup>) e/ou vasodilatadores (hidralazina<sup>3</sup>). A variabilidade inerente ao teste de rastreio e ao próprio sujeito também pode ser causa de falsos positivos.<sup>11</sup>

É necessário realizar o doseamento da concentração da aldosterona plasmática (CAP, em ng/dl) e da actividade da renina plasmática (ARP, em ng/ml/h). De seguida, deve-se calcular a razão aldosterona/renina (RAR), valor com maiores sensibilidade e especificidade do que a determinação isolada de CAP ou de ARP.<sup>60</sup> Um valor de CAP

igual ou superior a 20 ng/dl e de RAR igual ou superior a 30 é altamente sugestivo, com sensibilidade e especificidade de 90% e de 91%, respectivamente;<sup>1</sup> quanto maior o valor de RAR, maior a probabilidade de se tratar de um adenoma produtor de aldosterona.<sup>60</sup> A sensibilidade aumentará se a colheita de sangue for realizada cerca de duas horas após uma caminhada e um período curto de repouso, de manhã e na posição ortostática.<sup>1,4</sup>

O diagnóstico de aldosteronismo primário tem de ser confirmado através da supressão da aldosterona com expansão do volume plasmático, ou pelo aumento da ingestão de sal (quer pelo aumento da quantidade de sal na confecção dos alimentos, quer pelo consumo de alimentos ricos em sódio), durante 72 horas, ou pelo teste de supressão salina (infusão de solução salina isotónica a 300-500 ml/h, durante quatro horas). A não supressão da CAP, com valor superior a 10 ng/dl, confirma o diagnóstico de aldosteronismo primário (**Fig. 17**).<sup>4</sup> Pode ser ainda recolhida uma amostra de urina das 24 horas, com medição dos valores de aldosterona, sódio e creatinina; os dois últimos permitem confirmar uma carga adequada de sódio (> 200 mEq de sódio nas 24 horas) e uma boa colheita de urina.

Para além dos dois testes supramencionados, pode-se realizar, em alternativa, o teste de supressão da fludrocortisona, um mineralocorticóide sintético que permitirá, igualmente, uma expansão do volume plasmático através da subida dos níveis de sódio. Deve ser administrada, oralmente, uma dose de 0.1 mg, de seis em seis horas, durante quatro dias;<sup>19,59</sup> caso a CAP seja superior a 50ng/ml no quinto dia, tendo a colheita sido realizada de manhã, após duas horas na posição ortostática,<sup>19</sup> está confirmado o diagnóstico de adenoma produtor de aldosterona (**Fig. 17**).



**Fig. 17** - Avaliação bioquímica simplificada do excesso de produção de aldosterona. **CAP**: concentração de aldosterona plasmática; **ARP**: actividade da renina plasmática; **RAR**: razão aldosterona/renina; **ICC**: insuficiência cardíaca congestiva.

Qualquer um dos três testes descritos acima está contra-indicado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva,<sup>19</sup> devendo ser utilizado nestes o teste do captopril: são recolhidas três amostras de sangue, às 0, 1 e 2 horas, após a toma oral de 25-50 mg de captopril, para a medição da CAP, da ARP e do cortisol, com o doente sentado durante o período de recolha. O diagnóstico será feito se a aldosterona plasmática se mantiver elevada e a renina plasmática se mantiver suprimida<sup>59</sup> (**Fig. 17**); na hipertensão essencial/idiopática, os valores de aldosterona plasmática vão diminuir com a administração do fármaco.<sup>19</sup>

Após a confirmação do diagnóstico, tem de ser feita a distinção entre *adenoma produtor de aldosterona*, *hiperplasia adrenal primária* e *carcinoma adrenal produtor de aldosterona*, pois cada situação clínica terá um tratamento específico. Os doentes com adenoma são, habitualmente, mais novos (idade inferior a 40 anos), apresentando valores de hipertensão e de hipocaliémia mais graves, com valores mais elevados de aldosterona plasmática, do que os que são diagnosticados com hiperplasia.<sup>1</sup>

