

Incidentaloma de supra-renal

Tania Luiza da Abadia

Farmaceutica e Bioquimica, formada pela universidades Paulista UNIPLAN-DF turma 2 semestre /2008

Introducao:

A descoberta incidental de lesão adrenal tem sido um evento frequente na medicina moderna de alta tecnologia, como resultado da ampla disseminação.

Na pratica clinica de tecnicas de imagem mais sofisticadas para avaliação abdominal. O incidentaloma adrenal (IA) é definido como uma lesão anatomica geralmente > 1 cm de diâmetro, descoberta casualmente por exames de imagem,

Na ausência de sintomas ou achados clinicos sugestivos de doença adrenal.

As massas adrenais estão entre os tumores humanos mais prevalentes, apenas da raridade do câncer adrenal primario. Os IA acometem cerca de 3% da população de meia-idade, mas nos idosos sua prevalência eleva-se expressivamente para 10%.

O adenoma cortical clinicamente silencioso é o tumor mais frequente entre os IA.

Contudo tumores secretores produzindo síndrome de Cushing, feocromocitoma e hiperaldosteronismo primario podem ser causas subjacentes.

Etiologia e diagnóstico

A ampla maioria dessas lesões é de origem adrenocortical, mais freqüentemente adenomas. A etiologia inclui tumores benignos e malignos de todas as zonas do córtex e medula adrenal, metástases para as glândulas adrenais, assim como doenças infiltrativas. A investigação pode levar ao diagnóstico de massas "pseudo-adrenais", correspondendo a tumores ou artefatos oriundos de estruturas adjacentes (p. ex.: rim, pâncreas, baço, linfonodos, estruturas vasculares).

Embora os incidentalomas sejam, por definição, massas clinicamente silenciosas, cuidadosa investigação, incluindo a história familiar e exame físico, deve ser realizada. A maioria dos IAs são pequenos e não funcionais, não necessitando tratamento, mas função subclínica pode estar presente em até 17% (6). Com freqüência, pacientes analisados retrospectivamente apresentam sintomas ou sinais relacionados a um tumor adrenal (5). Prudente avaliação para excluir hiperatividade cortical ou medular é justificada. A presença de tumores malignos extra-adrenais ou doenças associadas como tuberculose ou síndromes familiares deve sempre ser considerada. Infecções na glândula adrenal incluem infecções fúngicas e granulomatosas, como tuberculose e histoplasmose, e usualmente ocorrem em pacientes imunossuprimidos. Feocromocitoma pode estar associado com carcinoma medular da tireoide e hiperparatireoidismo (neoplasia endócrina múltipla tipo 2), doença de von Recklinghausen e síndrome de von Hippel-lindau (hemangioblastoma do sistema nervoso central, angioma da retina, cistos renais e carcinoma) (5).

A abordagem diagnóstica ideal para IAs está ainda em debate. Contudo, a maioria dos clínicos concordam que a avaliação se inicia com a história e exame físico, enfatizando sinais e sintomas de hiperfunção adrenal e malignidade. Uma abordagem custo-efetiva deve ser concebida (4). A primeira importante questão a ser levantada é se a lesão é hormonalmente ativa, mesmo na ausência de um quadro clínico clássico. A segunda é se a massa é maligna. Ainda, deve-se ponderar se uma extensiva avaliação por meio de exames complementares está justificada, pois em alguns pacientes o processo diagnóstico poderá criar considerável ansiedade, despesas e, se invasivo, dor e desconforto (5).

Para o diagnóstico diferencial, existem três categorias de possibilidades:

1. Massa não funcionante: adenoma benigno, hematoma, cisto, mielolipoma, adrenolipoma, neurofibroma, ganglioneuroma, hamartoma, teratoma, infeccioso, carcinoma metastático, malignidade primária;
2. Massa hiperfuncionante: feocromocitoma, aldosteronismo primário, síndrome de Cushing, tumor masculinizante ou feminilizante, malignidade primária, hiperplasia nodular;
3. Massa pseudo-adrenal: massa renal, massa pancreática, massa gástrica, massa de origem vascular, artefato técnico.

