

O MANEJO, O DIAGNÓSTICO E A APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO TUMOR SECRETOR DE CATECOLAMINAS

THE MANAGEMENT, DIAGNOSIS AND CLINICAL PRESENTATION OF CATECOLAMIN SECRETING TUMOR

NÁRRYMAM ALBINO TEIXEIRA¹, KÉSIA CRISTINA ARAÚJO ANDRADE¹, LAÍS CUNHA SCALLA¹, RAQUEL THEÓFILO DO NASCIMENTO SOUZA¹, REBECA DE PAULA PEDROSA¹, LARA MARUSE DO MONTE ANDRADE², JULIANA MOREIRA DE QUEIROZ², NICHOLAS ALMEIDA SÁ^{3*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade UNIFAMINAS-Muriaé; 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE-GV); 3. Médico formado pela Faculdade de Minas Faminas-BH, médico plantonista da UPA nordeste e UPA pampulha na cidade de Belo Horizonte.

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. nicholasas123456@gmail.com

Recebido em 09/09/2020. Aceito para publicação em 07/10/2020

RESUMO

Os feocromocitomas são tumores secretores de catecolaminas, é um tumor raro e mais da metade dos pacientes com o tumor descobrem acidentalmente durante a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética do abdômen. Os pacientes com feocromocitoma normalmente apresentam clínica assintomática, e quando presente a clínica se apresenta comumente com uma tríade clássica de sintomas, que consiste em cefaleia episódica, sudorese e taquicardia. Os diversos marcadores imunohistoquímicos e outros marcadores de prognóstico têm sido avaliados quanto à associação com malignidade em feocromocitomas adrenais. O diagnóstico de feocromocitoma é realizado de acordo com a confirmação bioquímica de hipersecreção de catecolaminas e da identificação por exames de imagem. O tratamento consiste na ressecção do feocromocitoma com preparos específicos pré e pós cirúrgicos, sendo a abordagem laparoscópica a técnica de escolha para tal procedimento.

PALAVRAS-CHAVE: Feocromocitoma, tratamento, diagnóstico, manifestações clínicas.

ABSTRACT

Pheochromocytomas are catecholamine-secreting tumors, it is a rare tumor and more than half of patients with the tumor discover it accidentally during computed tomography or magnetic resonance imaging of the abdomen. Patients with pheochromocytoma usually have an asymptomatic clinic, and when present the clinic usually presents with a classic triad of symptoms, consisting of episodic headache, sweating and tachycardia. The different immunohistochemical markers and other prognostic markers have been evaluated for association with malignancy in adrenal pheochromocytomas. The diagnosis of pheochromocytoma is performed according to the biochemical confirmation of catecholamine hypersecretion and identification by imaging exams. Treatment consists of resection of pheochromocytoma with specific pre and post surgical preparations, with the laparoscopic approach being the technique of choice for such

a procedure.

KEYWORDS: Pheochromocytoma therapy; signs and symptoms; diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

Os feocromocitomas são tumores secretores de catecolaminas que surgem de células cromafins da medula adrenal podem ser denominados tumores paragangliomas secretores de catecolaminas e quando surgem dos gânglios simpáticos são denominados feocromocitomas extra-adrenais. O Feocromocitoma é um tumor neuroendócrino raro, ocorrendo em menos de 0,2% dos pacientes com hipertensão arterial sistêmica^{1,2}, em aproximadamente 60% dos pacientes o tumor é descoberto acidentalmente durante a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do abdomen, conhecidos por incidentalomas, tumores encontrados por coincidência.

Estudos demonstram que a incidência anual de feocromocitoma é de aproximadamente 0,8 por 100.000 pessoas ao ano³, porém há relatos de que esses dados sejam subestimados⁴. Embora os feocromocitomas possam ocorrer em qualquer idade, eles são mais comuns na quarta à quinta década e são igualmente comuns em homens e mulheres⁵. Os feocromocitomas ocorrem de forma esporádica, 40% dos pacientes com o tumor têm a doença como parte de um distúrbio familiar, nesses pacientes, os feocromocitomas têm maior probabilidade de serem feocromocitomas adrenais bilaterais ou paragangliomas. Estudos demonstraram a associação de distúrbios familiares com a ocorrência de feocromocitoma adrenal, todos com herança autossômica dominante, tais como a síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), a neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2) e, menos comumente, a neurofibromatose tipo 1 (NF1).

