

**MARCELO JOSÉ SETTE**

**Diagnóstico e tratamento das massas adrenais  
cl clinicamente silenciosas: revisão de literatura**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Lísias Nogueira Castilho

**SÃO PAULO**

**2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sette, Marcelo José

**Diagnóstico e tratamento das massas adrenais clinicamente silenciosas :  
revisão de literatura** / Marcelo José Sette. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Urologia.

Orientador: Lísias Nogueira Castilho.

Descritores: 1.GLÂNDULAS SUPRA-RENAIS/diagnóstico 2.GLÂNDULAS  
SUPRA-RENAIS/neoplasias 3.ADRENALECTOMIA/métodos

USP/FM/SBD-226/05

*“Por isso lhes digo: peçam, e será dado;  
busquem, e encontrarão; batam, e a porta  
lhes será aberta.”*

Lucas 11.9,10

Dedico este trabalho a:

Meu pai (in memoriam), que foi um grande incentivador,  
a grande força encontrada para seguir os objetivos traçados  
e que não pôde ver esta obra concluída.

Minha mãe que nunca duvidou da minha capacidade  
e sempre me dedicou carinho e amor.

Minha esposa Márcia que sempre me apoiou com sua alegria  
e seu amor incondicional e verdadeiro.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, antes de tudo, que me deu forças para chegar ao término desta jornada.

Ao Prof. Dr. Sami Arap, titular da Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e pelo incentivo pessoal, que têm sido de inestimável valia à minha formação em Urologia.

Ao Prof. Dr. Antonio Marmo Lucon, titular interino da Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas valiosas contribuições à Urologia e sinceridade.

Ao Prof. Dr. Lísias Nogueira Castilho pela paciência, incentivo, sensibilidade e objetividade, meu orientador e amigo, pela extraordinária oportunidade a mim concedida para a realização deste trabalho, conferindo orientação e apoio constantes, o sentimento de gratidão será perpetuado ao longo da minha carreira.

Ao Professor Amílcar Martins Giron, Dr. José Luis Chambô e Fábio Baracat, pelas sugestões de grande valia durante a aula de qualificação deste trabalho.

Aos Drs. Roberto Gomes Junqueira, Odival Timm Jr. e Ernesto Reggio pelo espírito de companheirismo e pela ajuda inestimável durante a elaboração deste trabalho e amizade de todas os dias. Sem a alegria diária no ambiente de trabalho não seria possível alcançar este objetivo.

Ao Prof. Dr. Donard Bendhack, pela orientação e pelo apoio inestimáveis durante a residência médica, formatando as bases de minha formação urológica.

Ao Prof.Dr. Anuar Ibraim Mitre e Mirandolino Mariano pelo incentivo para realizar este trabalho.

Ao Dr. Octávio Clarck pelo auxílio técnico na realização desta revisão.

Aos colegas Gerson Luis Costa e Júlio César Batistella que contribuíram com seu apoio de conhecimentos e amizade.

Aos amigos Marcelo e Andréa Bertoli, Roberto e Susana Palhares pela compreensão do tempo de ausência para realização deste trabalho.

Aos funcionários da Uroclínica de Joinville que são amigos e colegas fiéis.

Ao meu irmão e familiares pelo estímulo constante.

À Sra. Maria Helena Vargas, pelo profissionalismo, empenho e carinho na diagramação deste trabalho.

À Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva, pela assistência, profissionalismo e apoio constantes aos pós-graduandos.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação  
*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVO.....	05
3	MÉTODOS.....	07
3.1	Pesquisa da literatura.....	08
3.2	Crêterios de inclusão.....	09
4	RESULTADOS .....	10
5	DISCUSSÃO.....	13
5.1	Prevalência .....	14
5.2	Patologias no “incidentaloma” .....	20
5.2.1	Massas adrenocorticais benignas .....	20
5.2.2	Feocromocitoma.....	21
5.2.3	Carcinoma adrenocortical.....	22
5.2.4	Metástases .....	23
5.2.5	Outras lesões .....	24
5.3	Diagnóstico .....	25
5.3.1	Avalia�o endócrina .....	25
5.3.1.1	Massas secretoras de cortisol.....	26
5.3.1.2	Massas secretoras de mineralocorticóides .....	31
5.3.1.3	Massas secretoras de catecolaminas .....	32
5.3.1.4	Massas secretoras de hormônio sexual.....	33
5.3.2	Estudo de Imagem .....	34
5.3.2.1	Tomografia computadorizada .....	34
5.3.2.2	Ressonância magnética.....	39
5.3.2.3	Ultra-som .....	41
5.3.2.4	Cintilografia.....	42
5.3.2.5	Tomografia com emissão de p�sitr�ns (PET) .....	43
5.3.3	Marcadores moleculares .....	44
5.3.4	Biópsia por agulha.....	44
5.3.4.1	Aspira�o por agulha fina (FNA).....	45
5.3.4.2	Biópsia com agulha para histologia .....	46
5.4	Tratamento.....	46
5.4.1	Procedimentos cirúrgicos .....	46
5.4.2	Cirurgia ou tratamento clínico.....	49
5.5	Seguimento do paciente.....	53
5.6	Fluxograma .....	53
6	CONCLUSÕES.....	55
7	REFERÊNCIAS .....	60



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Adrenalectomia anterior aberta
ACTH	Hormônios adrenocorticotróficos
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DHEAS	Sulfato de deidroepiandrosterona
FDG	18F-2-fluoro-d-deoxiglucose
FNA	Aspiração por agulha fina
HU	Unidades Hounsfield
I-NP59	131I-6-[beta]-iodometil-norcolesterol
MEN	Neoplasia endócrina múltipla
MIBG	Meta-iodobenzilguanidina
MMP	Metaloprotease
NF1	Neurofibromatose tipo 1
NIH	Instituto Nacional de Saúde
PA	Procedimento aberto posterior
PET	Tomografia com emissão de pósitrons
RLA	Adrenalectomia laparoscópica retroperitoneal
RM	Ressonância Magnética
SAGH	Síndrome de Cushing sub-clínica
TC	Tomografia Computadorizada
TLA	Adrenalectomia transperitoneal laparoscópica
US	Ultra-som
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VHL	Von Hippel-Lindau

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Artigos constantes das Referências e sua classificação por nível de evidência.....	12
Quadro 2 - Achados clínico-radiológicos de “incidentalomas” adrenais .....	16
Quadro 3 - Achados clínico-radiológicos e características das doenças clinicamente silenciosas da adrenal, com base na revisão de literatura de 1982 a 2004.....	18
Quadro 4 - Co-morbidades em pacientes com SAGH.....	26
Quadro 5 - Anormalidades bioquímicas em pacientes com SAGH .....	29
Quadro 6 - Achados radiológicos de “incidentaloma” de adrenal em séries de TC .....	34
Quadro 7 - Fenótipo da imagem.....	38
Quadro 8 - Tumores não-funcionantes entre 4 e 6cm .....	49

## RESUMO

Sette MJ. *Diagnóstico e tratamento das massas adrenais clinicamente silenciosas*. [dissertação]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 98p.

**Introdução:** Massas adrenais clinicamente silenciosas, diagnosticadas ao acaso durante exame de imagem realizado para outras condições clínicas (“incidentaloma”) têm sido cada vez mais encontradas devido ao constante progresso dos métodos de imagem. São inúmeras as causas, diagnósticos e tratamentos destas massas, levando o médico, ao se deparar com esse tipo de lesão, à obrigatoriedade de definir se a massa é hormonalmente ativa e se há risco de a lesão ser maligna. Entretanto, os métodos para esclarecimento dessas questões ainda não estão bem definidos. **Objetivo:** Avaliar as melhores formas de diagnóstico, tratamento e seguimento da lesão incidental de adrenal. **Métodos:** Foi realizada revisão das principais fontes científicas disponíveis até outubro de 2004, analisando seu grau de evidência. **Resultados:** Foram encontrados dois trabalhos de revisão sistemática que selecionaram e estudaram artigos até setembro de 2003, e então adicionados no estudo mais 43 artigos provenientes de revisão bibliográfica sistemática até outubro de 2004; **Conclusões:** Em geral os “incidentalomas” são não-funcionantes, mas a avaliação endócrina demonstrou que não é raro o achado de hiperfunção hormonal sub-clínica, reforçando a necessidade de dosagem de certas substâncias, como metanefrinas, realização do teste de supressão de dexametasona em baixas dosagens e mensuração da relação da aldosterona plasmática/atividade plasmática da renina. “Incidentalomas” não-funcionantes menores de 4cm devem ser observados; entre 4 e 6cm devem ser analisados por suas características de imagem; maiores de 6cm deve ser indicada a adrenalectomia. “Incidentalomas” funcionantes devem ser submetidos à adrenalectomia. Massas adrenais não operadas devem ser acompanhadas por dois anos, por meio de exames de imagem e de função.

## SUMMARY

Sette MJ. *Diagnostic and therapeutic approach in adrenal masses clinically silent: review of the literature*. [dissertation]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 98p.

**Introduction:** Clinically silent adrenal masses, incidentally diagnosed during imaging methods performed for other clinical conditions (“incidentalomas”) have been more frequently detected due to the constant improvement in imaging methods. There are several causes, diagnoses and treatments for these masses. Thus, whenever a physician comes across such lesion, it is necessary to define whether this mass is hormonally active and whether there is a risk of being malignant. Nevertheless, the methods for clarifying these issues have yet to be defined. **Objective:** To evaluate the best diagnosis, treatment and follow up of the incidental adrenal lesion. **Methods:** The main scientific literature available until October 2004 was reviewed, taking evidence into account. **Results:** Two studies which selected and reviewed articles until September 2003 were found. Forty-three other studies included in a systematic review until October 2004 were added to this study. **Conclusions:** In general, “incidentalomas” are non-functioning, but endocrinological evaluation has shown that subclinical hormonal hyperfunction is not unusual, thus stressing the need for measuring substances such as with metanephrine assay, dexamethasone suppression test in low dosage and establishing the upright plasma aldosterone/plasma renin activity ratio. Non-functioning “incidentalomas” smaller than 4 cm should be followed carefully; those between 4 and 6 cm should be analyzed for its imaging characteristics; for those greater than 6 cm adrenalectomy is indicated. Functioning “incidentalomas” must undergo adrenalectomy. Non-operated adrenal masses must be followed for two years through imaging and function testing.

## ***1. INTRODUÇÃO***

As adrenais são glândulas endócrinas de grande importância para a homeostase do organismo. Sua influência é observada na regulação do metabolismo corporal, balanço hidro-salino e também resposta ao estresse<sup>1</sup>.

A glândula adrenal divide-se anatomicamente em cortical e medular. A cortical é responsável pela produção de glicocorticóides, mineralocorticóides e hormônios sexuais. A medular é responsável pela produção de catecolaminas<sup>1</sup>.

A adrenal pode ser sítio de lesões expansivas descobertas incidentalmente por meio de exames diversos de imagem abdominal. Uma vez identificadas, tais lesões necessitam de uma investigação quanto à sua atividade funcional e características morfológicas<sup>2</sup>.

Em fevereiro de 2002, o Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos realizou um consenso sobre “incidentaloma” de adrenal, reunindo as especialidades envolvidas diretamente no assunto, como cirurgiões, endocrinologistas, patologistas, radiologistas, oncologistas, epidemiologistas, bioestatísticos e outros profissionais da saúde da América do Norte, Europa e Ásia. Nesta ocasião, o termo “incidentaloma” de adrenal foi definido como massa adrenal clinicamente silenciosa descoberta durante exame de imagem diagnóstico ou tratamento de outras condições clínicas

não relacionadas a suspeita de doença adrenal. Esta definição exclui pacientes submetidos a procedimentos de imagem de estadiamento ou pesquisa de câncer<sup>3,4</sup>.

Os “incidentalomas” foram descritas inicialmente há mais de vinte anos<sup>5,6</sup>. Entretanto, seu impacto em Saúde Pública tornou-se maior, ganhando mais atenção, nos últimos anos, devido à evolução dos métodos diagnósticos<sup>7</sup>. Segundo Bornstein *et al.*<sup>2</sup>, a prevalência aproxima-se de 3% em pessoas entre 40 e 50 anos, podendo chegar a 10% nas pessoas com mais de 60 anos de idade.

Em estudos realizados a partir de autópsias, a prevalência de massas adrenais não diagnosticadas previamente variou de 1,4 a 8,7%, dependendo da população estudada<sup>8-13</sup>.

A literatura demonstra que os motivos mais comuns de solicitação de exame de imagem com conseqüente achado de “incidentaloma” de adrenal são: avaliação de dor abdominal (29%), rotina (*check-up*) de acompanhamento de paciente assintomático (21%), hepatocolecistopatia (12%), seguimento após cirurgia abdominal (11%), dor lombar (7%) e nefropatia (5%)<sup>14</sup>.

O diagnóstico etiológico tem sido a grande dificuldade para o manejo destas massas adrenais. Para tanto, observa-se um número elevado de estudos tentando definir a etiologia de forma mais simples e precisa<sup>15</sup>.

A maioria destas massas adrenais têm sido diagnosticadas como lesões benignas e endocrinologicamente inativas (não-funcionantes). Porém as avaliações metabólicas vêm demonstrando um aumento nas massas

descobertas com algum grau de atividade endócrina e possíveis prejuízos, em longo prazo, à saúde do paciente. Como exemplos, podem ser citados: *diabetes mellitus*, osteoporose e hipercortisolismo<sup>2,15,16</sup>. O verdadeiro impacto clínico dos "incidentalomas" não depende somente do diagnóstico das alterações endócrinas e suas manifestações clínicas (como diminuição da densidade óssea ou insensibilidade à insulina periférica), mas também da demonstração de quais destas anormalidades realmente terão algum significado clínico no futuro do paciente<sup>2</sup>.

Testes endócrinos e exames radiológicos têm sido descritos em forma de algoritmo para avaliar massas adrenais, diferenciando hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, síndrome de Cushing, entre outros<sup>15,17</sup>. São úteis também na diferenciação entre lesões benignas e malignas<sup>18,19</sup>. A evolução dos aparelhos de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ultra-som (US), técnicas de cintilografia e cateterização vascular seletiva tem permitido um diagnóstico cada vez mais preciso<sup>20</sup>.

O tratamento cirúrgico destas massas também sofreu uma mudança nos últimos anos com o advento da cirurgia minimamente invasiva, tornando a adrenalectomia laparoscópica uma alternativa no arsenal terapêutico<sup>21</sup>.

Os "incidentalomas" de adrenal vêm ganhando importância em razão do aumento no diagnóstico incidental promovido pelo uso crescente, até abusivo, de exames de imagem abdominal. Importa, por isso definir com clareza os melhores critérios de diagnóstico e tratamento dos "incidentalomas"<sup>2</sup>.



## **2. OBJETIVOS**

- a) Avaliar os métodos de diagnóstico (TC, RM, US, cintilografia, testes bioquímicos, biópsia) usados para diferenciar as massas adrenais.
- b) Avaliar as formas de tratamento.
- c) Definir o acompanhamento médico necessário para pacientes com “incidentaloma” de adrenal.

### **3. MÉTODOS**

O estudo compreendeu a revisão da literatura sobre massas adrenais clinicamente silenciosas para definir as melhores evidências científicas sobre o tema.

### **3.1 Pesquisa da literatura**

Realizada pesquisa com os seguintes termos de busca: “clinically incidental and adrenal”, “adrenal mass and incidental”, “incidentaloma”, “adrenal mass”, “incidental adrenal mass”, “adrenal tumor and incidental”, “adrenal nonfuncional or adrenal incidentaloma”, “adrenal tumor” e “adrenal neoplasm”. A pesquisa abrangeu todos os campos de registro.