Status funcional - avaliação hormonal

Está tornando-se claro que a maioria dos adenomas/incidentalomas adrenocorticais tem algum grau de autonomia funcional, representado por atividade hormonal, embora a grande proporção seja clinicamente silenciosa. Anormalidades da função endócrina têm sido observadas em um substancial número de pacientes com incidentalomas. Esse achado tem relevância clínica porque hiperfunção endócrina (hipercortisolismo, aldosteronismo, feocromocitoma) pode estar associada com morbidade significativa. A triagem deve ser feita para excluir tumor funcionante em todos os pacientes com IA. O primeiro passo inclui um teste de supressão noturna com baixa dose de dexametasona, a dosagem de catecolaminas ou metanefrinas na urina de 24 horas, potássio sérico e, em pacientes hipertensos, a razão aldosterona/atividade da renina plasmática. Dosagem de DHEAS (sulfato de deidroepiandrosterona) pode mostrar evidência de excesso de androgênio adrenal. Resultados positivos devem ser seguidos por avaliações hormonais específicas para o diagnóstico definitivo (5). Assim, o primeiro passo na avaliação de uma massa adrenal é estabelecer se ela é hormonalmente ativa. Apesar da extensiva experiência, há pouco consenso sobre a seleção dos testes mais apropriados e custo-efetivos para a avaliação endócrina de IAs (9). Existe suficiente evidência para apoiar a triagem para as seguintes formas de hiperfunção adrenal ou função autônoma:

- Síndrome de Cushing subclínica (ou secreção autônoma de glicocorticóide subclínica);
- Feocromocitoma;
- Aldosteronismo primário.

Síndrome de Cushing subclínica

Pacientes com síndrome de Cushing subclínica (SCS) não apresentam os usuais estígmas da síndrome de Cushing, mas podem ter os efeitos colaterais de secreção endógena contínua de cortisol (10). SCS é a anormalidade hormonal mais freqüente (5% a 8%) detectada em pacientes com IAs(10,11). Desta forma, verificação da autonomia adrenal cortical é essencial em todos os pacientes com IAs. Devido à falta de sensibilidade da maioria dos ensaios de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a maioria dos centros utiliza uma medida alternativa da autonomia adrenal com o teste de supressão noturna da dexametasona. Alguns centros usam uma dose maior de dexametasona (3 mg em vez da habitual 1 mg) para reduzir resultados falso-positivos (10).

Adrenalectomia pode estar indicada para evitar as consequências da supressão cortical contralateral. Na ausência de um estudo prospectivo randomizado é razoável considerar que pacientes jovens e aqueles com desordens potencialmente atribuíveis à secreção autônoma de glicocorticóides (p. ex.: recente aparecimento de hipertensão, diabetes, obesidade e massa óssea diminuída) e tem ausência de supressão ao teste de supressão noturna com dexametasona (cortisol sérico maior que 2,2-5 mcg/dL às 8:00 horas) ou cortisol urinário livre em 24 horas maior que 20 mcg são candidatos para adrenalectomia. O paciente com SCS deve ser tratado com cobertura perioperatória de

glicocorticóide devido ao risco de insuficiência adrenal, crise hemodinâmica e morte. Perda de peso, melhora na hipertensão e no controle glicêmico, e normalização dos marcadores de remodelação óssea são freqüentemente obtidos após adrenalectomia unilateral em pacientes com SCS (8).

Feocromocitoma clinicamente silencioso

De todos os pacientes com IAs, aproximadamente 5% têm feocromocitoma (12). A triagem ideal é motivo de debate e depende da instituição ou do laboratório. Para pacientes nos quais a probabilidade pré-teste de feocromocitoma é alta (como pacientes com uma massa adrenal vascular ou não homogênea), é razoável triar com dosagem das metanefrinas plasmáticas fracionadas e dosagens urinárias de metanefrinas e catecolaminas totais em 24 horas. Contudo, quando a suspeita clínica de feocromocitoma é baixa (auxiliada pelo aspecto nos exames de imagem) e se deseja meramente descartar o diagnóstico, a dosagem urinária de metanefrinas e catecolaminas totais em 24 horas são preferidas, pois metanefrinas plasmáticas fracionadas têm especificidade e valor preditivo positivo inferior comparado com catecolaminas e metanefrinas urinárias totais (13). Resultados falso-positivos de metanefrinas plasmáticas podem resultar em testes endócrinos adicionais, exames de imagem e, possivelmente, cirurgia, todos desnecessários, particularmente em idosos. É importante operar esses tumores por que: 1) a hipertensão associada é curável com remoção cirúrgica do tumor; 2) há o risco de paroxismo letal; e 3) 10% dos tumores são malignos (11).