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Pheochromocytoma; Therapy; Diagnosis Signs and Symptoms*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 55 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1981 a 2020, publicados originalmente na língua inglesa, o filtro humano foi utilizado a fim de limitar a pesquisa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as evidências atualizadas sobre o manejo, o diagnóstico e a apresentação clínica do tumor feocromocitoma. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste in vitro foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO

Os feocromocitomas em 95% dos casos estão localizados no abdômen, 85 a 90% dos casos estão localizados entre as adrenais⁶ e 10 a 15% são extra-adrenais e são chamados de paragangliomas secretores de catecolaminas. Os feocromocitomas apresentam em torno de 10% dos casos com malignidade^{6,7}, os tumores malignos apresentam células bioquimicamente e histologicamente iguais aos feocromocitomas benignos, o que caracteriza o feocromocitoma maligno é a invasão local nos tecidos e órgãos circundantes ou metástases à distância. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) 2017, todos os feocromocitomas e os paragangliomas têm algum

potencial metastático⁸. Diversos marcadores imunohistoquímicos e outros marcadores de prognóstico têm sido avaliados quanto à associação com malignidade em feocromocitomas adrenais^{8,9}, com resultados mistos até o momento.

Os sintomas de feocromocitomas normalmente são causados pela secreção aumentada de catecolaminas como norepinefrina, epinefrina e dopamina^{6,9}. Os pacientes com feocromocitoma normalmente apresentam clínica assintomática. Os sintomas estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com feocromocitoma e, quando presentes, são paroxísticos. Os pacientes com feocromocitoma podem apresentar a tríade clássica de sintomas, que consiste em cefaleia episódica, sudorese e taquicardia⁶, 50% apresentam hipertensão paroxística e o restante dos pacientes se apresentam com a pressão arterial normal. A maioria dos pacientes com feocromocitoma **não** tem os três sintomas clássicos¹⁰, e os pacientes com hipertensão primária, originada de fatores não específicos, podem ter sintomas paroxísticos¹¹. A hipertensão sustentada ou paroxística, é o sinal mais comum de feocromocitoma, mas 5 a 15% dos pacientes apresentam pressão arterial normal^{6,12}.

A cefaleia, ocorre normalmente em até 90% dos pacientes sintomáticos¹². A sudorese generalizada acontece em até 60 a 70% dos pacientes sintomáticos. Os feocromocitomas podem apresentar também sinais e sintomas de palpitações fortes, tremor, palidez, dispnéia, fraqueza generalizada e sintomas do tipo ataque de pânico¹³. Alguns casos raros, os pacientes podem apresentar hipotensão, hipertermia, alterações do estado mental e outras disfunções orgânicas¹⁴.

Os pacientes com feocromocitoma podem apresentar sinais e sintomas incomuns, tais como hipotensão ortostática, embaçamento visual, papiledema, perda de peso, poliúria, polidipsia, constipação, aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos, resistência à insulina, hiperglicemia, leucocitose, transtornos psiquiátricos e eritrocitose secundária devido à superprodução de eritropoietina^{6,15}. Além disso, o feocromocitoma pode estar relacionado à cardiomiopatia atribuída ao excesso de catecolaminas que é semelhante à cardiomiopatia induzida por estresse¹⁶. Os pacientes podem apresentar edema pulmonar e podem piorar com o início do bloqueio beta-adrenérgico¹⁷. Outro sintoma incomum relacionado à ocorrência de feocromocitoma está relacionado a resistência à insulina, a glicemia de jejum prejudicada e diabetes *mellitus* tipo 2 que estão diretamente relacionadas ao aumento na produção de catecolaminas¹⁸. A utilização de exames de imagem e de testes genéticos demonstrou um aumento de pacientes diagnosticados com feocromocitoma no estágio pré-sintomático, 60% dos pacientes, o tumor é descoberto incidentalmente durante a TC ou RM do abdômen realizados por outras causas.