Pesquisadas as seguintes fontes: PreMedline, Medline, Embase, Biblioteca Cochrane (Central) e Lilacs. Publicados e à disposição da literatura mundial de 1966 até outubro de 2004.

### **3.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídos artigos com mais de dez pacientes portadores de massas adrenais clinicamente silenciosas, de qualquer idade, que apresentavam texto completo ou resumos escritos em português, inglês ou espanhol.

Foram excluídos, em sua maioria, os relatos de casos, os estudos sem uma clara exposição dos métodos utilizados para realização do trabalho, os trabalhos com casos não relacionados à glândula adrenal ou doenças pseudo-adrenais (exemplo: massa pancreática mimetizando “incidentaloma” de adrenal).

## ***4. RESULTADOS***

Este estudo baseou-se, parcialmente, na revisão efetuada pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos que, em fevereiro de 2002, realizou um consenso sobre o tema. Neste estudo, os pesquisadores avaliaram 5427 citações, sendo que 602 artigos foram selecionados<sup>22</sup>. Nova atualização foi realizada, pelo mesmo grupo, até setembro de 2003, incluindo mais 97 artigos<sup>20</sup>.

Nosso estudo compreendeu a literatura publicada entre 1966 e dezembro de 2004, mas deu preferência ao período de setembro de 2003 em diante, período este posterior ao do trabalho do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos. Foram avaliados 1014 artigos deste período, sendo selecionados 67, segundo os critérios estabelecidos no método.

Os artigos foram classificados conforme o nível de evidência e grau de recomendação descrito em Sasse, AD - Graus de recomendação e níveis de evidência. In: Consenso Brasileiro de Infecção do Trato Urinário da Sociedade Brasileira de Urologia. Ago/Set, 2002. Campinas-SP<sup>23</sup> (Quadro 1).

**Quadro 1 - Artigos constantes das Referências e sua classificação por nível de evidência**

<b>Tipo</b>	<b>N</b>	<b>Nível de evidência</b>	<b>Grau de recomendação</b>
<b>Revisão sistemática</b>	2	II	A
<b>Prospectivo randomizado</b>	1	II	A
<b>Prospectivo não randomizado</b>	50	III	B
<b>Retrospectivo não randomizado</b>	194	IV	C
<b>Relato de caso/Opiniões de experts</b>	5	V	C/D
<b>Total</b>	252		



## ***5. DISCUSSÃO***

### 5.1 Prevalência

A prevalência de massas adrenais, não diagnosticadas em vida, em estudos de autópsia, varia de 1,4% a 2,9%<sup>8-13</sup>. Hedeland *et al.*<sup>11</sup> encontraram massas adrenais maiores do que 2mm em 8,7% de todas autópsias realizadas em pacientes portadores de hipertensão e diabetes, sendo 42% em homens e 58% em mulheres, maior freqüência do lado direito (59%), com massas bilaterais em 10% dos casos<sup>24</sup>.

Masumori *et al.*<sup>25</sup> analisaram 40.000 pessoas assintomáticas submetidas ao US para exame geral, encontrando somente 43 (0,1%) portadoras de alguma anormalidade na glândula adrenal ou espaço retroperitoneal. Vinte e oito destes pacientes foram submetidos à TC e a presença de massa adrenal foi confirmada em doze.

Devido à melhoria dos métodos de imagem, tem sido observado um crescente número de massas adrenais diagnosticadas ao acaso. A taxa de prevalência destas massas por TC variou de 0,3 a 1,9%<sup>15</sup>. Estes números mudam de acordo com a população estudada, por exemplo: pacientes com queixas não endócrinas apresentam uma taxa de 0,42%, diferentemente dos 4,4% encontrados nos pacientes com diagnóstico prévio de câncer<sup>26,27</sup>. Em pacientes portadores de câncer de pulmão, detectaram-se massas

adrenais em 4,0%, sendo que destes, 1,0% eram adenomas benignos e 3% metástases<sup>28</sup>.

Segundo Young *et al.*<sup>15</sup> os “incidentalomas” podem ser classificados em funcionantes ou não, benignos ou malignos e massas pseudoadrenais:

a) Massas adrenais funcionantes: hiperplasia adrenal congênita, hiperplasia nodular, síndrome de Cushing sub-clínica, aldosteronismo primário, feocromocitoma, tumor primário de adrenal.

b) Massas adrenais não-funcionantes benignas: adenoma, adrenolipoma, cisto, ganglioneuroma, hamartoma, hemangioma, infecção (tuberculose, fúngica, histoplasmoze, criptococose), leiomioma, lipoma, mielolipoma, teratoma.

c) Massas adrenais não-funcionantes malignas: carcinoma metastático, carcinoma adrenocortical, melanoma maligno primário, ganglioneuroblastoma, leiomiossarcoma, angiossarcoma.

d) Massas pseudoadrenais: massa pancreática, massa hepática, massa gástrica, massa renal, baço acessório.

Os principais diagnósticos, confirmados por exame anatomopatológicos, são encontrados com a seguinte frequência: adenoma 52%, carcinoma adrenal 12%, feocromocitoma 11%, mielolipoma 8%, cisto 5%, ganglioneuroma 4%, metástases 2%, demais lesões 6%<sup>20</sup> (Figura 1).

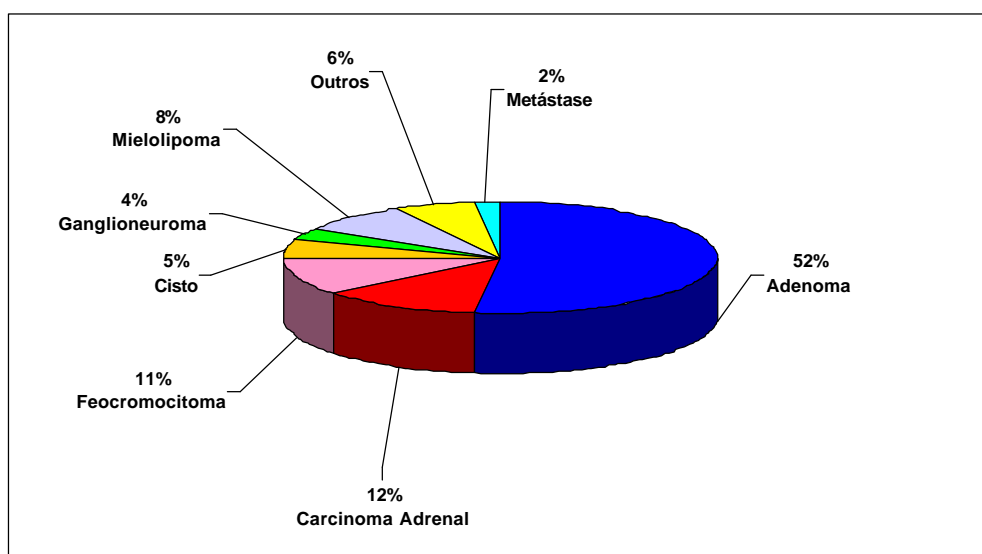


Figura 1 - Gráfico demonstrando os achados de “incidentalomas” por exame anatomopatológico [FONTE: Mansmann et al.<sup>20</sup>]

Em achados clínico-radiológicos de “incidentalomas” há uma frequência maior de adenomas não-funcionantes, visto que estes pacientes são submetidos à avaliação não invasiva.(Quadro 2)<sup>29,30</sup>.

Quadro 2 - Achados clínico-radiológicos de “incidentalomas” adrenais

Etiologia	“Incidentaloma” (%)
Adenoma adrenal não-funcionante	74
Tumor hiper-secretor	
Adenoma secretor de cortisol	9,2
Aldosteronoma	1,4
Feocromocitoma	4,2
Carcinoma adrenal primário	4,0
Outras massas adrenais	
Mielolipoma	3,0
Cistos	1,9
Ganglioneuroma	1,5
Metástases	0,7

[FONTE: Arnaldi et al.<sup>30</sup>]

Existe uma variante no que diz respeito a metástases, pois alguns trabalhos definem “incidentaloma” incluindo massas adrenais que posteriormente são identificadas como lesões metastáticas de câncer previamente conhecido. Quando adicionamos estas lesões, a prevalência de metástase aumenta. O Quadro 3 demonstra a revisão de literatura, incluindo as duas situações<sup>30</sup>.

**Quadro 3 - Achados clínico-radiológicos e características das doenças clinicamente silenciosas da adrenal, com base na revisão de literatura de 1982 a 2004 (Modificado de Mansmann et al.<sup>20</sup>)**

Autor/ano	País	N	Ca	Idade	Tamanho tumor (cm)	Adenoma (%)	Feo %	CA
Pagani e Bernardino (1982) <sup>31</sup>	EUA	37	Sim	Sd	Sd	0	6	6
Bernardino et al. (1985) <sup>32</sup>	EUA	53	Sim	Sd	(1,5-9)	Sd	0	0
Hussain et al. (1986) <sup>33</sup>	EUA	33	Sim	Sd	3,6	21	0	0
Francis et al. (1988) <sup>34</sup>	EUA	28	Sim	54-75	(1,2-10)	57	0	0
Virkkala et al. (1989) <sup>35</sup>	Finlândia	20		59	2,3	70	0	0
Caplan et al. (1991) <sup>36</sup>	EUA	23		56	Sd	54	0	6
Chapuis (1991) <sup>37</sup>	França	34		58	4,0	50	3	6
Herrera et al. (1991) <sup>27</sup>	EUA	342		61±13	94% < 5,0	96	1,5	1
Aso e Homma (1992) <sup>38</sup>	Japão	210	Sim	53	~4,7	33	23	4
Gillams et al. (1992) <sup>28</sup>	Reino Unido	22	Sim	66	2,6	23	0	0
Jockenhovel et al. (1992) <sup>39</sup>	Alemanha	36	Sd	56	3,1	78	0	0
Kobayashi et al. (1993) <sup>40</sup>	Japão	23	Sd	57	2,5±1,1	55	0	0
Nakajo et al. (1993) <sup>41</sup>	Japão	33		Sd	Sd	3	6	9
Burt et al. (1994) <sup>42</sup>	USA	27	Sim	58	2,2	81	0	0
Flecchia et al. (1995) <sup>43</sup>	Itália	32	Sim	57	3,7	69	0	6
Ambrosi et al. (1995) <sup>44</sup>	Itália	32		67	2-6,3	57	0	14
Bencsik et al. (1995) <sup>45</sup>	Hungria	63		27-85	(2-21)	22	0	1,5
Terzolo et al. (1995) <sup>46</sup>	Itália	45		58	3,7	18	4	7

Continua

## Conclusão

Autor/ano	País	N	Ca	Idade	Tamanho tumor (cm)	Adenoma (%)	Feo %	CA
Aydintung <i>et al.</i> (1996) <sup>47</sup>	Turquia	20	Sd	50	3,7	85	0	10
Seppel e Schlagheck (1996) <sup>48</sup>	Alemanha	85		54±13	3,6±2,5	62	1	2
Bastounis <i>et al.</i> (1997) <sup>49</sup>	Alemanha	86		61	4,1	67	7	3
Boland <i>et al.</i> (1997) <sup>50</sup>	USA	20	Sim	65	2,8	Sd	0	0
Bondanelli <i>et al.</i> (1997) <sup>51</sup>	Itália	38	Sim	58±2,3	(2-12)	33	13	7
Kasperlik-Zelusca <i>et al.</i> (1997) <sup>52</sup>	Poônia	208	Sd	52	(0,8-21)	82	6	9
Barzon <i>et al.</i> 1998 <sup>53</sup>	Itália	202		55	3,6	21	5	11
Barry <i>et al.</i> (1998) <sup>54</sup>	EUA	231	Sd	64	2,0	97	0	0
Xiao <i>et al.</i> (1998) <sup>55</sup>	China	79	Sim	39	Sd	12	22	12
Tütüncü e Gedik (1999) <sup>56</sup>	Turquia	33		51	5,2±4,0	21	18	6
Fontana <i>et al.</i> (1999) <sup>57</sup>	Itália	208		55±14	(0,5-25)	51	9	13
Mantero <i>et al.</i> (2000) <sup>24</sup>	Itália	1004		56±12,9	3,0	82	4	5
Rossi <i>et al.</i> 2000 <sup>58</sup>	Itália	65	Sim	54	(1-6,5)	77	8	3
Luton <i>et al.</i> 2000 <sup>59</sup>	França	88		53±14	5,0±3,0	41	11	2
Favia <i>et al.</i> 2000 <sup>60</sup>	Itália	158	Sim	58	6,16± 4,21	57,4	1,3	9,5
Bulow <i>et al.</i> (2002) <sup>61</sup>	Suíça	318	Sd	64	3,0	44	17	12
Li-H <i>et al.</i> (2003) <sup>62</sup>	China	126	Sim	Sd	Sd	41	23	11
Miyamori 2004 <sup>63</sup>	Japão	2626	Sim	55±4	1,0-6,1	64,2	8,5	1,4

N: número de pacientes; Ca: estudo incluindo câncer; Sd: sem dados; Feo: feocromocitoma; CA: carcinoma adrenocortical

As crianças apresentam uma prevalência diferente dos adultos. Em 26 pacientes portadores de “incidentaloma”, 8 (30,8%) tinham doenças malignas, portanto a conduta diagnóstica e terapêutica deve ser mais agressiva. Dos tumores malignos, o neuroblastoma foi o mais comum<sup>64</sup>. Dados semelhantes foram apresentados por Castilho *et al.*<sup>65</sup>. Em série de 54 massas adrenais estudadas por Ribeiro *et al.*<sup>66</sup> foi sugerida uma maior incidência de tumores adrenocorticais em crianças naquela região (3,4 a 4,2 por milhão), visto que a incidência mundial é de 0,3 a 0,38 por milhão de crianças abaixo de 15 anos.

## **5.2 Patologias no “incidentaloma”**

Como demonstramos, os “incidentalomas” apresentam um variado número de patologias relacionadas. Descreveremos a seguir as de maior relevância clínica<sup>20</sup>.

### **5.2.1 Massas adrenocorticais benignas**

Os adenomas adrenocorticais consistem na proliferação celular benigna da camada cortical adrenal; constituem a forma mais comum de “incidentalomas” e geralmente são não-funcionantes<sup>67</sup>.

Os adenomas não-funcionantes possuem evolução benigna, sem evidência de malignização<sup>68</sup>. A determinação da verdadeira incidência dos adenomas incidentais é difícil, pois a distinção histológica entre adenoma verdadeiro, hiperplasia focal e nódulo cortical acessório é complexa<sup>13</sup>. Em



estudo com 1004 massas adrenais, 197 pacientes foram submetidos à ressecção e obtiveram o diagnóstico de adenoma em 54%, sendo a idade média de 57 anos (variação 16 a 83 anos) e diâmetro médio de 3,5 cm (entre 1 e 15cm). O diagnóstico de adenoma, independentemente do padrão endócrino, pode chegar a 66%<sup>24</sup>.

Alguns adenomas produzem hormônios em quantidade minimamente superior à produção normal, dificultando o diagnóstico de massa funcionante; nesses casos o diagnóstico, às vezes, só é possível por avaliação histológica da glândula contralateral, que se mostra atrófica<sup>67</sup>.

A maioria dos adenomas é não-funcionante, 5 a 47% são secretores de cortisol e 1,6 a 3,3% secretores de mineralocorticoide<sup>24,38,53,69-73</sup>.