Aldosteronismo primário

De todos os pacientes com IAs, aproximadamente 1%, têm aldosteronismo primário (AP) (11). O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com hipertensão e hipocalemia espontânea (K^- sérico $<3,5$ mEq/l; sem uso de diuréticos há pelo menos três semanas e com dieta normossódica). A apresentação clínica pode incluir sintomas como fraqueza muscular, parestesias, dor de cabeça e poliúria, que usualmente estão relacionadas à hipocalemia e alcalose metabólica leve. No entanto, os critérios diagnósticos para AP têm sido ampliados de duas importantes maneiras: normocalemia não exclui mesmo formas tumorais de AP, nem níveis normais de aldosterona (14). Aldosteronismo primário é uma importante causa de hipertensão secundária e pode ser significativamente mais freqüente do que previamente relatado (até 5% a 15% da população hipertensa), podendo ser a forma mais comum de hipertensão curável (15). Hipertensão melhora em 99% e resolve, no mínimo, em 33% dos pacientes seguindo adrenalectomia (16).

O diagnóstico bioquímico é apoiado pelo achado de aldosterona plasmática elevada (normal 5-15 ng/dl) ou excesso de excreção de aldosterona urinária com atividade diminuída da renina plasmática (ARP) menor do que 1,0 ng/ml/h. A maioria dos pacientes tem hipocalemia espontânea e caliurese maior de 30 mEq/dia. A utilidade da razão aldosterona plasmática/atividade da renina (ARP) na triagem para AP foi descrita (17). Unidades aplicando o teste de triagem aldosterona/ARP estão diagnosticando muito mais do que faziam anteriormente e diagnosticando formas normocalêmicas de AP (14, 15,18). Uma relação entre aldosterona plasmática (ng/dl) e ARP (ng/ml/h) maior do que 20-25 sugere o diagnóstico de AP (14).

Triagem para outros processos hormonalmente ativos

Tumores adrenocorticiais secretores de hormônios sexuais são raros; pacientes com esses tumores usualmente apresentam sintomas e, desta forma, não se apresentam como IAs. A triagem rotineira para o excesso de hormônios sexuais em um paciente com IA não é justificada. Hiperplasia adrenal congênita não clássica pode causar massas adrenais unilaterais ou bilaterais. No entanto, a recomendação do teste de estimulação com cosintropina em todos os pacientes com IAs não pode

ser apoiada em vista da relativa infreqüência de hiperplasia adrenal congênita não clássica. Além disso, distúrbios sutis na secreção de esteróides nos adenomas podem elevar os níveis de 17-OH-progesterona e levar a uma resposta exagerada à estimulação por cosintropina. Teste de estimulação por cosintropina deve ser reservado para pacientes nos quais se suspeita de hiperplasia adrenal congênita não clássica em bases clínicas ou em pacientes com massas adrenais bilaterais (11).

Avaliação do risco de malignidade

Simultaneamente à avaliação bioquímica, todos os IAs devem ser avaliados quanto ao risco de malignidade. O cenário no qual a lesão aparece deve ser primeiramente considerado. Uma massa adrenal no paciente com câncer metastático não requer avaliação, exceto se houver suspeita clínica de que a lesão é hormonalmente ativa ou se a demonstração de doença metastática na adrenal modificar a terapia. A avaliação diagnóstica nessa situação deve ser reservada para o paciente com doença unilateral, potencialmente ressecável (19). Características sugestivas de malignidade são grande tamanho, margens irregulares, densidade não homogênea e um valor de atenuação >20 unidades Hounsfield (UH) na tomografia computadorizada (5).