A TC das supra-renais permitirá, numa primeira abordagem, a exclusão de grandes massas que poderão representar um carcinoma adrenocortical,<sup>59</sup> enquanto o cateterismo bilateral das veias adrenais permitirá distinguir entre doença uni e bilateral.<sup>61</sup>

Os adenomas produtores de aldosterona apresentar-se-ão como pequenos nódulos hipodensos (normalmente com um diâmetro inferior a 2 cm) na TC (**Fig. 18**); as glândulas hiperplásicas podem ser normais neste exame ou apenas apresentar algumas alterações nodulares; os carcinomas produtores de aldosterona têm sempre mais de 4 cm de diâmetro, com fenótipo suspeito nos resultados imagiológicos (como por exemplo margens irregulares).<sup>4</sup> Contudo, a TC tem diversas limitações, com a possibilidade de interpretações incorrectas<sup>59</sup> se o radiologista se basear apenas nos resultados deste exame. Assim, a conjugação dos resultados dos dois métodos imagiológicos, TC [aparência normal das glândulas, macroadenoma unilateral (> 1cm), espessamento unilateral, microadenomas unilaterais ( $\leq$  1 cm), macro ou microadenomas bilaterais (ou uma combinação de ambos)] e cateterismo bilateral,<sup>59</sup> permitirá um melhor diagnóstico do subtipo de aldosteronismo presente num doente e uma melhor e mais ponderada decisão no que toca ao tratamento.

A colheita selectiva da aldosterona e de cortisol das veias adrenais, por cateterismo bilateral adrenal (através da colocação de cateteres venosos introduzidos pelas duas veias femorais<sup>61</sup>), das veias femorais e da veia cava inferior infra-renal,<sup>62</sup> permitirá saber os valores de cada uma das hormonas produzidas, possibilitando o cálculo da razão de lateralização, por forma a quantificar se o excesso de produção da aldosterona é uni ou bilateral. A razão de lateralização (RL) é calculada recorrendo aos valores da razão entre a aldosterona e o cortisol para a suprarrenal ipsilateral [SI = (Aldosterona<sub>veia adrenal dominante</sub>/Cortisol<sub>veia adrenal dominante</sub>) / (Aldosterona<sub>veia periférica</sub>/Cortisol<sub>veia periférica</sub>)], para a contra-lateral [SC = (Aldosterona<sub>veia adrenal não dominante</sub>/Cortisol<sub>veia adrenal não dominante</sub>) / (Aldosterona<sub>veia periférica</sub>/Cortisol<sub>veia periférica</sub>)] e, posteriormente, a razão de lateralização através do cálculo SI / SC. A produção unilateral é definida por SI superior a 1.4, SC inferior a 1 e RL superior a 3.<sup>62</sup> Esta colheita pode ser feita com ou sem estimulação prévia com ACTH.<sup>61,62</sup> O sucesso desta técnica depende do técnico que a realiza.<sup>59</sup>

Quando se trata de uma origem bilateral por hiperplasia da suprarrenal, ou se o doente tem uma idade muito avançada, demasiadas co-morbilidades, com risco cirúrgico elevado ou, ainda, se é o próprio doente a recusar cirurgia, é aconselhado fazer tratamento médico com espironolactona ou eplerenona como alternativa.<sup>4,59</sup> Podem ser utilizados outros agentes, como o amiloride que, por ser poupador de potássio, actuará na hipocaliémia, para além de actuar na hipertensão, mesmo sendo menos eficaz que a espironolactona.<sup>59</sup> Inibidores da sintetase da aldosterona poderão vir a ser utilizados no futuro.