### **5.2.2 Feocromocitoma**

Trata-se de um tumor raro caracterizado pela proliferação das células cromafins, produtoras de catecolaminas. Noventa por cento dos feocromocitomas encontram-se na adrenal, porém podem estar presentes em qualquer gânglio simpático(10%)<sup>74,75</sup>.

Apesar de certos autores descreverem alterações histológicas que poderiam sugerir malignidade, o feocromocitoma só é diagnosticado como maligno quando apresenta metástases, em 10 a 13% dos casos<sup>20</sup>.

Em 20 a 30% dos casos o feocromocitoma constitui um componente de uma doença autossômica dominante, tais como: neoplasia endócrina múltipla tipo 2, Von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1 e Von Recklinghausen<sup>75</sup>.

O feocromocitoma clinicamente silencioso apresenta uma prevalência em torno de 5,1% dos “incidentalomas” de adrenal, numa revisão de dez estudos com um total de 2005 pacientes<sup>15</sup>. Alguns estudos demonstraram uma variação de 1,5 a 23% na prevalência de feocromocitoma em massas inicialmente consideradas como não-funcionantes<sup>20</sup>.

### **5.2.3 Carcinoma adrenocortical**

Pode manifestar-se por uma síndrome endocrinopática ou ser clinicamente não-funcionante (40% dos tumores). Em geral, o tamanho da lesão pode ser um critério para o diagnóstico de carcinoma adrenocortical<sup>76</sup>. Porém, segundo alguns autores, 5% das lesões com menos de 3cm foram malignas<sup>59</sup>. No momento do diagnóstico, 20% dos tumores apresentam-se localmente avançados e quase 50% já desenvolveram metastases<sup>77</sup>.

O carcinoma adrenocortical é encontrado em séries variando de 1,2% a 11% dos “incidentalomas” encontrados. A prevalência estimada é de 4 a 12 por milhão de pessoas, portanto uma doença rara<sup>4</sup>.

O carcinoma adrenocortical pode ser funcionante ou não. Para alguns autores, o diagnóstico de lesão funcionante é dado quando o paciente apresenta alterações clínicas evidentes, mas para outros, o fato de haver somente alterações bioquímicas é o suficiente. Dentre as alterações clínicas mais importantes, encontramos hipercortisolismo, somente na forma da Síndrome de Cushing ou associado à virilização<sup>20</sup>. Mais da metade dos carcinomas adrenais apresenta função hormonal<sup>14</sup>. Apresentações menos comuns são varicocele ou febre secundária a necrose ou hemorragia no interior do tumor<sup>78</sup>.

Lucon *et al.*<sup>79</sup> demonstraram uma casuística de 107 pacientes portadores de tumor adrenocortical, avaliados retrospectivamente, onde encontraram sobrevida em cinco anos de 100% no estágio I (tumor menor que 5cm, circunscrito à glândula), 83,96% no estágio II (tumor de 5cm ou maior, circunscrito à glândula), 33% no estágio III (tumor de qualquer tamanho com invasão ganglionar) e 11,17% no estágio IV (presença de metástase à distância).

O prognóstico é bastante sombrio, observando com uma taxa geral de sobrevida em cinco anos de aproximadamente 16%<sup>14</sup>.

#### **5.2.4 Metástases**

A adrenal é o quarto órgão mais comumente envolvido em doença metastática<sup>67</sup>. Os tumores que mais apresentam metástases adrenais são linfoma, tumor de pulmão e tumor de mama. Em revisão de 1000 autópsias consecutivas nos pacientes portadores de tumores malignos, a adrenal foi envolvida em 27% dos casos. Abrams *et al.*, em 1950 descreveram que pacientes portadores de tumores de mama e pulmão avançados, metastáticos, apresentavam acometimento adrenal em até 39 e 35%, respectivamente<sup>80</sup>. Em pacientes portadores de câncer, observa-se que 50 a 75% das massas adrenais clinicamente silenciosas são metástases<sup>81</sup>.

Ocasionalmente, as massas metastáticas são diagnosticadas sem que se saiba qual o sítio primário do tumor. Estes tumores necessitam do diagnóstico do tumor primário e se ficar evidenciado tratar-se de metástase única, o tratamento cirúrgico pode ser indicado<sup>77</sup>.

### 5.2.5 Outras lesões

Mielolipoma adrenal é uma neoplasia benigna composta por tecido adiposo e hematopoiético em variada proporção<sup>82,83</sup>. Os mielolipomas são funcionalmente inativos e detectados incidentalmente, em geral assintomáticos, eventualmente dolorosos quando volumosos ou quando provocam hemorragia no retroperitônio. Seu crescimento é lento, não costumam ultrapassar 5cm, porém existem lesões gigantes chegando a 5,4kg. Em geral, mielolipomas não requerem tratamento<sup>82</sup>.

Outras doenças foram detectadas nas massas adrenais: ganglioneuroma, angiomiolipoma, teratoma, infecções, carcinoma epitelial maligno, angiosarcoma epitelióide e neurinoma<sup>13,64,65,84,85</sup>.

Com o exposto, podemos observar que o termo “incidentaloma” agrupa uma variedade de patologias, podendo ser desde uma lesão benigna não-funcionante ou funcionante a tumores malignos primários ou metastáticos. Portanto, o diagnóstico definitivo deve ser auxiliado por testes laboratoriais, exames anatomopatológicos e métodos de imagem, entre outros<sup>20</sup>.

### **5.3 Diagnóstico**

O “incidentaloma” apresenta no diagnóstico sua maior dificuldade, pois é partindo deste ponto que se encaminha a investigação e se toma a conduta terapêutica mais adequada<sup>14</sup>.

Para definição do diagnóstico, existem duas perguntas que devem ser respondidas após a identificação da massa de adrenal<sup>86</sup>:

- a) A massa possui atividade hormonal?
- b) A massa é de origem maligna ou benigna?

Para responder a estas perguntas, devemos lançar mão de exames laboratoriais e também de imagem.

#### **5.3.1 Avaliação endócrina**

A avaliação de um paciente portador de uma massa adrenal não-funcionante, encontrada incidentalmente, deve iniciar-se por uma cuidadosa anamnese e exame físico, com especial atenção a sinais e sintomas de hiperfunção adrenal<sup>15</sup>.

Os testes bioquímicos têm por objetivo avaliar a presença de secreção autônoma de cortisol, catecolaminas, aldosterona e hormônios sexuais<sup>87</sup>.

### 5.3.1.1 Massas secretoras de cortisol

O hipercortisolismo em “incidentalomas” tem sido descrito em uma taxa que varia de 5 a 47%<sup>20</sup>.

Pacientes com massas adrenais silenciosas podem apresentar um hipercortisolismo autônomo sem sintomas clínicos, sendo diagnosticados como portadores de Síndrome de Cushing sub-clínica (SAGH-subclinical autonomous glucocorticoid hypersecretion). Existe uma diferença entre a SAGH, que se refere a uma anormalidade bioquímica que nunca desenvolveu manifestação clínica, e a Síndrome de Cushing pré-clínica, que é o estágio precoce da Síndrome de Cushing<sup>88,89</sup>.

Muitos sintomas do hipercortisolismo, especialmente hipertensão, obesidade e diabetes não são específicos, sendo que o grau de sintomatologia depende da quantidade de hormônio produzido<sup>20</sup>. (Quadros 4)

**Quadro 4 - Co-morbidades em pacientes com SAGH (Modificado de Sippel e Chen<sup>89</sup>)**

Trabalho/ano	N	Hipertensão	DM	Obesidade
Reincke <i>et al.</i> (1992) <sup>69</sup>	8	7/8 (88%)	2/8(25%)	4/8(50%)
Rossi <i>et al.</i> (2000) <sup>58</sup>	12	11/12(92%)	5/12(42%)	6/12(50%)
Morioka <i>et al.</i> (2000) <sup>90</sup>	7	2/7(83%)	1/7(33%)	3/7(67%)
Bernini <i>et al.</i> (2003) <sup>91</sup>	6	5/6(29%)	2/6(14%)	3/6 (50%)
<b>Total</b>	33	25/33(76%)	10/33(30%)	16/33(52%)

DM: *diabetes mellitus*; N: número de pacientes

A prevalência da SAGH depende da definição, dos testes utilizados e do critério de seleção para pacientes com massas adrenais clinicamente silenciosas<sup>20</sup> variando de 5 a 14% dos “incidentalomas”<sup>14</sup>.

O teste de supressão com 1 mg de dexametasona noturna tem sido o teste utilizado para triagem de “incidentaloma” de adrenal. Apresenta uma sensibilidade que varia entre 70,5 e 98,9%, e especificidade de 80,5 a 98,9%, na síndrome de Cushing<sup>92</sup>. Os resultados falsos positivos são decorrentes de depressão endógena, drogas que aceleram o metabolismo da dexametasona ou aumento de globulina ligada ao corticosteróide<sup>93</sup>. Geralmente o nível sérico do cortisol às 8h da manhã menor que 5µg/dl (< 138nmol/l) é considerado negativo. Valores maiores que 10µg/dl são sugestivos de Síndrome de Cushing. Valores intermediários são ambíguos e podem ser encontrados na SAGH. Alguns autores encontraram um grupo de pacientes que apresentaram alterações típicas de hipercortisolismo, mesmo com supressão pela dexametasona normais, sugerindo um número de pacientes com resultado falso negativo<sup>16</sup>.

Cortisol salivar tem sido adaptado à rotina clínica, pois o nível do cortisol salivar reflete o cortisol plasmático livre melhor que o nível cortisol plasmático total<sup>94-96</sup>.

A SAGH não possui ainda um método diagnóstico ideal, pois o teste com dexametasona deveria ser complementado com outros testes bioquímicos, mas até o momento estes testes auxiliares não demonstraram uma eficiência satisfatória. Como exemplo temos o teste de dexametasona em dose mais elevada (8 mg), dosagem de cortisol urinário livre de 24 horas e teste dinâmico com o hormônio liberador de corticotropina (CRH), todos com ampla variação de resultados. O ritmo circadiano de cortisol pode estar alterado, podendo resultar em altos níveis de cortisol à meia noite<sup>24,70,97,98</sup>.

Odagiri *et al.*<sup>99</sup> demonstraram que os testes bioquímicos realizados para dosar o cortisol apresentam uma variabilidade de resultados excessiva, sugerindo necessidade de haver uma padronização de dosagem.

O nível do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode estar normal ou suprimido<sup>100</sup>, mas deveria ser mensurado simultaneamente com os níveis de cortisol. Estudo de revisão demonstrou 73% de pacientes com níveis basais baixos de ACTH<sup>89</sup>. A excreção de cortisol urinário livre pode ser normal ou pouco elevada e a resposta à administração de CRH pode apresentar níveis de ACTH com picos mais baixos. O uso de teste com CRH tem sido sugerido nos pacientes com risco de insuficiência adrenal no pós-operatório; pacientes com cortisol acima de 120nmol/L em resposta ao CRH provavelmente manteriam sua função após a cirurgia<sup>89</sup>.

Um estudo de revisão avaliando sete artigos e 143 pacientes portadores de SAGH demonstrou: 76% dos pacientes apresentavam anormalidade ao teste de supressão a dexametasona 1mg; 73% ACTH baixo; 43% ACTH diminuído após estímulo com CRH ovino; 61% com ausência de cortisol diurno; 76% com captação unilateral pela cintilografia; 59% elevação do cortisol urinário livre<sup>89</sup> (Quadro 5).



**Quadro 5 - Anormalidades bioquímicas em pacientes com SAGH (Modificado de Sippel e Chen<sup>89</sup>)**

Trabalho/ano	N	Teste supressão com 1mg dexametasona anormal	ACTH diminuído após estímulo do CRH	ACTH baixo	Elevação cortisol urinário livre	Cintilografia com captação unilateral pela adrenal
McLeod <i>et al.</i> (1990) <sup>101</sup>	6	100%	Sd	83%	29%	100%
Reincke <i>et al.</i> (1992) <sup>69</sup>	8	100%	63%	63%	13%	Sd
Mantero <i>et al.</i> (2000) <sup>24</sup>	92	73%	43%	79%	75%	Sd
Libe <i>et al.</i> (2002) <sup>102</sup>	12	92%	50%	42%	33%	Sd
Rossi <i>et al.</i> (2000) <sup>58</sup>	12	SD	17%	42%	50%	50%
Morioka <i>et al.</i> (2000) <sup>90</sup>	7	86%	67%	100%	29%	100%
Bernini <i>et al.</i> (2003) <sup>91</sup>	6	83%	Sd	67%	0%	Sd
<b>Total</b>	<b>143</b>	<b>76%</b>	<b>43%</b>	<b>73%</b>	<b>59%</b>	<b>76%</b>

SAGH: Síndrome de Cushing sub-clínica, N: número de pacientes, ACTH: hormônio adrenocorticotrófico, CRH: hormônio estimulador do ACTH, Sd: sem dados

Reznik *et al.*<sup>103</sup> apresentaram um estudo prospectivo recente tentando relacionar alguns possíveis receptores hormonais aberrantes, como tem sido descrito na síndrome de Cushing. Demonstrou-se uma resposta de aumento próximo a 100% do valor basal do cortisol ao estímulo da terlipressina (análogo da vasopressina) e do receptor agonista 5-HT<sub>4</sub> (serotonina) em 50% e 30%, respectivamente, podendo ser útil no futuro como diagnóstico.

A história natural da doença tem sido desconhecida pela sua inadequada caracterização. Raramente, a SAGH progride para Síndrome de Cushing, com risco de 12,5% em um ano<sup>104</sup>. O aumento da prevalência de hipertensão, obesidade central, diabetes e condições metabólicas, como elevação dos triglicerídeos e tolerância aumentada à glicose, tem sido descrita na literatura<sup>16,24,97,105-110</sup>.

Recentemente, demonstrou-se uma elevação no risco cardiovascular em pacientes com massas adrenais incidentalmente descobertas, determinadas por placas ateroscleróticas e síndromes metabólicas, quando comparadas com grupo controle<sup>111</sup>. Também observou-se uma alta prevalência (61%) de distúrbio a tolerância à glicose em pacientes portadores de incidentaloma não-funcionante de adrenal com teste de supressão de dexametasona em baixa dosagem normal<sup>112</sup>.

Dados conflitantes são observados com relação à massa óssea e “incidentaloma” de adrenal. Alguns acreditam que aumenta a incidência de osteoporose<sup>113-119</sup>. Exposição por um longo período a um excesso de esteróide desenvolve uma série de alterações na estrutura óssea, mas o

fator considerado principal é a inibição da atividade osteoclástica<sup>89</sup>. Outros estudos não observaram alterações na densidade óssea lombar e femoral quando comparado com grupo controle<sup>120,121</sup>.

Um estudo mais recente avaliando somente mulheres pré e pós-menopausa e grupo controle demonstrou maior número de fraturas vertebrais e diminuição da densidade óssea da coluna vertebral (analisada por TC) em pacientes portadoras de “incidentaloma” de adrenal com SAGH<sup>122</sup>.

Devido a estas incertezas da evolução da SAGH, a indicação de adrenalectomia para evitar os efeitos cardiovasculares, *diabetes mellitus* e obesidade carece de uma unanimidade. Existe uma necessidade de definir melhor a morbidade e mortalidade da SAGH<sup>123</sup>.

#### **5.3.1.2 Massas secretoras de mineralocorticóides**

A incidência de aldosteronoma em “incidentalomas” varia de 1,6 a 3,8%<sup>24,38,70,124</sup>. A causa mais comum de aldosteronismo primário é o adenoma produtor de aldosterona<sup>125</sup>.