O fator tamanho

O tamanho de um IA é um parâmetro útil para distinguir lesões benignas de malignas (5). A incidência de carcinoma adrenocortical em massas adrenais maiores do que 6 cm tem variado de 35% a 98% (19). Em uma revisão de 630 casos de incidentalomas relatados na literatura, 26 carcinomas adrenocorticais foram relatados, 85% dos quais eram >6 cm de diâmetro (20). Antes que dados clínicos de boa qualidade fossem disponíveis, uma abordagem epidemiológica preditiva foi usada para guiar o uso do tamanho do tumor no manejo dos IAs. Com base em dados que sugeriam a prevalência de carcinoma adrenocortical silencioso em menos que 1/250.000 e a prevalência de adenomas benignos maiores de 6 cm em aproximadamente 1/4000 (dados de necrópsia), foi sugerido que 60 operações em pacientes com massas adrenais maiores de 6 cm seriam necessárias para remover um carcinoma adrenocortical (21). Contudo, carcinomas adrenocorticais menores do que 6 cm foram descritos (2,22,23) e é lógico pensar que, em algum ponto de sua evolução, carcinomas adrenais primários sejam lesões menores do que esse limiar (7). Aprendemos, então, que com um limiar de 6 cm, seriam três operações (e não 60) em pacientes com massas adrenais para remover um carcinoma adrenocortical (2). Além disso, apenas 6 e 12 operações por caso de carcinoma adrenocortical seriam necessários com limites de decisão cirúrgica de 5 e 4 cm, respectivamente (2,11). Dada a freqüência com a qual modalidades de imagem abdominais são agora usadas, pode-se esperar detectar alguns tumores malignos antes que eles tenham crescido até 6 cm de diâmetro. Assim, um limiar para remoção de lesões de 4-5 cm em diâmetro ou maiores parece razoável, desde que cada paciente seja individualizado de acordo com as características de imagem da lesão e com outras variáveis clínicas (19).

A sobrevida em cinco anos para todos os pacientes com carcinoma adrenocortical é de aproximadamente 16%. Contudo, a sobrevida de cinco anos para pacientes com pequenos carcinomas adrenocorticais (estágios I e II - confinados à glândula adrenal) é de aproximadamente 42%. Infelizmente, apenas 32% dos pacientes são diagnosticados nos estágios I e II(11). Assim, o único tratamento efetivo do carcinoma adrenocortical é a ressecção, apoiada no diagnóstico precoce, o que enfatiza a importância do fator tamanho.

Aspecto das lesões nos exames de imagem

As características em imagens de TC de IA têm sido usadas para ajudar a determinar o risco de malignidade (24). Cistos, mielolipomas e hemorragia adrenal têm características tomográficas específicas que são diagnósticas e não necessitam avaliação adicional (25). Adenomas benignos são

lesões geralmente homogêneas com margens lisas, regulares, encapsuladas que não aumentam de tamanho no curso do tempo (21,26). Carcinomas adrenais primários, em contraste, são tumores tipicamente não homogêneos, com bordas irregulares e podem ter evidência de invasão local ou linfadenopatia associada. A maioria dos adenomas têm baixos valores de atenuação (<10 UH) em tomografias, enquanto que carcinomas têm muito mais alta atenuação (>18 UH). Contudo, alguns adenomas têm também valores de atenuação >10 UH (19).

Ressonância magnética (RM) proporciona detalhes anatômicos e caracterização tecidual, tem a vantagem de evitar a exposição à radiação ionizante, embora seja mais cara do que TC. Tumores adrenais malignos usualmente exibem baixa intensidade de sinal em imagens T1 e alta intensidade em imagens T2, enquanto que a maioria dos tumores benignos tem intensidade de sinal baixa ou isointensa em ambas as T1 e T2. Entretanto, quase 30% das massas não podem ser confiavelmente distinguidas em imagens T2. A capacidade multiplanar da RMI é útil em demonstrar a invasão do carcinoma, particularmente para a veia cava (5). Outra utilidade da RM é diferenciar neoplasias adrenais com base no conteúdo lipídico. Adenomas, diferentemente de carcinomas, apresentam alto conteúdo lipídico (19).

A cintilografia adrenal proporciona, além da localização anatômica, caracterização funcional baseada na captação e acúmulo de radiotraçadores nos tecidos funcionantes. Adenomas benignos mostram, tipicamente, captação de NP-59 (I-6-beta-iodometil-norcolesterol), enquanto que lesões malignas e outras não adenomatosas fálgam em demonstrar captação do NP-59 (19). Captação usualmente significa que o adenoma acumula o radioisótopo, mesmo que ele não processe colesterol para os produtos secretórios finais. Não obstante, carcinomas bem diferenciados com captação do radiotraçador foram descritos (5). A aplicação da cintilografia com NP-59 na avaliação de pacientes com IAs tem sido limitada. As razões incluem o retardo de cinco a sete dias na formação da imagem após a injeção do radionuclídeo e a necessidade de que iodeto de potássio seja administrado oralmente por uma semana antes e após a formação da imagem para bloquear a captação tireoidiana do iodo radioativo (19).