Caso a fonte do excesso de aldosterona seja inequivocamente unilateral, deve ser feita suprarrenalectomia unilateral por via laparoscópica. A hipocaliémia ficará curada

em 100% dos casos e mais de 90% dos doentes evidenciarão uma melhoria significativa na sua hipertensão, comprovada pela diminuição no número e na dose da medicação anti-hipertensiva realizada previamente à cirurgia; entre 30 a 60% dos doentes poderão deixar de tomar qualquer tipo de medicação.<sup>4</sup>

A preparação cirúrgica inclui um antagonista dos receptores de mineralocorticóides, bem como terapêutica anti-hipertensiva adequada; a falta de controlo quer da hipertensão quer da hipocaliémia pode condicionar um atraso na data da cirurgia.<sup>4</sup> Durante a operação a descontinuação dos  $\beta$ -bloqueantes não deve ser realizada de forma abrupta e, no caso de doentes com doença cardíaca isquémica, devem mantê-los como terapêutica.

Os níveis de aldosterona plasmática e da actividade da renina devem ser medidos no pós-operatório, como marcadores precoces de resposta bioquímica; deve ser descontinuada a suplementação de potássio (após normalização dos seus valores) e reavaliar a dosagem (ou até mesmo a necessidade) da medicação anti-hipertensiva. Deve-se ter em atenção que valores normais de tensão arterial podem só ser atingidos semanas a meses após a cirurgia. A dieta deve ser rica em sódio para evitar a hipercaliémia que pode advir do hipoaldosteronismo resultante da supressão crónica da suprarrenal contralateral. Em raras circunstâncias pode ser necessária terapêutica temporária com fludrocortisona.<sup>59</sup>

O tratamento é essencial para doentes com aldosteronismo, já que os níveis de aldosterona têm efeitos cardiovasculares deletérios, mesmo com controlo adequado da hipertensão e da hipocaliémia, podendo provocar alterações estruturais como fibrose do miocárdio, hipertrofia ventricular esquerda e anormalidades vasculares, bem como

aumento da mortalidade por insuficiência cardíaca congestiva, da probabilidade de eventos isquémicos e de defeitos na coagulação.<sup>4,5,11,58</sup>

#### ***4.3.7. SECREÇÃO DE HORMONAS SEXUAIS***

Adenomas da suprarrenal com secreção isolada de androgénios são raros (apenas cerca de 50 casos descritos na literatura<sup>6</sup>), mas os níveis circulantes de androgénios ou de qualquer um dos seus precursores podem estar elevados em doentes com carcinoma adrenocortical. Normalmente, os doentes terão sintomas relacionados com a hipersecreção hormonal, pelo que o doseamento das hormonas sexuais é desnecessário, estando apenas indicado o diagnóstico clínico. No caso de mulheres com uma massa na suprarrenal e com achados físicos sugestivos de excesso de produção de androgénios (hirsutismo, clitoromegália, atrofia mamária, amenorreia, acne<sup>6</sup>) deve ser realizado doseamento da testosterona total e dos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA).<sup>47</sup> Nos homens a hiperprodução hormonal é restrita à infância, revelando-se como puberdade precoce e aceleração da idade óssea.<sup>6</sup>

Estes adenomas variam em tamanho e devem ser tratados cirurgicamente. No período pós-operatório ocorre, invariavelmente, melhoria das alterações clínicas prévias.<sup>6</sup>

## **5. CONCLUSÃO**

O aumento constante da utilização de métodos imagiológicos vai levar, invariavelmente, a um aumento do diagnóstico incidental de massas da suprarrenal; assim, o desafio para os profissionais de saúde, actualmente e no futuro, passa por uma investigação crítica e cuidada das mesmas, para evitar consequências nefastas para a saúde do doente, quer por complicações decorrentes da patologia si, de atraso ou de erro no diagnóstico, quer possíveis efeitos secundários associados aos métodos utilizados (como por exemplo a exposição corporal a radiação ionizante). Deve-se tentar minimizar ao máximo a necessidade de exames complementares de diagnóstico complexos, potencialmente dolorosos ou incómodos para o doente e, muitas vezes, de custo elevado, nem sempre com uma relação custo/benefício favorável.

Após a análise do fenótipo imagiológico, a entrevista clínica e o exame físico devem ser direccionados no sentido da investigação dos sinais e sintomas específicos da patologia mais provável em cada doente para que, numa primeira fase, se possa afirmar ou excluir com algum grau de certeza essa mesma patologia, e, posteriormente, se possa orientar a avaliação bioquímica para finalmente se chegar ao diagnóstico definitivo e, a partir daí, avançar para a terapêutica mais adequada à situação.