A concentração de aldosterona no plasma dividido pela atividade da renina plasmática apresenta um valor que demonstrou ter sensibilidade e especificidade suficientes para diagnosticar desordens do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>126-128</sup>. A taxa maior que 30 é altamente sugestiva de produção autônoma de aldosterona, mas testes adicionais são recomendados<sup>129</sup>. O valor de corte encontrado foi 50, ou seja, valor acima deste deve sugerir outra causa de hipertensão.

Testes adicionais podem ser realizados, como teste com 25mg de Captopril, teste de supressão da fludrocortisona e sobrecarga salina. A mensuração de um metabólico da aldosterona, a tetrahydroaldosterona, na urina, parece ser mais adequado que a razão da aldosterona plasmática pela atividade da renina no plasma, mas necessita de mais testes comprobatórios<sup>125</sup>.

Se o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário está feito, a cateterização da veia adrenal ou uma cintilografia com I<sup>131</sup>-iodocolesterol podem confirmar se o lado da produção de aldosterona é condizente com a presença de massa adrenal secretora de mineralocorticoide. O maior propósito é diferenciar adenoma produtor de aldosterona de hiperplasia adrenal bilateral, pois a detecção de massa adrenal não define sua produção hormonal<sup>125,130</sup>.

### **5.3.1.3 Massas secretoras de catecolaminas**

Testes para a detecção de massas secretoras de catecolaminas deveriam ser realizados em todos os pacientes portadores de “incidentaloma” de adrenal, mesmo quando se apresentam normotensos, pois 5% dos incidentalomas são feocromocitomas. O diagnóstico é estabelecido com a demonstração da excreção urinária de 24 h das catecolaminas livres elevadas (norepinefrina e epinefrina), ou metabólitos das catecolaminas (ácido vanilmandélico e metanefrinas totais). A mensuração das metanefrinas livres plasmáticas possui uma alta sensibilidade (99%) e moderada especificidade (82%), sugerindo este ser o melhor teste no momento<sup>131-134</sup>.

Kudva *et al.*<sup>135</sup> demonstraram que a metanefrina livre plasmática apresenta um índice de falso-positivo (sensibilidade 95,8% e especificidade

84,6%) mais elevado que as catecolaminas e metanefrinas urinárias de 24 h (sensibilidade 87,5% e especificidade 99,7%).

Realizou-se uma avaliação dos pacientes portadores de hipertensão no sentido de diagnosticar feocromocitoma, iniciando por testes laboratoriais; obtiveram-se melhores resultados quando a avaliação foi iniciada com metanefrina livre plasmática e, se necessário, catecolamina e metanefrina urinárias de 24 horas para comprovação<sup>136</sup>.

Cromogranina A não é marcador específico para feocromocitoma, pois pode estar elevado em outros tumores neuroendócrinos. Porém, sua elevação parece ser um bom parâmetro para avaliar o sucesso ou falha da cirurgia. Índice normal após a cirurgia é altamente preditivo de achados negativos na cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (MIBG)<sup>137,138</sup>.

#### **5.3.1.4 Massas secretoras de hormônio sexual**

A doença que mais comumente produz hormônios sexuais é o carcinoma adrenocortical. Adenomas benignos raramente secretam hormônios sexuais, portanto não é rotina solicitar estes exames, exceto na suspeita de carcinoma adrenocortical<sup>20,139</sup>.

O uso de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) como marcador de excesso de andrógeno adrenal é controverso, pois a variação dos níveis séricos é grande, não podendo estabelecer-se uma diferenciação adequada entre uma lesão benigna e outra maligna. Portanto, DHEAS não parece oferecer informações relevantes sobre a origem da massa<sup>43,140-142</sup>.

### 5.3.2 Estudo de Imagem

A imagem é o fator de maior relevância no que diz respeito aos “incidentalomas”, pois a suspeita diagnóstica parte exatamente de um método de imagem. No passado as massas adrenais eram descobertas incidentalmente durante um procedimento cirúrgico ou achado de necropsia. Na atualidade as massas adrenais descobertas incidentalmente são fruto de investigação por método de imagem. Os exames que mais freqüentemente identificam “incidentalomas” são US, TC e RM<sup>15</sup>.

Foram identificadas diferenças radiológicas singulares entre os “incidentalomas”, podendo assim sugerir um diagnóstico mais preciso. A estas características de cada massa definiu-se como o fenótipo da imagem<sup>87</sup>.

#### 5.3.2.1 Tomografia computadorizada

A prevalência de “incidentalomas” de adrenal está estimada em 1% (varia de 0,35 a 1,9%) das TCs de abdome realizadas pelas mais variadas causas (Quadro 6).

**Quadro 6 - Achados radiológicos de “incidentaloma” de adrenal em séries de TC**

Estudo/Ano	Nºadrenal/nºTC	Prevalência em %
Glazer <i>et al.</i> (1982) <sup>143</sup>	16/2200	0,7
Printz <i>et al.</i> (1982) <sup>144</sup>	4/1423	0,3
Abecassis <i>et al.</i> (1985) <sup>12</sup>	19/1459	1,3
Balldegrun <i>et al.</i> (1986) <sup>145</sup>	88/12000	0,7
Herrera <i>et al.</i> (1991) <sup>27</sup>	259/61054	0,4
Caplan <i>et al.</i> (1994) <sup>70</sup>	33/1779	1,9

[FONTE: Barzon *et al.*<sup>104</sup>]

O tamanho da lesão costuma ser um bom parâmetro para auxiliar na elucidação diagnóstica, pois a maioria das lesões menores de 4cm é benigna<sup>61</sup>. Porém, é impossível diagnosticar uma massa adrenal somente por este critério, visto que há tumores malignos menores do que 4cm e uma margem de erro que subestima o tamanho real<sup>76,146</sup>. Lesões abaixo de 6 milímetros geralmente não são detectáveis pela TC<sup>121</sup>.

O valor da densidade da massa, medida em unidades Hounsfield (HU), tem demonstrado ser um bom critério para auxiliar no diagnóstico etiológico do “incidentaloma”. O valor de atenuação mede o coeficiente de absorção do raio X em comparação com a água (definida como 0 HU), o ar (- 1000 HU) e o osso (+1000 HU)<sup>147</sup>.

Os adenomas de adrenal contêm um grande volume de lipídios intracitoplasmáticos, conseqüentemente seu valor de densidade costuma ser abaixo de 18 HU. Valores entre 16,5 e 18 HU apresentam uma alta sensibilidade (85-95%) e especificidade (93-100%). Portanto, massas abaixo de 10 HU não necessitam de exame complementar, sugerindo um adenoma rico em lipídios<sup>50,147-155</sup>. Entretanto, a dificuldade diagnóstica está nos adenomas pobres em lipídios (10 a 40%), isto é, densidade acima de 18 HU<sup>156,157</sup>. Portanto, não são todos os adenomas que podem ser caracterizados pela TC sem contraste<sup>156,157</sup>.

O adenoma caracteriza-se por rápida eliminação de contraste endovenoso, sendo outra forma de estudar a massa adrenal, pois o tumor maligno apresenta um retardo na eliminação do contraste. Massas com 30 a 40 HU com retardo de 30 a 75 min são sugestivas de tumor maligno<sup>149,151</sup>.

Uma TC com eliminação em três minutos é excelente para diferenciar adenomas entre 60 e 70 HU. Outra vantagem é que tanto os adenomas ricos quanto os pobres em lipídios possuem as mesmas características de impregnação e eliminação do contraste<sup>147</sup>. Usando TC com contraste e avaliação tardia de 10 a 15 minutos, a eliminação do contraste entre 50 a 60% é suficiente para diagnóstico de adenoma<sup>152,158,159</sup>. As TC com imagem tardia apresentam uma dificuldade prática em certos centros, que é o fato de o paciente necessitar retornar após ter realizado o exame. Em locais em que o radiologista costuma avaliar o exame durante sua execução, ele necessita dedicar mais tempo para analisar o caso posteriormente<sup>154</sup>.

Adenomas de adrenal geralmente são lesões pequenas, homogêneas, arredondadas, bem definidas, com crescimento lento em séries de TC. Calcificações, hemorragias e necrose são raras<sup>15,20</sup>.

Os carcinomas adrenocorticais são geralmente grandes, irregulares, heterogêneos, lesões que captam contraste e podem invadir outras estruturas<sup>33,153,160</sup>. Calcificações e necroses são comuns. Lesões malignas menores do que 6cm são geralmente homogêneas e podem parecer adenomas, portanto, para lesões pequenas o critério morfológico é ruim para diagnóstico<sup>160-162</sup>. No momento, do diagnóstico 30 a 49% dos carcinomas são metastáticos e os tumores são maiores do que 12 cm<sup>77</sup>.

As metástases não possuem uma definição de tamanho, podendo ser de dimensões microscópicas a bastante volumosas. As pequenas tendem a ser homogêneas, mas menos bem definidas que os adenomas. Lesões maiores podem apresentar áreas císticas irregulares, decorrentes de



hemorragias ou necrose central. Calcificações são raras. As lesões tendem a apresentar atenuação mais alta que os adenomas. A captação de contraste costuma ser homogênea em lesões pequenas e não homogênea em lesões maiores. Estudos mais recentes demonstram maior retardo de excreção em lesões metastáticas que em lesões benignas<sup>50,149,151,152,159</sup>.

Feocromocitoma aparece geralmente de forma arredondada, com densidade similar à do fígado. Lesões maiores mostram um componente cístico com necrose central ou hemorragia. Calcificações estão presentes em 10% dos casos. Pela sua hipervascularização, apresentam intensa impregnação por contraste. A sensibilidade é elevada (93 a 100%), mas um terço pode ser confundido com carcinoma adrenocortical<sup>20</sup>.

Mielolipoma apresenta uma fácil análise, com atenuação entre -30 a -120 HU, podendo haver um falso negativo na presença de hemorragia.

As características das imagens do “incidentaloma” são resumidas no quadro abaixo (fenótipo da imagem)<sup>15</sup> (Quadro 7).

**Quadro 7 - Fenótipo da imagem (Modificado de Young<sup>15</sup>)**

<b>Adenoma adrenocortical</b>
- Tamanho: pequeno (geralmente abaixo de 3cm)
- Formato: arredondado com margens uniformes
- Textura: homogêneo ou baixa comparada ao fígado
- Lateralidade: geralmente unilateral
- Impregnação por contraste: pouco vascularizado, impregna pouco
- TC: < 10 HU sem contraste e < 37 HU 30 minutos após contraste
- RM: isoíntensa ao fígado em imagem ponderada em T2
- Presença de necrose, hemorragia ou calcificações: raro
- Crescimento: estável ou cresce muito lento
<b>Carcinoma adrenocortical</b>
- Tamanho: grande (geralmente acima 4cm)
- Formato: irregular com margens pouco nítidas
- Textura: heterogêneo com várias densidades comparada ao fígado
- Lateralidade: geralmente unilateral
- Impregnação por contraste: bem vascularizado, boa impregnação
- TC: > 10 HU sem contraste e > 40 HU 30 minutos após contraste
- RM: hiperíntenso comparado ao fígado em imagem ponderada em T2
- Presença de necrose, hemorragia ou calcificação: comum
- Crescimento: geralmente rápido
<b>Feocromocitoma</b>
- Tamanho: grande (geralmente acima de 3cm)
- Formato: arredondado com margens nítidas
- Textura: heterogêneo com áreas císticas
- Lateralidade: geralmente unilateral
- Impregnação por contraste: bem vascularizado, boa impregnação
- TC: >10 HU sem contraste e > 40 HU 30 minutos após contraste
- RM: hiperíntenso comparado com fígado em imagem ponderada em T2
- Presença de necrose, hemorragia ou calcificação: hemorragia e necrose cística são comuns
- Crescimento: geralmente lento
<b>Metástase</b>
- Tamanho: variável (geralmente acima de 3cm)
- Formato: oval ou irregular com margens pouco nítidas
- Textura: heterogênea
- Lateralidade: geralmente bilateral
- Impregnação por contraste: boa vascularização, contrasta a borda do tumor
- TC: > 10 HU em contraste e > 40 HU 30 minutos após contraste
- RM: hiperíntenso comparado com fígado em imagem ponderada em T2
- Presença de necrose, hemorragia ou calcificação: áreas de hemorragia e necrose cística são comuns
- Crescimento: lento

TC: tomografia computadorizada ; RM: ressonância magnética

Bae *et al.*<sup>163</sup> sugerem a utilização de um histograma para diferenciar lesões benignas (adenomas) das metástases. Segundo o autor, o método é mais sensível que o limite de 10 HU e sua especificidade mantém-se em 100%. Este estudo é retrospectivo e necessita de comprovação por meio de estudos prospectivos controlados.

Hubert *et al. apud* Gufler *et al.*<sup>164</sup> sugerem a criação de um sistema de pontuação na TC, levando em consideração a densidade, tamanho, contorno e homogeneidade da lesão para auxiliar no diagnóstico entre adenoma e metástase. Como se trata de um trabalho retrospectivo apresenta alguns vieses apontados pelo autor.

### **5.3.2.2 Ressonância magnética**

As primeiras descrições da RM foram muito entusiastas em descrever a capacidade de diferenciar lesões benignas de malignas, pois a RM convencional apresenta uma intensidade de sinal aumentada em T2 em lesão maligna (conteúdo mais fluido), quando comparada ao adenoma. Mas existe uma dificuldade de diferenciar adenoma de outras lesões em 30% dos casos, tornando os diagnósticos indeterminados<sup>147</sup>.

As lesões adrenais analisadas devem ser maiores do que 8mm, pois abaixo deste valor a RM diminui sua precisão<sup>154</sup>.

Metástases são hipointensas comparadas com fígado e hiperintensas em T2. Após injeção de contraste paramagnético (gadolinio), as metástases demonstram uma intensa impregnação por contraste com retardo de eliminação. O carcinoma adrenocortical demonstra um sinal hiperintenso em

T2, com intensa impregnação por contraste e retardo de eliminação, pois possui menos lipídios que os adenomas<sup>78,147,165,166,167</sup>.

A RM é útil na identificação de invasão de tecidos vizinhos do carcinoma adrenocortical<sup>168</sup>.

O feocromocitoma geralmente apresenta um sinal hipointenso em T1 e hiperintenso em T2. Necrose é observada freqüentemente. Pelo fato de não apresentar lipídio intracelular, não há mudança de sinal de imagem “em fase” quando comparado ao “fora de fase”<sup>168</sup>.

As características singulares de cada “incidentaloma” descrito estão resumidas no Quadro 7.

Uma técnica diferente de avaliar massas adrenais denomina-se “chemical-shift MRI” (RM com deslocamento químico), baseado na diferente taxa de freqüência de ressonância dos prótons da gordura e da água, podendo diferenciar adenoma de metástase. Os adenomas com mais gordura causam uma perda da intensidade do sinal<sup>166,169</sup>. Em contraste, massas pobres em lipídios não apresentam perda do sinal na imagem “fora de fase” e aparecem mais intensas que os adenomas<sup>147</sup>.

A utilização da proporção do sinal emitido pelo baço comparada com sinal emitido pela massa adrenal (comparação mais comum para avaliação de lesões adrenais), utilizando o valor padrão de 70 ou menos demonstrou uma sensibilidade de 84 a 100% e uma especificidade de 78 a 94%<sup>147,170-173</sup>.