Biópsia aspirativa por agulha fina

Embora tenha sido sugerido que biópsia aspirativa por agulha fina devesse ser realizada em todos os pacientes sem evidência de hiper ou hipo função hormonal (27), ela é ocasionalmente indicada para avaliação do paciente com massa adrenal. Seu papel primário é distinguir tecidos adrenais de não adrenais (p. ex.: metástases), nos casos em que o diagnóstico tecidual de uma metástase adrenal é necessário para guiar a terapia(19). Em pacientes com tumores malignos extra-adrenais, principalmente dos pulmões, o IA (especialmente se bilateral) pode ser uma metástase. Neste caso, biópsia por agulha fina pode ser indicada, feita usualmente sob orientação tomográfica (5). O valor preditivo positivo da biópsia e da citologia no cenário de uma metástase adrenal se aproxima de 100% (7). Entretanto, a citologia do material obtido freqüentemente é inadequada para diferenciação entre adenoma e câncer adrenal primário (19). Embora critérios patológicos possam ser consistentes com adenoma cortical benigno, eles não são diagnósticos (28). Devido a essa limitação, ao fator custo e a possibilidade de semeadura tumoral no trajeto da agulha, além de outras complicações (sangramento, pneumotórax, pancreatite), biópsia aspirativa por agulha fina não deve ser realizada, a não ser que haja a suspeita de metástase e feocromocitoma tenha sido excluído (19,29). É imperativo que feocromocitoma seja excluído bioquimicamente antes que uma biópsia de adrenal seja feita, para evitar a precipitação de crise hipertensiva (19).

Recomendações para o manejo

O paciente assintomático com cisto, mielolipoma ou hemorragia adrenal radiograficamente óbvio não necessita testes adicionais. Todos os outros pacientes devem receber triagem bioquímica para

determinar se as lesões são hormonalmente ativas. Avaliação bioquímica deve incluir rotineiramente a coleta de urina de 24 horas para catecolamina e metanefrinas para excluir feocromocitoma. DHEAS plasmático deve ser medido e teste de supressão com baixa dose de dexametasona deve ser realizado para excluir hipercortisolismo e SCS. Se houver falha em suprimir cortisol com dexametasona, deve-se proceder a estudos diagnósticos adicionais, incluindo medidas de cortisol urinário livre, análise do ritmo diurnal e ACTH plasmático. Pacientes hipertensos ou hipocalêmicos devem ter a concentração plasmática de aldosterona e a atividade da renina plasmática medidas para avaliar hiperaldosteronismo (19).

Uma política conservadora deve ser mantida para IAs pequenos (< 4 cm), comprovadamente não funcionais, pois a tendência de crescimento é lenta e a maioria permanece hormonalmente inativa por longo tempo de seguimento (29,30). A presença de um tumor hormonalmente ativo é indicação para adrenalectomia ou, no caso de massas adrenais não funcionantes, se o tumor é maior do que 4-5 cm de diâmetro ou as características tomográficas ou de MRI são atípicas para um adenoma (19). Embora a história natural de SCS e sua morbidade não sejam claras, adrenalectomia é indicada para pacientes com essa condição, especialmente na presença de problemas clínicos (hipertensão, obesidade, diabetes, osteoporose) potencialmente agravados pelo excesso de glicocorticóide. Uma vez que a glândula adrenal contralateral pode ser suprimida pela secreção de cortisol prolongada, esses pacientes necessitam terapia glicocorticóide durante e após a cirurgia, como na síndrome de Cushing evidente. Além disso, advoga-se o tratamento clínico pré-operatório com um antagonista adrenérgico alfa-1 (p. ex.: prazosin, doxazosin) em pacientes com feocromocitoma incidental, mesmo se normotensos. Tal tratamento permitirá a expansão do leito vascular e volume plasmático e reduzirá a quantidade de líquidos necessários para a manutenção da pressão sanguínea quando o tumor for removido (5).