Deve ser incentivado o desenvolvimento de estudos a longo prazo de avaliação da eficácia, quer dos métodos diagnósticos quer das terapêuticas aplicadas, para que se possa maximizar a estratégia diagnóstica e posterior tratamento no que toca a massas da suprarrenal detectadas incidentalmente, bem como melhorar o actual planeamento da

vigilância/*follow-up*, dado ainda não existir um consenso sobre a periodicidade da reavaliação imagiológica e do controlo analítico.

A análise cuidada dos resultados permitirá pequenas reformulações nas *guidelines* actuais, permitindo uma melhoria dos cuidados de saúde, menor sofrimento e incómodo para o doente e, por fim, uma relação custo/benefício mais vantajosa do ponto de vista socioeconómico.

## **REFERÊNCIAS**

1. Bittner IV JG, Brunt LM. Evaluation and management of adrenal incidentaloma. *J Surg Oncol.* 2012; 106(5):557-64.
2. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Manoharan M, Narayanan G, Kava BR. Current concepts in the management of adrenal incidentalomas. *Urol Ann.* 2012; 4(3):137-44.
3. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):2004-2015.
4. 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. *Endocr Pract.* 2009; 15(5):450-3.
5. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(2):233-43.
6. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.
7. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2001; 164(6):851-70.
8. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146(1):61-6.

9. Subramaniam R. Pheochromocytoma – Current concepts in diagnosis and management. *Trends in Anaest and Critic Care*. 2011; 1(2011):104-110.
10. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(4):273-85.
11. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007; 356(6):601-10.
12. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(1):69-82.
13. Caiafa RO, Izquierdo RS, Villalba LB, Cerqueda MC, Molina CN. Diagnosis and management of adrenal incidentaloma. *Radiología*. 2011; 53(6):516-30.
14. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics*. 2001; 21(4):995-1012.
15. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004; 25(2):309-40.
16. U.S. Department of Health & Human Services. ACR Appropriateness Criteria® incidentally discovered adrenal mass [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2009. 8p. Available from: <http://guideline.gov/content.aspx?id=37940>.
17. Willatt JM, Francis IR. Radiologic evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *Am Fam Physician*. 2010; 81(11):1361-6.
18. Marcelino J, Dias J, Martins F, Lopes T. Incidentaloma da glândula supra-renal – Avaliação e atitude terapêutica. *Acta Urol Port*. 2000; 17(4):35-40.
19. The Endocrine Source. Adrenal Disease and Function: Chapter 20 – Adrenal incidentalomas [document on the Internet]. MDText.com, Inc.: 2000-2013

- [updated 2010 October 10]. Available from:  
<http://www.endotext.org/adrenal/adrenal20/adrenalframe20.htm>
20. Al-Otaibi KM. Laparoscopic adrenalectomy: 10 years experience. *Urol Ann.* 2012; 4(2):97-7.
  21. Costa L, Gomes AT. Feocromocitoma. *ArquiMed.* 2008; 22(6):177-87.
  22. Germain A, Klein M, Brunaud L. Surgical management of adrenal tumors. *J Visc Surg.* 2011; 148(4):e250-61.
  23. Zacharias M, Haese A, Jurczok A, Stolzenburg JU, Fornara P. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome. *Eur Urol.* 2006; 49(3):448-59.
  24. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5(4):241-7.
  25. Jaiswal P, Saida NK, Sen A. Adrenal myelolipoma-a management dilemma. *Indian J Surg Oncol.* 2012; 3(1):33-5.
  26. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(6):1450-60.
  27. Da Silva EC, Viamontez F, Silva VS, Andrade A, Júlio Neto G, Gomes Cde P, et al. Hemorrhagic adrenal cyst. *Einstein (São Paulo).* 2012; 10(1):96-9.
  28. Kanthan R, Senger JL, Kanthan S. Three uncommon adrenal incidentalomas: a 13-year surgical pathology review. *World J Surg Oncol.* 2012; 10:64.
  29. Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, Otsuki M, Tabuchi Y, Fujita Y, et al. Large adrenal ganglioneuroma. *Intern Med.* 2012; 51(17):2365-70.
  30. Tarantino RM, Lacerda AM, Cunha Neto SH, Violante AH, Vaisman M. Adrenal ganglioneuroma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56(4):270-4.

31. Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinçi B, Demir T, Kebapçılar L, et al. Increased risk of unfavorable metabolic outcome during short-term follow-up in subjects with nonfunctioning adrenal adenomas. *Med Princ Pract.* 2012; 21(5):429-34.
32. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(4):1440-8.
33. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5):2237-41.
34. Alves M, Neves C, Medina JL. Signóstico laboratorial de síndrome de Cushing. *Acta Med Port.* 2010; 23:063-076.
35. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1526-40.
36. Romanhou DJ, Salgado LR. Estados de Pseudo-Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(8):1303-1313.
37. Valassi E, Swearingen B, Lee H, Nachtigall LB, Donoho DA, Klibanski A, et al. Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(12):4851-9.
38. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(1):91-9.

39. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2006; 24(12):2331-9.
40. TOP – Toward Optimized Practice. Laboratory Endocrine Testing Guidelines: Pheochromocytoma [document on the Internet]. Canada: Alberta Medical Association; 2011. Available from: [http://www.topalbertadoctors.org/cpgs.php?sid=13&cpg\\_cats=48](http://www.topalbertadoctors.org/cpgs.php?sid=13&cpg_cats=48)
41. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(2):553-8.
42. Pacak K. Pheochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocr Regul*. 2011; 45(2):65-90.
43. Bisschop PH, Corssmit EP, Baas SJ, Serlie MJ, Endert E, Wiersinga WM, et al. Evaluation of Endocrine Tests. C: glucagon and clonidine test in pheochromocytoma. *Neth J Med*. 2009; 67(3):91-5.
44. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003; 24(4):539-53.
45. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist*. 2008; 13(7):779-93.
46. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11):4069-79.
47. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73(6):561-8.

48. American Cancer Society, Inc. Adrenal Cancer Detailed Guide [online publication]. 2013. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/adrenalcorticalcancer/detailedguide/index>
49. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 (Suppl 7):vii131-8.
50. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas -- a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(3):585-98.
51. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Mikhailidis DP. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Hormones (Athens)*. 2009; 8(3):163-84.
52. Beuschlein F. Adrenal incidentalomas: presentation and clinical work-up. *Horm Res*. 2007; 68(Suppl 5):191-4.
53. Barzon L, Zucchetta P, Boscaro M, Marzola MC, Bui F, Fallo F. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145(6):743-8.
54. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, Zaggia B, Aroasio E, Porpiglia F, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15(4):1043-53.
55. Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C, Bucci B, Toscano V. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J Oncol*. 2012; 2012:408131.
56. Wong KK, Arabi M, Bou-Assaly W, Marzola MC, Rubello D, Gross MD. Evaluation of incidentally discovered adrenal masses with PET and PET/CT. *Eur J Radiol*. 2012; 81(3):441-50.

57. Singh N, Madan K, Aggarwal AN, Das A. Symptomatic large bilateral adrenal metastases at presentation in small-cell lung cancer : a case report and review of the literature. *J Thorac Dis.* 2011 Sep 20. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.09.05.
58. Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2003; 144(6):2208-13.
59. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9):3266-81.
60. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; 8(12):887-93.
61. Mathur A, Kemp CD, Dutta U, Baid S, Ayala A, Chang RE, et al. Consequences of adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism and predictors of unilateral adrenal disease. *J Am Coll Surg.* 2010; 211(3):384-90.
62. Sigurjonsdottir HA, Gronowitz M, Andersson O, Eggertsen R, Herlitz H, Sakinis A, et al. Unilateral adrenal hyperplasia is a usual cause of primary hyperaldosteronism. Results from a Swedish screening study. *BMC Endocr Disord.* 2012; 12(1):17.