Para avaliação comparativa de acurácia entre os métodos de imagem, demonstrou-se que RM com e sem contraste foi superior tanto para TC com e sem contraste como para RM somente sem contraste<sup>174</sup>. Porém, não

existem estudos comparando TC sem contraste, TC com contraste e análise tardia da imagem e RM com deslocamento químico para caracterização de adenomas *versus* metástases.

Haider *et al.*<sup>154</sup> apresentaram uma comparação retrospectiva, entre RM e TC em adenomas com 30 HU ou mais, onde a RM foi menos eficaz que TC com retardo, sendo esta considerada o exame padrão para este autor, enquanto a RM é útil como segunda escolha.

### **5.3.2.3 Ultra-som**

O ultra-som é um exame barato, seguro, não invasivo, com capacidade de diferenciar lesões císticas de sólidas<sup>175</sup>. É utilizado em larga escala para avaliação de queixas abdominais, sendo portanto o método de imagem que, na prática, mais faz diagnóstico de “incidentaloma” (71% dos 1004 pacientes estudados)<sup>24</sup>. Possui limitações por ser operador dependente e apresentar dificuldade em pacientes obesos ou com excesso de gases abdominais<sup>176</sup>. Por estes motivos, sua sensibilidade é inferior a TC e RM (65% contra 100% dos outros métodos) em massas menores do que 3cm<sup>177</sup>. Também não foi eficaz para diferenciar lesões benignas de malignas. Entretanto é considerado um bom exame de acompanhamento de lesões benignas previamente conhecidas<sup>20</sup>.

Uma nova técnica é o US por endoscopia digestiva alta, que permite diagnosticar lesões de até 1cm. Sua utilização é mais adequada para planejar o tratamento cirúrgico, mas não tem a capacidade de diferenciar lesão maligna de benigna. Ainda carece de mais estudos para definição de sua acurácia<sup>110</sup>.

#### 5.3.2.4 Cintilografia

A presença da lesão na TC, RM ou US não determina se ela é funcionante ou não. A cintilografia de adrenal pode contribuir para a avaliação funcional da glândula e também para distinguir lesões benignas de malignas<sup>20</sup>.

A cintilografia é utilizada para avaliação da morfologia e função da glândula adrenal. Os dois derivados radiocolesterol mais utilizados são <sup>131</sup>I-6-[beta]-iodometil-norcolesterol (I-NP59) e <sup>75</sup>Se-selenometil-19-norcolesterol. A desvantagem de sua utilização é a alta dose de radiação para a adrenal. O valor para diagnóstico tem sido analisado por imagem padrão, captação relativa do marcador e concordância com TC. A concordância cintilográfica padrão, definida pela visibilização adrenal unilateral ou captação aumentada do marcador do lado da lesão, sugere adenoma funcionante ou hiperplasia nodular. Ao contrário, discordância do padrão com ausência, decréscimo ou distorção da captação da adrenal pode sugerir carcinoma adrenocortical<sup>20</sup>.

De forma geral, a cintilografia apresenta alta sensibilidade (71 a 100%), com variável especificidade (50 a 100%), para diferenciar lesões malignas de benignas<sup>178-181</sup>.

Para a identificação de feocromocitoma, os radiofármacos <sup>123</sup>I-MIBG, <sup>131</sup>I MIBG e <sup>111</sup>In-octreotide são os mais usados. A hipercaptação é típica do feocromocitoma, diferenciando-o das lesões metastáticas. A sensibilidade do MIBG varia entre 80 e 90%, com uma especificidade de 90 a 100%<sup>182-184</sup>. O radiofármaco de escolha é o <sup>123</sup>I MIBG. A cintilografia é um exame caro e nem sempre disponível, portanto alguns autores têm sugerido seu uso em

pacientes com suspeita diagnóstica de lesões atípicas, doença hereditária ou genética e possível feocromocitoma metastático ou recorrente. Nas lesões únicas com diagnóstico laboratorial claro, o tratamento cirúrgico pode ser realizado sem cintilografia<sup>185</sup>.

### 5.3.2.5 Tomografia com emissão de pósitrons (PET)

Muitos tumores malignos possuem um aumento no metabolismo glicolítico, com aumento da captação de deoxiglicose, que pode ser visibilizado por PET, usando <sup>18</sup>F-2-fluoro-d-deoxiglicose (FDG). Diferenciar “incidentalomas” malignos das massas benignas e realizar seu estadiamento, é sua indicação clínica principal<sup>186</sup>.

Alguns estudos demonstram 100% de especificidade e de sensibilidade, mas apresentam baixa casuística<sup>147</sup>.

Tenembaum *et al.*<sup>186</sup> avaliaram 13 massas adrenais, sendo cinco malignas e oito massas benignas, com PET apresentando 100% de especificidade.

Minn *et al.*<sup>187</sup> avaliaram com PET 21 pacientes portadores de “incidentalomas”, comparando dois marcadores diferentes, o <sup>11</sup>C-Metomidato e o <sup>18</sup>F-FDG; concluíram que o primeiro é um promissor marcador para identificar incidentalomas de origem adrenocortical. O <sup>18</sup>F-FDG é mais indicado para avaliação de pacientes com maior suspeita de doença maligna secundária. Contudo o número de pacientes com carcinoma adrenocortical foi insatisfatório para ser avaliado<sup>187,188</sup>.

Até o momento não existem trabalhos suficientes para justificar o uso em “incidentalomas”. Seu uso na prática clínica ainda é limitado a poucos centros<sup>147</sup>.

### 5.3.3 Marcadores moleculares

Vários marcadores histopatológicos têm sido sugeridos para diferenciar as lesões malignas de benignas.

Estudos recentes sugerem que metaloprotease (MMP)-3 e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) apresentam valores séricos mais elevados nos pacientes portadores de carcinoma adrenal. Outro estudo sugere que ocorre um aumento de MMP-8 e MMP-9 em pacientes portadores de tumor benigno de adrenal, pois há diminuição destes marcadores após tratamento cirúrgico. Porém não foi observada correlação entre nível de MMPs e tamanho do tumor<sup>121</sup>.

Pela avaliação da literatura conclui-se que estudos são necessários para obter-se nível de evidência adequado<sup>20</sup>.

### 5.3.4 Biópsia por agulha

Biópsia com agulha fina guiada por imagem é um método para diferenciar lesões benignas de malignas. Trabalhos demonstram que massas adrenais necessitavam de biópsia em 40 a 57% dos casos. Estas publicações foram apresentadas antes de 1996. Com a melhora dos métodos de imagem (fenótipo da imagem), atualmente são necessárias menos biópsias para diagnosticar massas adrenais, fazendo este número cair para 12% dos casos<sup>189</sup>.

As biópsias por agulha podem ser realizadas por dois métodos diferentes: punção com agulha fina e aspiração para citologia ou punção com retirada de fragmento para estudo histopatológico.



Foram desenvolvidos os critérios de Weiss para tumores adrenocorticais: a) alto grau nuclear Fuhrman; b) taxa de mitose acima de cinco em campo de 50 vezes; c) figuras mitóticas atípicas; d) citoplasma eosinofílico em mais de 75% das células tumorais; e) arquitetura difusa presente em pelo menos 33% do tumor; f) necrose; g) invasão de estrutura venosa; h) invasão de estrutura sinusoidal; i) invasão capsular. Cada item presente corresponde a um ponto. Há uma diferença significativa do escore de Weiss menor ou igual a 3 (comportamento benigno), daqueles com escore de Weiss maior que 3 (comportamento maligno)<sup>79,190</sup>. Atividade mitótica é o parâmetro singular mais importante para definir mortalidade do carcinoma adrenocortical<sup>190,191</sup>.

#### **5.3.4.1 Aspiração por agulha fina (FNA)**

Oito estudos demonstraram uma sensibilidade para diagnóstico de doenças malignas entre 81 e 100%, e especificidade entre 83 e 100%<sup>192-197</sup>. A taxa de biópsias não conclusivas variou de 6 a 50%.

Lumachi *et al.*<sup>198</sup> apresentaram 34 casos comparando TC, RM e FNA, demonstrando acurácia de 82,4%, 91,2% e 97,1%, respectivamente.

Pelo fato do diagnóstico citológico benigno não excluir doença maligna, biópsia por agulha fina não é considerada padrão-ouro no diagnóstico de câncer. Em pacientes com história de câncer conhecido, pode ser o método de eleição para diagnóstico. Feocromocitoma sempre deve ser excluído antes do procedimento para evitar picos hipertensivos e descontrole hemodinâmico do paciente<sup>175</sup>.

### 5.3.4.2 Biópsia com agulha para histologia

Paulsen *et al.*<sup>189</sup> estudaram 50 massas, obtendo diagnóstico adequado em 96% dos casos, sendo 70% de metástase, 12% adenoma, 8% carcinoma adrenocortical, 6% feocromocitoma e somente 4% indefinidos.

Não foram demonstradas diferenças significativas no diagnóstico entre os dois métodos de biópsia, sugerindo que a biópsia por aspiração com agulha fina é o método menos agressivo e deve ser o preferido<sup>20</sup>.

## 5.4 Tratamento

### 5.4.1 Procedimentos cirúrgicos

A primeira adrenalectomia foi realizada em 1889, por Thorton. A via abdominal anterior foi o acesso utilizado e este procedimento manteve-se único por quase 40 anos. Na década de 30, iniciaram-se as abordagens por acesso lombar com menor morbidade. O acesso lombar clássico, extraperitoneal, demonstrou maior rapidez, menor sangramento, menor dor no pós-operatório, tornando-se a via de acesso de eleição<sup>20,199-203</sup>.

Em 1993, Gagner *et al.*<sup>204</sup> apresentaram a técnica de adrenalectomia laparoscópica transperitoneal. Em 1995, Mercan *et al.*<sup>205</sup> descreveram o acesso laparoscópico retroperitoneal.

Estudos comparativos entre cirurgia aberta e laparoscópica têm demonstrado não haver diferenças significativas quanto ao risco de complicações entre as duas técnicas<sup>206-210</sup>.

Adrenalectomia posterior aberta foi significativamente mais rápida que adrenalectomia laparoscópica anterior. Entretanto, a laparoscópica resultou em menor perda sanguínea e menor tempo de internação<sup>199,207,208,211-217</sup>.

No início da adrenalectomia laparoscópica, os feocromocitomas eram considerados uma contra-indicação, pois acreditava-se que o pneumoperitônio aumentava os níveis de catecolaminas. Com o passar dos anos, a experiência demonstrou que a adrenalectomia laparoscópica permite uma dissecação mais precisa, diminuindo a chance de crises hipertensivas durante o ato cirúrgico, tornando-a factível em casos selecionados<sup>218,219</sup>.

Kalady *et al.*<sup>220</sup> compararam as adrenalectomias laparoscópicas de forma retrospectiva em 74 pacientes e concluíram que os 27 pacientes portadores de feocromocitoma apresentaram os mesmos níveis de conversão, taxa de complicação e tempo de hospitalização que os tumores benignos<sup>220</sup>. A via laparoscópica anterior é mais recomendável, por manipular menos a adrenal<sup>219</sup>.

Dez estudos compararam diferentes abordagens laparoscópicas, com total de 1014 pacientes. Muitos estudos não demonstraram diferença significativa entre tempo cirúrgico, tempo de hospitalização ou perda sanguínea<sup>221,222</sup>.

Outro estudo comparou mini-laparoscopia e adrenalectomia laparoscópica anterior, sem demonstrar diferença estatística significativa. Porém, a mini-laparoscopia demonstrou menor tempo de hospitalização, menos sangramento, menor taxa de complicações, mas necessita de maior número de procedimentos<sup>223</sup>.

Apesar de séries numerosas de procedimentos, não existe uma qualidade de evidência que nos permita comprovar a superioridade de um procedimento cirúrgico sobre o outro. Necessitamos de um estudo controlado e randomizado para esta definição. Alguns autores acreditam que a realização deste tipo de pesquisa não se faz necessário pelo largo uso do procedimento laparoscópico e os bons resultados obtidos<sup>199,224,225</sup>.

Para carcinoma invasivo mais volumoso, a melhor abordagem não está determinada. Acredita-se que, havendo invasão de órgãos vizinhos, a lesão maligna deveria ser tratada por via aberta, com preferência para a toracofrenolaparotomia<sup>219,225</sup>.

Kageyama *et al.*<sup>226</sup> sugeriram uma forma híbrida de adrenalectomia endoscópica com uso de uma incisão posterior (retroperitoneal) de 5cm e visão direta auxiliada por ótica endoscópica de 30º com uso de extratores e material longo.

Em crianças, pelo fato de haver um número maior de doenças malignas (30% dos “incidentalomas”), recomenda-se adrenalectomia em todos os casos<sup>64</sup>. Kadamba *et al.*<sup>227</sup> descrevem a adrenalectomia laparoscópica nos pacientes pediátricos com lesões de até 7cm e não infiltrativas como eleição, sendo as maiores devendo ser operadas por via aberta.

Mais recentemente, novas técnicas foram apresentadas, como adrenalectomia por minilaparoscopia (instrumentos menores de 3mm), adrenalectomia robótica com telepresença, crioblação adrenal intersticial, ablação de tumores por radiofrequência, injeção de ácido acético por via percutânea guiada por TC<sup>15,223,228-235</sup>.

### 5.4.2 Cirurgia ou tratamento clínico

Pacientes com “incidentalomas” não-funcionantes com diagnóstico de tumor supostamente benigno têm sido controlados pelo tamanho tumoral. Adenoma ocorre em mais de 60% nas lesões até 4cm, mas menos de 15% em lesões acima de 6cm. Por outro lado, a chance de carcinoma adrenocortical em lesões abaixo de 4cm é próxima de 2%, mas sobe para 25% nas lesões acima de 6cm. Portanto, o tratamento cirúrgico em lesões acima de 6cm e tratamento conservador com menos de 4cm parece ser razoável. Em lesões entre 4 e 6cm, as duas opções podem ser aceitas, porém são auxiliadas pelas características da lesão, taxa de crescimento, quantidade de lipídio no interior da massa, que podem sugerir se a lesão é um adenoma ou não. Vários critérios devem ser observados para decisão da melhor abordagem<sup>76,148,175,236-238</sup> (Quadro 8).

**Quadro 8 - Tumores não-funcionantes entre 4 e 6cm**

	Sugere cirurgia	Sugere seguimento
<b>Tamanho do tumor</b>	>4,5cm	<4,5cm
<b>Morfologia da imagem</b>	Massa heterogênea com margem irregular	Imagem homogênea e bordas bem limitadas
<b>TC</b>	Impregnação irregular após contraste endovenoso	Densidade <10HU
<b>RM</b>	Forte impregnação e eliminação lenta de gadolínio	Perda do sinal com deslocamento químico
<b>Características do paciente</b>		
<b>Idade</b>	<35 anos	> 70 anos
<b>Co-morbidade</b>	Ausente ou baixo	Presente

TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética  
 [FONTE: Fassnacht *et al.*<sup>175</sup>]

Cirurgia deveria ser considerada em todos pacientes com tumor cortical clinicamente silencioso com função hormonal<sup>20</sup>.

O feocromocitoma tem indicação cirúrgica pelas crises hipertensivas e suas complicações<sup>239,241</sup>. A sobrevida em pacientes portadores de feocromocitoma benigno é igual à da população geral após a ressecção do tumor. Um terço dos pacientes mantém-se com hipertensão após o tratamento cirúrgico<sup>75</sup>. Para pacientes com lesão irressecável, metastática ou recorrente, a sobrevida em cinco anos é menor do que 60%. Nesses casos o tratamento farmacológico do excesso de catecolamina é mandatório e cirurgia, radioterapia ou quimioterapia podem apresentar um benefício paliativo<sup>242,243</sup>.