As vantagens da adrenalectomia laparoscópica foram claramente demonstradas (31). Tumores maiores, incluindo feocromocitomas, são rotineiramente excisados laparoscopicamente, enquanto se mantêm os princípios oncológicos (32). Tumores de até 9 cm podem ser excisados pela abordagem transabdominal lateral quando não houver evidência de invasão local ou aderências (33). Pacientes com metástase adrenal, no contexto de doença metastática óbvia, não necessitam avaliação diagnóstica adicional da adrenal, pois a terapia não será alterada. Pacientes com suspeita de metástase na adrenal devem ser considerados para FNA apenas se a biópsia afetar a terapia subsequente. Adrenalectomia nesse contexto deve ser reservada para o paciente com uma metástase unilateral e sem evidência de doença em outros órgãos (19).

Seguimento

Um dos assuntos mais controversos no manejo de pacientes com IAs é a freqüência e duração das avaliações de seguimento. Recomenda-se que todos os IAs não hipersecretórios menores do que 4 cm de diâmetro sejam seguidos clinicamente e por exames radiológicos seriados em intervalos regulares. A possibilidade de evolução para autonomia adrenal também apóia a recomendação de uma segunda avaliação hormonal completa nas visitas de seguimento do primeiro e segundo ano. Uma vez que massas malignas tendem a crescer rápido, advoga-se realizar exames de imagem a cada três a seis meses no primeiro ano após a detecção do IA e, então, avaliação hormonal e por imagem a cada um ou dois anos, por um período que aguarda ser definido pelos dados vindouros de seguimento a longo prazo de grandes séries (5,8). Outros sugeriram seguimento por exame de imagem a cada 3, 9, e 18 meses após detecção de um incidentaloma (34). Pela ausência de radiação em comparação com TC, um protocolo com RM e, em casos inequívocos, ecografia, pode ser preferível (5). Cirurgia está usualmente indicada para lesões que crescem significativamente de diâmetro no curso do seguimento. No entanto, atualmente a laparoscopia permite estender a indicação cirúrgica para a remoção de lesões relativamente pequenas, mesmo quando uma mínima dúvida existe sobre a sua natureza (5).

Objectivo: Sugerir um protocolo de avaliação e atitude terapêutica dos adrenalomas baseado nas mais recentes e consensuais opiniões de diversos autores, divulgadas em artigos científicos.

Material e Métodos: Análise crítica de artigos publicados recentemente sobre incidentaloma da glândula supra- renal.

Conclusões:

Existem ainda lacunas no conhecimento em relação à incidência, prevalência e história natural dos IAs. Recomenda-se que os pacientes sejam manejados por uma equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em endocrinologia, radiologia, cirurgia e patologia. IAs devem ser caracterizados com relação ao status funcional (história, exame físico e levantamento hormonal) e ao potencial maligno (tamanho e aspecto em exames de imagem). Se hipersecreção hormonal for identificada, o tratamento cirúrgico estará indicado. Avaliações clínicas, hormonais e radiológicas devem ser realizadas para o seguimento.

Resumo:

Incidetalomas da glândula adrenal são massas ocasionalmente descobertas por exames de imagem na ausência de sintomas ou achados clínicos sugestivos de doença adrenal. A abordagem diagnóstica e terapêutica ideal para os incidentalomas da adrenal é ainda controversa, mas com o resultado de avanços tecnológicos no campo dos exames de imagem essa entidade possivelmente será encontrada mais freqüentemente na prática clínica. A maioria das lesões são benignas e não secretam hormônios, mas todas as massas incidentalmente encontradas devem ser avaliadas com o objetivo de excluir síndromes hipersecretórias ou malignidade. Neste artigo é feita uma revisão sobre o estado atual do manejo dos incidentalomas de adrenal, incluindo os possíveis diagnósticos diferenciais, tratamento e seguimento.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao professor Marco Antonio, que tanto contribuiu para meu crescimento profissional. E tambem a toda equipe da AC&T, Bem como Prof. Dr Naum e familia.

Bibliografia

1. Tiburi MF, Incidentalomas da glândula adrenal, MOREIRA JR, 2004, 181-185.
2. Saad MJA, Maciel RMB, Mendoca BB, Endocrinologia, incidentaloma de Adrenal, Atheneo pg 599-612.
3. Marcelino j, Dias j, Matins F, Lopes T, **Incidetaloma da glândula supra-renal Avaliação e atitude terapêutica** *Acta Urológica Portuguesa* 2000, 17; 4: 35-40 35