Se o aldosteronismo primário for atribuível ao “incidentaloma”, o tratamento é cirúrgico, com normalização da hipocalcemia em 100% dos casos e melhora da hipertensão em 90% dos casos bem diagnosticados, com índice de cura entre 30 a 60%<sup>125</sup>. Mas se a hipertensão é prolongada, é possível que a cirurgia não seja resolutive, pois pode haver associação com hipertensão essencial<sup>225</sup>.

O tratamento clínico mais adequado consiste em diurético poupador de potássio, a espironolactona, porém com a possibilidade de disfunção sexual e ginecomastia em longo prazo. A eplerenona é um novo antimineralocorticóide seletivo para receptor mineralocorticóide com baixa afinidade pelos receptores androgênicos quando comparado com a espironolactona<sup>125</sup>.

A SAGH é um problema diagnóstico e terapêutico. Tanto a adrenalectomia quanto a observação cuidadosa são alternativas de

tratamento. O tratamento clínico baseia-se em corrigir as alterações bioquímicas supostamente causadas pelo excesso de cortisol, mas não possuímos conhecimento adequado do prognóstico e da qualidade de vida até o momento. Alguns trabalhos demonstram melhora da hipertensão, obesidade, *diabetes mellitus* não insulino-dependente, mas ainda são necessários melhores estudos<sup>48,58,69,89,91</sup>.

Após a cirurgia, o paciente deveria ser monitorado com relação ao glicocorticóide, pois a atrofia do lado contralateral pode levar o paciente a crise de insuficiência adrenal, podendo levar à morte. Casos de insuficiência adrenal temporária ocorrem em 75% dos pacientes<sup>89,244</sup>.

Os pacientes com SAGH que necessitam de suplementação medicamentosa após a adrenalectomia variam o uso de cinco dias a mais de 43 meses. A maioria utiliza complemento em torno de 12 meses, com teste de cortisol periódico<sup>89</sup>.

A detecção do carcinoma adrenocortical é crucial, pois a localização da doença em estágio I e II apresenta melhores resultados (66% e 58%, respectivamente), sendo 24% no estágio III e zero no estágio IV em cinco anos. A sobrevida geral é de 30% em 5 anos. Estes estudos, porém, são retrospectivos, com variáveis diferentes, sendo difícil a comparação adequada entre eles<sup>20,245</sup>.

Kasperlik-Zaludka *et al.*<sup>246</sup> apresentaram 82 casos de carcinoma adrenocortical, sendo 35,4% clinicamente silenciosos, descobertos de forma incidental. Utilizaram mitotano no pós-operatório imediato, com resultados melhores na sobrevida geral, 56% em cinco anos. Outros autores

demonstram uma resposta em 33% dos pacientes tratados com mitotano, porém sem melhora da sobrevida<sup>238,245</sup>.

Brauckhoff *et al.*<sup>247</sup> demonstraram uma situação mais rara, porém importante, quando há necessidade de realizar adrenalectomia bilateral (tumores adrenais ou metástases bilaterais). Há indicação de auto-enxerto ou adrenalectomia subtotal, contanto que permaneçam de 15 a 30% da soma das duas glândulas para evitar insuficiência adrenal<sup>247</sup>. Iihara *et al.*<sup>248</sup> apresentaram nove casos de adrenalectomia bilateral, sendo cinco casos parciais e quatro casos totais, todos simultaneamente, por via laparoscópica<sup>248</sup>.

Pacientes portadores de doença metastática de tumor conhecido ou não, parecem não se beneficiar com tratamento cirúrgico. Casos isolados de sobrevida mais longa têm sido descritos em metástase única. Quimioterapia ou radioterapia têm sido as opções, dependendo da histologia do tumor primário<sup>249-251</sup>.



### **5.5 Seguimento do paciente**

A maioria das lesões não tratadas permanecem estáveis, 5 a 25% aumentam de tamanho e 3 a 4% diminuem de tamanho. A recomendação é de reavaliação por imagem de seis em seis meses, dependendo do risco relacionado à suspeita clínica. Além da imagem, a reavaliação hormonal deve ser feita. Após dois anos de seguimento sem modificação da imagem, o acompanhamento pode ser suspenso<sup>175</sup>.

Se o tumor crescer acima de 1cm em seu maior diâmetro, existe a indicação de tratamento cirúrgico<sup>175</sup>.

Hiperatividade endócrina pode ser desenvolvida em mais de 20% dos casos, mas geralmente em lesões abaixo de 3cm. A hipersecreção de cortisol é a mais comum. A progressão para Síndrome de Cushing é incomum (abaixo de 12% no primeiro ano)<sup>252</sup>. A regra de avaliação com teste de supressão noturna com dexametasona 1 mg, catecolaminas ou metabólitos urinários, anualmente, parece ser suficiente por quatro anos. Após este período sem alterações nos hormônios séricos, a chance de evolução é muito pequena. Portanto, o acompanhamento pode ser encerrado.

## 5.6 Fluxograma

Segue em forma de fluxograma a proposta de avaliação e conduta dos "incidentalomas" de adrenal (Figura 2).

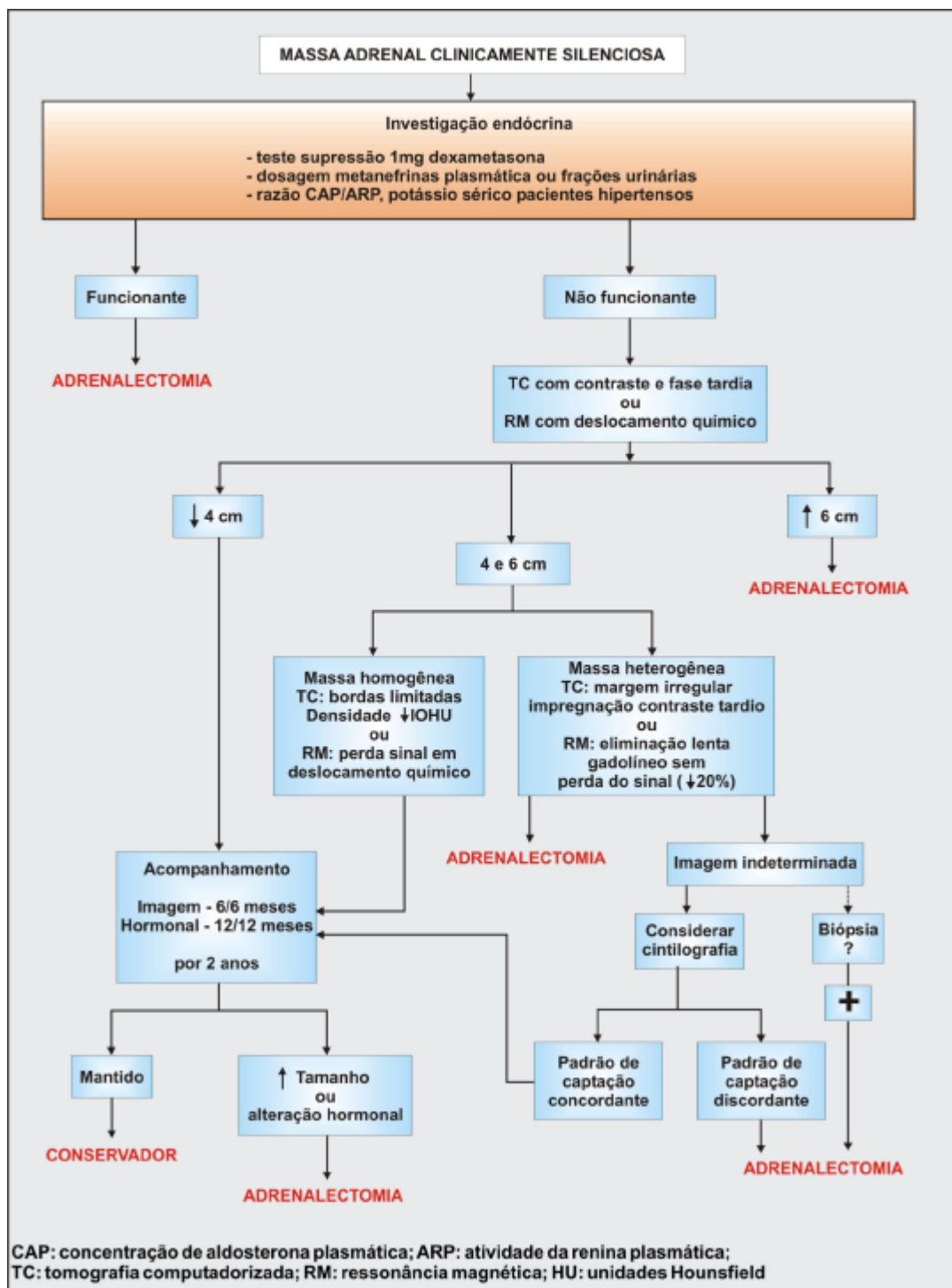


Figura 2 - Fluxograma de investigação dos "incidentalomas" de adrenal

## **6. CONCLUSÕES**

## **a) Métodos diagnósticos**

### **Ultra-som**

Método de triagem mais comum de diagnosticar incidentaloma, porém menos sensível e específico que a TC ou RM, principalmente massas menores de 3 cm. [Nível de evidência: IV-C]

### **Tomografia computadorizada**

A tomografia computadorizada sem contraste é o exame de escolha para lesões homogêneas com atenuação abaixo de 10 HU, com alta especificidade e aceitável sensibilidade. Quando a lesão for superior a 10 HU, há indicação de TC com contraste e imagem tardia. [Nível de evidência III-B]

### **Ressonância magnética**

Ressonância magnética com deslocamento químico (“chemical-shift”) apresenta resultados semelhantes aos da TC com contraste e imagem tardia, discretamente inferior nos casos de adenomas pobre em lipídios [Nível de evidência IV-C]

### **Tomografia com emissão de pósitrons**

A tomografia com eliminação de pósitrons é um exame promissor para avaliação de lesões malignas, porém os estudos apresentam um número pequeno de pacientes avaliados. [Nível de evidência III-B]

### **Cintilografia**

O uso de cintilografia I-NP59 é indicado para avaliação de lesões adrenocorticais, na tentativa de diferenciar lesões malignas de benignas, em casos selecionados, com sensibilidade de 71 a 100% e especificidade de 50 a 100%. [Nível de evidência IV-C]

MIBG está indicado na avaliação de casos com suspeita de feocromocitoma. [Nível de evidência III-B]

A cintilografia ainda não está disponível na prática clínica para avaliação das massas adrenais clinicamente silenciosas. Há necessidade de séries maiores para definição de sua acurácia.

### **Biópsia**

A biópsia por agulha possui uma boa acurácia, mas devido à evolução dos métodos de imagem, sua indicação tornou-se menos comum. [Nível de evidência IV-C]

## **Testes bioquímicos**

As metanefrinas livres no plasma demonstraram nos estudos realizados maior acurácia diagnóstica e podem substituir ou complementar a dosagem das metanefrinas e catecolaminas urinárias. [Nível de evidência III-B]

A supressão com 1 mg de dexametasona deve ser realizada em todos os pacientes para detectar SAGH, mesmo que não esteja claro se estes pacientes serão beneficiados com alguma forma de tratamento. [Nível de evidência IV-C]

Pacientes com hipertensão e incidentaloma devem ser investigados com potássio sérico e relação aldosterona sérica/atividade renina plasmática. [Nível de evidência IV-C]

Avaliação de hormônios sexuais deve ser realizada somente em casos de suspeita de carcinoma adrenocortical, dada a sua raridade. [Nível de evidência IV-C]

## **b) Tratamento**

A cirurgia é recomendada em todos os casos de massas adrenais corticais funcionantes com sintomas clínicos e altamente recomendada em portadores de feocromocitoma. [Nível de evidência III-B]

Pacientes com lesões acima de 6cm devem ser submetidos a adrenalectomia, enquanto que pacientes com lesões abaixo de 4cm, sem imagem suspeita de neoplasia maligna, devem ser observados. As lesões

entre 4 e 6cm devem se avaliadas quanto à suas características, antes que se defina o tratamento, cirúrgico ou observação. [Nível de evidência IV-C]

Se o tratamento cirúrgico for indicado, a adrenalectomia laparoscópica é a técnica com menor morbidade. [Nível de evidência III-B]

### **c) Seguimento do paciente**

Massas não ressecadas devem ser avaliadas por TC de seis em seis meses após o diagnóstico inicial e avaliação hormonal anual por dois anos. [Nível de evidência IV-C]

## **7. REFERÊNCIAS**



1. Vaughan Jr DE, Blumenfeld JD, Pizzo JD, Schichman SJ. The adrenals. In Walch PC. *Campbell's urology*. Maryland: Elsevier Science. 2002. p. 3507-69.
2. Bornstein SR. Clinically inapparent adrenal mass: a challenge for modern medicine. In Conway M, Padmanabhan H. (Comp). Management of the clinically inapparent adrenal mass (Incidentaloma). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/pubs/resources.html>.
3. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement. *Management of the clinically inapparent adrenal mass (Incidentaloma)*. National Library of Medicine (US); 2002. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/pubs/resources.html>.
4. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003; 138(5):424-9.

5. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma." *Surgery*. 1982; 92:866-74.
6. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, Graner JL, Lawrence AM, Paloyan E, Sparagana M. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA*. 1982; 248:701-4.
7. Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001; 2:335-42.
8. Russi S, Blumenthal HT, Gray SH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med*. 1945; 76:284-91.
9. Commons RR, Callaway CP. Adenomas of the adrenal cortex. *Arch Intern Med*. 1948; 81:37-141.
10. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet*. 1967; 1:468-70.
11. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand*. 1968; 184:211-4.
12. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg*. 1985; 149:783-8.

13. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995; 16:460-84.
14. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol.* 2000; 163(2):398-407.
15. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29(1):159-85.
16. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloi E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5301-6.
17. Copeland PM. The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med.* 1983; 98:940-5.
18. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1317-24.
19. Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29:15-25.
20. 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.

21. Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy. In Conway M, Padmanabhan H. (Comp). Management of the clinically inapparent adrenal mass (Incidentaloma). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/pubs/resources.html>.
22. Lau J. Methods of the evidence report. In Conway M, Padmanabhan H. (Comp). Management of the clinically inapparent adrenal mass (Incidentaloma). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/pubs/resources.html>.
23. Sasse, AD. Graus de recomendação e níveis de evidência. In: *Consenso Brasileiro de Infecção do Trato Urinário da Sociedade Brasileira de Urologia*. Ago/Set, 2002. Campinas-SP.
24. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:637-44.
25. Masumori N, Adachi H, Noda Y, Tsukamoto T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. *Urology*. 1998; 52:572-6.
26. Kley HK, Wagner H, Jaresch S, Jungblut R, Schlaghecke R. Endokrin inaktive Nebennierentumoren. In: Allolio B, Schulte HM (eds). *Moderne diagnostik und therapeutische strategien bei nebennierenerkrankungen*. Stuttgart: Schattauer. 1990; 189-97.

27. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991; 110:1014-21.
28. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol*. 1992; 46:18-22.
29. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004; 48(5):583-91.
30. Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, Taccaliti A, Faloia E, Mantero F. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res*. 2000; 33(10):1177-89.
31. Pagani JJ, Bernardino ME. Incidence and significance of serendipitous CT findings in the oncologic patient. *J Comput Assist Tomogr*. 1982; 6(2):268-75.
32. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, Graham SD Jr, Sewell CW, Gedgaudas-McClees K, Baumgartner BR, Torres WE, Erwin BC. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR Am J Roentgenol*. 1985; 144(1):67-9.
33. Hussain S, Beldegrun A, Seltzer SE, Richie JP, Abrams HL. CT diagnosis of adrenal abnormalities in patients with primary non-adrenal malignancies. *Eur J Radiol*. 1986; 6:127-31.

34. Francis IR, Smid A, GrossMD, Shapiro B, Naylor B,Glazer GM. Adrenal masses in oncologic patients: funcional and morphologic evaluation. *Radiology*. 1988; 166:353-6.
35. Virkkala A, Valimaki M, Pelkonen R, Huikuri K, Kahri A, Kivisaari L, Korhonen T, Salmi J, Seppala P. Endocrine abnormalities in patients with adrenal tumours incidentally discovered on computed tomography. *Acta Endocrinol*. 1989;121(1):67-72.
36. Caplan RH, Kisken WA, Huiras CM. Incidentally discovered adrenal masses. *Minn Med*. 1991;74(8):23-6.
37. Chapuis Y. Adrenal surgery in 1990 *Ann Chir*. 1991;45(1):5-7.
38. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *J Urol*. 1992; 147:1478-81.
39. Jockenhovel F, Kuck W, Hauffa B, Reinhardt W, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumors (incidentalomas). *J Endocrinol Invest*. 1992. 15(5):331-7.
40. Kobayashi S, Seki T, Nonomura K, Gotoh T, Togashi M, Koyanagi T. Clinical experience of incidentally discovered adrenal tumor with particular reference to cortical function. *J Urol*. 1993; 150(1):8-12.

41. Nakajo M, Nakabeppu Y, Yonekura R, Iwashita S, Goto T. The role of adrenocortical scintigraphy in the evaluation of unilateral incidentally discovered adrenal and juxtaadrenal masses. *Ann Nucl Med.* 1993; 7(3):157-66.
42. Burt M, Heelan RT, Coit D, McCormack PM, Bains MS, Martini N, Rusch V, Ginsberg RJ. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. Impact of magnetic resonance imaging. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107(2):584-8.
43. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, Blatto A, Olivieri F, Serra G, Camanni F, Messina M. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol.* 1995; 42:129-34.
44. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, Re T, Ferrario R, Colombo P, Sartorio A, Faglia G. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically "silent" adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 1995; 132(4):422-8.
45. Bencsik Z, Szabolcs I, Goth M, Voros A, Kaszas I, Gonczi J, Kovacs L, Dohan O, Szilagyi G. Incidentally detected adrenal tumours (incidentalomas): histological heterogeneity and differentiated therapeutic approach. *J Intern Med.* 1995; 237(6):585-9.
46. Terzolo M, Osella G, Ali A, Reimondo G, Borretta G, Magro GP, Luceri S, Paccotti P, Angeli A. Adrenal incidentaloma, a five year experience. *Minerva Endocrinol.* 1995; 20(1):69-78.

47. Aydintug S, Kocak S, Eraslan S. Primary non-functioning tumours of the adrenal cortex: an eight-year experience in Turkey. *Eur J Surg.* 1996; 162(4):275-8.
48. Seppel T, Schlaghecke R. Subclinical hypercortisolism in incidentally detected adrenal adenoma. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996; 121:503-7.
49. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Anapliotou ML, Nakopoulou L, Makri GG, Papalambros EL. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Am Surg.* 1997; 63(4):356-60.
50. Boland GW, Hahn PF, Pena C, Mueller PR. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 1997; 202:693-6.
51. Bondanelli M, Campo M, Trasforini G, Ambrosio MR, Zatelli MC, Franceschetti P, Valentini A, Pansini R, degli Uberti EC. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. *Metabolism.* 1997; 46(1):107-13.
52. Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A, Snochowska H. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol.* 1997; 46(1):29-37.
53. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, Boscaro M. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:55-62.



54. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg.* 1998; 22(6):599-603.
55. Xiao XR, Ye LY, Shi LX, Cheng GF, Li YT, Zhou BM. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol.* 1998; 82(2):199-205.
56. Tütüncü NB, Gedik O. Adrenal incidentaloma report o r 33 cases. *J Surg. Oncol.* 1999; 70:247-50.
57. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali A, Terzolo M, Osella G, Angeli A. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici. *Urology.* 1999; 54(4):612-6.
58. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1440-8.
59. Luton JP, Martinez M, Coste J, Bertherat J. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143(1):111-7.
60. Favia G, Lumachi F, Basso S, D'Amico DF. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. *Surgery.* 2000; 128(6):918-24.

61. Bulow B, Ahren B; Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal Tumours. Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med.* 2002; 252(3):239-46.
62. Li-H, Yan-W, Zeng-Z, Xiao-H, Feng-C, Wang-H. Adrenal incidentalomas: analysis of 126 cases. *Chin-Med-Sci-J.* 2003, 18 (4):226-30.
63. Miyamori I. Clinical aspect of adrenal incidentaloma. *Nippon Rinsho.* 2004; 62(5):925-8.
64. Masiakos PT, Gerstle JT, Cheang T, Viero S, Kim PC, Wales P. Is surgery necessary for incidentally discovered adrenal masses in children? *J Pediatr Surg.* 2004; 39(5):754-8.
65. Castilho LN, Castillo OA, Denes FT, Mitre AI, Arap S. Laparoscopic adrenal surgery in children. *J Urol.* 2002; 168(1):221-4.
66. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, Sampaio G, Sandrini R. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res.* 2000; 33(10):1225-34.
67. Heffess CS. Adrenal pathology and causes of adrenal masses. In Conway M, Padmanabhan H. (Comp). Management of the clinically inapparent adrenal mass (Incidentaloma). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/pubs/resources.html>.

68. Kjellman M, Larsson C, Backdahl M. Genetic background of adrenocortical tumor development. *World J Surg.* 2001; 25:948-56.
69. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:826-32.
70. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg.* 1994; 129:291-6.
71. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol.* 1998; 48:89-97.
72. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM, Chene G, Grenier N, Laurent F, Tabarin A. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144:401-8.
73. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146:523-9.
74. Lucon AM, Falci R Jr, Praxedes JN, Machado MC, Saldanha LB, Machado MM, Arap S. Multicentric pheochromocytoma and involvement of the inferior vena cava. *São Paulo Med J.* 2001; 119(2):86-8.

75. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, Chaffanjon P. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(5):681-6.
76. Barnett Jr CC, Varma DG, El-Naggar AK, Dackiw AP, Porter GA, Pearson AS, Kudelka AP, Gagel RF, Evans DB, Lee JE. Limitations of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors. *Surgery.* 2000; 128:973-82.
77. Al-Fehaily M, Duh QY. Malignant Adrenal Neoplasms. *Probl Surg.* 2003. 20(3):92-102.
78. Sidhu S, Gicquel C, Bambach CP, Campbell P, Magarey C, Robinson BG, Delbridge LW. Clinical and molecular aspects of adrenocortical tumorigenesis. *ANZ J Surg.* 2003; 73(9):727-38.
79. Lucon AM, Pereira MA, Mendonca BB, Zerbini MC, Saldanha LB, Arap S. Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002; 57(6):251-6.
80. Abrams HL, Siro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1,000 autopsied cases. *Cancer.* 1950; 3:74-85.

81. Lenert JT, Barnett Jr CC, Kudelka AP, Sellin RV, Gagel RF, Prieto VG, Skibber JM, Ross MI, Pisters PW, Curley SA, Evans DB, Lee JE. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery*. 2001; 130:1060-7.
82. Han M, Burnett AL, Fishman EK, Marshall FF. The natural history and treatment of adrenal myelolipoma. *J Urol*. 1997; 157:1213-6.
83. Yildiz L, Akpolat I, Erzurumlu K, Aydin O, Kandemir B. Giant adrenal myelolipoma: case report and review of the literature. *Pathol Int*. 2000; 50:502-4.
84. Chen CL, Huang ST, Chang PL, Ng KF. Adrenal ganglioneuroma: report of five cases. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*. 2000; 23:550-4.
85. Bellantone R, Ferrante A, Raffaelli M, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti F. Adrenal cystic lesions: report of 12 surgically treated cases and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 1998; 21:109-14.
86. Sasano H, Suzuki T, Moriya T. Recent advances in surgical pathology of adrenal incidentaloma. *Biomed Pharmacother*. 2000; 54(Suppl 1):169s-174s.
87. Thompson GB, Young WF Jr. Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15(1):84-90.
88. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994; 23:539-46.

89. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am.* 2004; 84(3):875-85.
90. Morioka M, Kobayashi T, Sone A, Furukawa Y, Tanaka H. Primary aldosteronism due to unilateral adrenal hyperplasia: report of two cases and review of the literature. *Endocr J.* 2000; 47(4):443-9.
91. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B, Salvetti A. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148:213-9.
92. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism.* 1979; 28:955-77.
93. Aron DC, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Findling JW, Forsham PH. Cushing's syndrome: problems in diagnosis. *Medicine.* 1981; 60:25-35.
94. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30:729-47.
95. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2681-6.
96. Castro M, Moreira AC. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. *Arq Brás Endocrinol Metabol.* 2003; 47(4):358-67.

97. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87:998-1003.
98. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Magro GP, Termine A, Paccotti P, Angeli A. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:740-4.
99. Odagiri E, Naruse M, Terasaki K, Yamaguchi N, Jibiki K, Takagi S, Tanabe M, Takano K. The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. *Endocr J.* 2004; 51(3):295-302.
100. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, Yoshimoto T, Shimizu T, Seki T, Takagi S, Imaki T, Takano K. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Horm Metab Res.* 2001; 33:444-50.
101. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Bondeson AG, Bondeson L. Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal gland incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. *Am Surg.* 1990; 56(7):398-403.
102. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(4):489-94.

103. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, Charbonnel B, Tabarin A, Rodien P, Lecomte P, Bardet S, Coffin C, Mahoudeau J; REHOS study group. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study. *Clin Endocrinol*. 2004; 61(3):311-9.
104. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2002; 146:61-6.
105. Hashimoto S, Midorikawa S, Sanada H, Watanabe T. SSPG titer is a diagnostic marker for adrenocortical adenoma in patients with non-functioning adrenal incidentaloma. *Biomed Pharmacother*. 2000; 54(Suppl 1):175S-7S.
106. Vierhapper H, Heinze G, Gessl A, Exner M. Adrenocortical tumors: prevalence of impaired glucose tolerance and of "Paradoxical Rise" of cortisol during an oral glucose tolerance test. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111:15-420.
107. Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, Malagari C, Kaskarelis J, Vlassopoulou V, Alevizaki C, Thalassinos N. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*. 1998; 48:627-33.



108. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol*. 2001; 54:797-804.
109. Porcaro AB, Novella G, Ficarra V, Curti P, Antonioli SZ, Suangwoua HS, Malossini G. Adrenal incidentalomas: surgical treatment in 28 patients and update of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2001; 32(3):295-302.
110. Kann PH, Wirkus B, Behr T, Klose KJ, Meyer S. Endosonographic imaging of benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(4):1694-7.
111. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4872-8.
112. Fernandez-Real JM, Engel WR, Simo R, Salinas I, Webb SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol*. 1998; 49:53-61.
113. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol*. 2002; 57:587-93.

114. Bardet S, Rohmer V, Boux de Casson F, Coffin C, Ronci N, Sabatier JP, Lecomte P, Audran M, Henry-Amar M, Tabarin A. Bone mineral density and biological markers of bone repair in patients with adrenal incidentaloma: effect of subclinical hypercortisolism. *Rev Med Interne*. 2002; 23:508-17.
115. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Guglielmi G, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:5337-41.
116. Sartorio A, Conti A, Ferrero S, Giambona S, Re T, Passini E, Ambrosi B. Evaluation of markers of bone and collagen turnover in patients with active and preclinical Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 1. 1998; 38:146-52.
117. Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, del Puente A, Esposito-del Puente A, Pizzi C, Fonderico F, Lupoli G, Lombardi G. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145:241-7.
118. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A. Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: the effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:2381-5.

119. Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, Thalassinou N. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol*. 2003; 58:72-77.
120. Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali A, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:604-7.
121. Nishikawa T, Saito J, Omura M. Mini review: surgical indications for adrenal incidentaloma. *Biomed Pharmacother*. 2002; 56(Suppl 1):145s-8s.
122. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A. 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.
123. Bertherat J, Mosnier-Pudar H, Bertagna X. Adrenal incidentalomas. *Curr Opin Oncol*. 2002; 14(1):58-63.
124. Murai M, Baba S, Nakashima J, Tachibana M. Management of incidentally discovered adrenal masses. *World J Urol*. 1999; 17:9-14.
125. Khan U, Gomez-Sanchez CE. Primary aldosteronism: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Curr Op Endocrinol Diabetes*. 2004; 11(3):153-7.

126. Young Jr WF, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 1990; 65:96-110.
127. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:952-7.
128. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med.* 1993 ;153:2125-9.
129. Bravo EL. Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23:271-83.
130. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001; 2:156-69.
131. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Huynh TT, Hiremagalur B, Ellingson T, Duddempudi S, Eijsbouts A, Lenders JW. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2175-85.
132. Eisenhofer G, Walther M, Keiser HR, Lenders JW, Friberg P, Pacak K. Plasma metanephrines: a novel and cost-effective test for pheochromocytoma. *Braz J Med Biol Res.* 2000; 33:1157-69.

133. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, Mannelli M, Goldstein DS, Linehan WM, Lenders JW, Pacak K. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1999-2008.
134. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 2002; 287:1427-34.
135. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(10):4533-9.
136. Sawka AM, Gafni A, Thabane L, Young WF Jr. The economic implications of three biochemical screening algorithms for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2859-66.
137. Bernini G, Moretti A, Fontana V, Orlandini C, Miccoli P, Berti P, Basolo F, Faviana P, Bardini M, Salvetti A. Plasma chromogranin. A in incidental non-functioning, benign, solid adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151(2):215-22.
138. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine.* 1991; 70:33-45.

- 139.Cordera F, Grant C, van Heerden J, Thompson G, Young W. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery*. 2003; 134(6):874-80.
- 140.Mantero F, Masini AM, Opocher G, Giovagnetti M, Arnaldi G. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res*. 1997; 47:284-9.
- 141.Bencsik Z, Szabolcs I, Kovacs Z, Ferencz A, Voros A, Kaszas I, Bor K, Gonczi J, Goth M, Kovacs L, Dohan O, Szilagy G. Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:1726-9.
- 142.Bernini GP, Argenio GF, Vivaldi MS, Moretti A, Miccoli P, Iacconi P, Magagna A, Salvetti A. Utility of plasma dehydroepiandrosterone sulphate determination in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*. 1998; 21:365-71.
- 143.Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1982; 139(1):81-5.
- 144.Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, Graner JL, Lawrence AM, Paloyan E, Sparagana M. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA*. 1982; 248(6):701-4.

145. Beldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, Loughlin KR, Gittes RF, Richie JP. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet.* 1986; 163(3):203-8.
146. Defechereux T, Degauque C, Hamoir E, Lamberty G, Preud'homme L, Meurisse M. Discordance between actual and radiologically estimated size of an incidentaloma. Delay in questions regarding operative decision-making criteria. *Ann Chir.* 2002; 127(2):126-9.
147. Sahdev A, Reznick RH. Imaging evaluation of the non-functioning indeterminate adrenal mass. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15(6):271-6.
148. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Eggin TK, Saini S, Mueller PR, Simeone JF. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology.* 1991; 179:415-8.
149. Szolar DH, Kammerhuber F. Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas? *Radiology.* 1997; 202:517-21.
150. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Kazerooni EA. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol.* 1996; 166:531-6.
151. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Goodsitt M. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. *Radiology.* 1996; 200:737-42.

152. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 1998; 207:369-75.
153. Cirillo Jr RL, Bennett WF, Vitellas KM, Poulos AG, Bova JG. Pathology of the adrenal gland: imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170:429-35.
154. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology*. 2004; 231(3):711-6.
155. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(1):215-9.
156. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175:1411-5.
157. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000; 217:798-802.
158. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics*. 2001; 21:995-1012.



159. Korobkin M, Brodeur F, Francis I, Quint L, Dunnick N, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am J Roentgenol.* 1998; 170:747-52.
160. Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 148:531-5.
161. Mitnick JS, Bosniak MA, Megibow AJ, Naidich DP. Non-functioning adrenal adenomas discovered incidentally on computed tomography. *Radiology.* 1983; 148:495-9.
162. Hussain S, Beldegrun A, Seltzer SE, Richie JP, Gittes RF, Abrams HL. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: predictive indices on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 144:61-5.
163. Bae KT, Fuangtharnthip P, Prasad SR, Joe BN, Heiken JP. Adrenal masses: CT characterization with histogram analysis method. *Radiology.* 2003; 228(3):735-42.
164. Gufler H, Eichner G, Grossmann A, Krentz H, Schulze CG, Sauer S, Grau G. Differentiation of adrenal adenomas from metastases with unenhanced computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28(6):818-22.
165. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179:559-68.

166. Korobkin M, Giordano T, Brodeur F, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE, Dunnick NR, Heiken JP, Wang HH. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology*. 1996; 200:743-7.
167. Tsushima Y. Different lipid contents between aldosterone-producing and nonhyperfunctioning adrenocortical adenomas: in vivo measurement using chemical-shift magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:1759-62.
168. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, Heinz-Peer G. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol*. 2002; 41(2):113-22.
169. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology*. 1996; 200:749-52.
170. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW, Mueller PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165:1453-9.
171. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, Hahn PF, Boland GW, Saini S. Characterization of adrenal masses (<5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165:91-5.

172. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, Wilkins GE, Chan NH, Schmidt N, Singer J. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164:637-42.
173. Schwartz LH, Panicek DM, Doyle MV, Ginsberg MS, Herman SK, Koutcher JA, Brown KT, Getrajdman GI, Burt M. Comparison of two algorithms and their associated charges when evaluating adrenal masses in patients with malignancies. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168:1575-8.
174. Krestin GP, Freidmann G, Fishbach R, Neufang KF, Allolio B. Evaluation of adrenal masses in oncologic patients: dynamic contrast-enhanced MR vs. CT. *J Comput Assist Tomogr.* 1991; 15:104-10.
175. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest.* 2004; 27(4):387-99.
176. Yeh HC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1980; 135:1167-77.
177. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DF, Sanders R, Finberg HJ, Hessel SJ, McNeil BJ. Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology.* 1982; 143:121-8.
178. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Glazer GM, Bree RL, Arcomano MA, Schteingart DE, McLeod MK, Sanfield JA, Thompson NW. Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med.* 1994; 35:1145-52.

179. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med*. 2001; 42:884-92.
180. Bardet S, Rohmer V, Murat A, Guillemot C, Marechaud R, Chupin M, Lecomte P, Simon D, Delemer B, Schneebelli S, Beutter D, Jacquin V, Peltier P, Charbonnel B. <sup>131</sup>I-6 [beta]-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *Clin Endocrinol*. 1996; 44:587-96.
181. La Cava G, Imperiale A, Olianti C, Gheri GR, Ladu C, Mannelli M, Pupi A. SPECT semiquantitative analysis of adrenocortical (<sup>131</sup>I)-6 [beta] iodomethyl-norcholesterol uptake to discriminate subclinical and preclinical functioning adrenal incidentaloma. *J Nucl Med*. 2003; 44:1057-64.
182. Zhu RS, Ma JX, Xu JQ. Imaging of adrenal medulla with <sup>131</sup>I-MIBG. Clinical experience in 208 cases. *Chin Med J*. 1988; 101:513-6.
183. Copo Jorge JA, Savío López AM, Dominguez RS, Pando HR. Feocromocitoma: diagnóstico y resultados del tratamiento quirúrgico. *Rev Cubana Cir*. 2002; 41(2):98-103.
184. Ramos CD. Medicina nuclear em urologia: aplicações clínicas. In Prando A, Prando D, Caserta NMG, Bauab Jr. T. (coord). *Urologia: diagnóstico por imagem*. 1997. São Paulo: Sarvier. Cap. 27. p. 440-67.

185. Miskulin J, Shulkin BL, Doherty GM, Sisson JC, Burney RE, Gauger PG. Is preoperative iodine 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma? *Surgery*. 2003; 134(6):918-22.
186. Tenenbaum F, Groussin L, Foehrenbach H, Tissier F, Gouya H, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Bertagna X. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a diagnostic tool for malignancy of adrenocortical tumours? Preliminary results in 13 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150(6):789-92.
187. Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, Langsjo J, Salmi J, Valimaki M, Nagren K, Nuutila P. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11)C-metomidate and (18)F-FDG. *J Nucl Med*. 2004; 45(6):972-9.
188. Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H, Niederle B, Dudczak R, Kletter K. Positron emission tomography imaging of adrenal masses: (18)F-fluorodeoxyglucose and the 11beta-hydroxylase tracer (11)C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(9):1224-30.
189. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182(4):1033-7.

190. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery Jr AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13:202-6.
191. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A, Omeroglu A, Leung DH, Dudas ME, Nissan A, Cordon-Cardo C, Ghossein RA. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. *Mod Pathol.* 2003; 16(8):742-51.
192. Berkman WA, Bernardino ME, Sewell CW, Price RB, Sones Jr PJ. The computed tomography-guided adrenal biopsy. An alternative to surgery in adrenal mass diagnosis. *Cancer.* 1984; 53:2098-103.
193. Heaston DK, Handel DB, Ashton PR, Korobkin M. Narrow gauge needle aspiration of solid adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1982; 138:1143-8.
194. Montali G, Solbiati L, Bossi MC, De Pra L, Di Donna A, Ravetto C. Sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1984; 143:1081-4.
195. Katz RL, Patel S, Mackay B, Zornoza J. Fine needle aspiration cytology of the adrenal gland. *Acta Cytol.* 1984; 28:269-82.
196. Welch TJ, Sheedy 2nd PF, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology.* 1994; 193:341-4.

197. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, Prager G, Nies C, Lorenz K, Barlehner E, Simon D, Niederle B, Beuschlein F, Allolio B, Reincke M. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Hum Pathol.* 2003; 34:180-6.
198. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, Basso SM, Marchesi P, Ciarleglio F, Fassina A, Favia G. CT-scan, MRI and image-guided FNA cytology of incidental adrenal masses. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29(8):689-92.
199. Duh QY. Presidential Address: Minimally invasive endocrine surgery-- standard of treatment or hype? *Surgery.* 2003; 134(6):849-57.
200. Russell CF, Hamberger B, van Heerden JA, Edis AJ, Ilstrup DM. Adrenalectomy: anterior or posterior approach? *Am J Surg.* 1982; 144(3):322-4.
201. Bruining HA, Lamberts SW, Ong EG, van Seyen AJ. Results of adrenalectomy with various surgical approaches in the treatment of different diseases of the adrenal glands. *Surg Gynecol Obstet.* 1984; 158:367-9.
202. Irvin 3rd GL, Fishman LM, Sher JA, Yeung LK, Irani H. Pheochromocytoma. Lateral versus anterior operative approach. *Ann Surg.* 1989; 209:774-8.

203. Nagesser SK, Kievit J, Hermans J, Krans HM, van de Velde CJ. The surgical approach to the adrenal gland: a comparison of the retroperitoneal and the transabdominal routes in 326 operations on 284 patients. 2000; 30:68-74.
204. Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, Bolte E, Albala D, Potvin C, Hamet P, Kuchel O, Querin S, Pomp A. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery*. 1993; 114(6):1120-4.
205. Mercan S, Seven R, Ozarmagan S, Tezelman S. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery*. 1995; 118(6):1071-5.
206. Sprung J, O'Hara Jr JF, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology*. 2000; 55:339-43.
207. Jacobs JK, Goldstein RE, Geer RJ. Laparoscopic adrenalectomy. A new standard of care. *Ann Surg*. 1997; 225:495-501.
208. Vargas HI, Kavoussi LR, Bartlett DL, Wagner JR, Venzon DJ, Fraker DL, Alexander HR, Linehan WM, Walther MM. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care. *Urology*. 1997; 49:673-8.
209. Bonjer HJ, Lange JF, Kazemier G, de Herder WW, Steyerberg EW, Bruining HA. Comparison of three techniques for adrenalectomy. *Br J Surg*. 1997; 84:679-82.



210. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young Jr WF, Farley DR, Ilstrup DM Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery*. 1997; 122:1132-6.
211. Korman JE, Ho T, Hiatt JR, Phillips EH. Comparison of laparoscopic and open adrenalectomy. *Am Surg*. 1997; 63:908-12.
212. MacGillivray DC, Shichman SJ, Ferrer FA, Malchoff CD. A comparison of open vs. laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc*. 1996; 10:987-90.
213. Rayan SS, Hodin RA. Short-stay laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc*. 2000; 14:568-72.
214. Schell SR, Talamini MA, Udelsman R Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost-effectiveness. *Surg Endosc*. . 1999; 13:30-4.
215. Soares Jr RL, Monchik J, Migliori SJ, Amaral JF. Laparoscopic adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. *Surg Endosc*. 1999; 13:40-2.
216. Staren ED, Prinz RA. Adrenalectomy in the era of laparoscopy. *Surgery*. 1996; 120:706-9.
217. Yoshimura K, Yoshioka T, Miyake O, Matsumiya K, Miki T, Okuyama A. Comparison of clinical outcomes of laparoscopic and conventional open adrenalectomy. *J Endourol*. 1998; 12:555-9.

218. Castilho LN, Medeiros PJ, Mitre AI, Denes FT, Lucon AM, Arap S. Pheochromocytoma treated by laparoscopic surgery. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2000; 55(3):93-100.
219. Guazzoni G, Cestari A, Montorsi F, Bellinzoni P, Centemero A, Naspro R, Salonia A, Rigatti P. Laparoscopic treatment of adrenal diseases: 10 years on. *BJU Int*. 2004; 93(2):221-7.
220. Kalady MF, McKinlay R, Olson JA Jr, Pinheiro J, Lagoo S, Park A, Eubanks WS. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. A comparison to aldosteronoma and incidentaloma. *Surg Endosc*. 2004; 18(4):621-5.
221. Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, Honda M, Kokado Y, Miki T, Okuyama A. Laparoscopic adrenalectomy. Comparison of the transperitoneal and retroperitoneal approach. *Eur Urol*. 1998; 33:303-7.
222. Suzuki K, Kageyama S, Hirano Y, Ushiyama T, Rajamahanty S, Fujita K. Comparison of 3 surgical approaches to laparoscopic adrenalectomy: a nonrandomized, background matched analysis. *J Urol*. 2001; 166:437-43.
223. Chueh SC, Chen J, Chen SC, Liao CH, Lai MK. Clipless laparoscopic adrenalectomy with needlescopic instruments. *J Urol*. 2002; 167:39-42.
224. Zeh HJ 3rd, Udelsman R. One hundred laparoscopic adrenalectomies: a single surgeon's experience. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(9):1012-7.
225. Brunt LM. Laparoscopic or open adrenalectomy? *Prob Gen Surg*. 2003; 20(3):103-11.

226. Kageyama Y, Kihara K, Kobayashi T, Kawakami S, Fujii Y, Masuda H, Yano M, Hyochi N. Portless endoscopic adrenalectomy via a single minimal incision using a retroperitoneal approach: experience with initial 30 cases. *Int J Urol*. 2004; 11(9):693-9.
227. Kadamba P, Habib Z, Rossi L. Experience with laparoscopic adrenalectomy in children. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(5):764-7.
228. Brunt LM, Molmenti EP, Kerbl K, Soper NJ, Stone AM, Clayman RV. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy: an experimental study. *Surg Laparosc Endosc*. 1993; 3:300-6.
229. de Canniere L, Lorge F, Rosiere A, Joucken K, Michel LA. From laparoscopic training on an animal model to retroperitoneoscopic or coelioscopic adrenal and renal surgery in human. *Surg Endosc*. 1995; 9:699-701.
230. Whittle DE, Schroeder D, Purchas SH, Sivakumaran P, Conaglen JV. Laparoscopic retroperitoneal left adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome. *Aust N Z J Surg*. 1994; 64:375-6.
231. Gill IS, Soble JJ, Sung GT, Winfield HN, Bravo EL, Novick AC. Needlescopic adrenalectomy-the initial series: comparison with conventional laparoscopic adrenalectomy. *Urology*. 1998; 52:180-6.
232. Schulsinger DA, Sosa RE, Perlmutter AP, Vaughan Jr ED. Acute and chronic interstitial cryotherapy of the adrenal as a treatment modality. *World J Urol*. 1999; 17:59-64.

233. Munver R, Del Pizzo JJ, Sosa RE. Adrenal-preserving minimally invasive surgery: the role of laparoscopic partial adrenalectomy, cryosurgery, and radiofrequency ablation of the adrenal gland. *Curr Urol Rep.* 2003; 4:87-92.
234. Minowada S, Fujimura T, Takahashi N, Kishi H, Hasuo K, Minami M. Computed tomography-guided percutaneous acetic acid injection therapy for functioning adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5814-7.
235. Mayo-Smith WW, Dupuy DE, Simon CJ. Radiofrequency ablation of adrenal neoplasms. *Sem Interv Radiol. Radiofreq Ablat.* 2003; 20(4):303-6.
236. van Erkel AR, van Gils AP, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke TH. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr.* 1994; 18:432-8.
237. Favia G, Lumachi F, Basso S, D'Amico DF. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. *Surgery.* 2000; 128:918-24.
238. Schteingart DE. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2000; 33(10):1197-200.
239. Gaboardi F, Carbone M, Bozzola A, Galli L. Adrenal incidentalomas: what is the role of fine needle biopsy? *Int Urol Nephrol.* 1991; 23:197-207.
240. Bravo EL. Pheochromocytoma. *Cardiol Rev.* 2002; 10:44-50.

241. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001; 134:315-29.
242. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127:143-55.
243. Pommier RF, Vetto JT, Billingsly K, Woltering EA, Brennan MF. Comparison of adrenal and extraadrenal pheochromocytomas. *Surgery.* 1993; 114:1160-5.
244. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, Erdogan G. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J.* 2003; 50:399-408.
245. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med.* 1999; 130:759-71.
246. Kasperlik-Zaluska AA. Clinical results of the use of mitotane for adrenocortical carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2000; 33(10):1191-6.
247. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Bar A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bonsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery.* 2003; 134(6):1020-7.

248. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Omi Y, Kodama H, Igari Y, Yamazaki K, Obara T. Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. *Surgery*. 2003; 134(6):1066-72.
249. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol*. 2002; 56:95-101.
250. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71:981-5.
251. Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer*. 1998; 82:389-94.
252. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:520-6.