O diagnóstico de feocromocitoma é realizado de acordo com a confirmação bioquímica de hipersecreção

de catecolaminas e da identificação por exames de imagem. Os feocromocitomas devem ser suspeitados e deve-se realizar exames bioquímicos em casos de pacientes com a tríade clássica de cefaleia, de sudorese e de taquicardia, com hipertensão ou não, em casos de episódios hiperadrenérgicos, em casos que o início da hipertensão ocorre em uma idade jovem, hipertensão resistente ou hipertensão com início recente ou diabetes mellitus atípico, em casos de síndrome familiar que predispõe a tumores secretores de catecolaminas, em casos de história familiar positiva de feocromocitoma, em casos de incidentaloma adrenal com ou sem hipertensão, em casos de resposta de pressor durante anestesia, cirurgia ou angiografia, em casos de cardiomiopatia dilatada idiopática e em casos que o paciente apresente uma história de tumor estromal gástrico ou condromas pulmonares.

Na realização da investigação de feocromocitoma, pacientes que realizam tratamento com antidepressivos tricíclicos e outros agentes psicoativos devem ser descontinuados por pelo menos duas semanas antes de qualquer avaliação hormonal. Em casos clínicos que a descontinuação medicamentosa é contraindicada, a realização de exames de imagem faz-se necessária para excluir um tumor secretor de catecolaminas. A secreção de catecolaminas pode estar aumentada em situações de estresse físico ou doença, por isso as circunstâncias clínicas nas quais as catecolaminas e as metanefrinas são medidas devem ser criteriosamente avaliadas ao se investigar feocromocitoma.

O diagnóstico de feocromocitoma é normalmente feito por medições de metanefrinas e catecolaminas fracionadas na urina e no plasma¹⁹. Estudos demonstram que em casos de baixo índice de suspeita, as catecolaminas e as metanefrinas fracionadas podem ser investigadas na urina de 24 horas, e em casos de alto índice de suspeita as metanefrinas devem ser investigadas no plasma. A diretriz de prática clínica da *Endocrine Society* de 2014 sugere que os testes bioquímicos iniciais usando metanefrinas urinárias fracionadas de 24 horas ou metanefrinas fracionadas com plasma devem ser realizadas com o paciente em decúbito dorsal com uma cânula permanente por 30 minutos²⁰. As catecolaminas e metanefrinas fracionadas na urina de 24 horas devem ser o primeiro teste em pacientes com um índice um pouco mais baixo de suspeita de feocromocitoma, são os pacientes com hipertensão resistente e com episódios hiperadrenérgicos, como em casos de palpitações, diaforese, dor de cabeça, tremor ou palidez. O índice de suspeita de tumor secretor de catecolaminas deve ser alto em pacientes com história familiar positiva de feocromocitoma, com uma síndrome genética que predispõe ao feocromocitoma, com uma história pregressa de feocromocitoma ressecado e com uma massa adrenal descoberta acidentalmente que tem características de imagem consistentes com feocromocitoma. A medição das metanefrinas fracionadas no plasma é um teste de primeira linha

quando há um alto índice de suspeita de feocromocitoma.

A confirmação bioquímica do diagnóstico de feocromocitoma deve ser seguida de avaliação radiológica para localização do tumor^{6,21}. No feocromocitoma esporádico, tanto a TC quanto a RM são bastante sensíveis, na TC não há risco de exacerbação da hipertensão se houver contraste radiográfico. A TC com contraste baixo osmolar é segura para pacientes com feocromocitoma, mesmo sem tratamento prévio com bloqueadores alfa ou beta-adrenérgicos²². A RM não há radiação nem corante, o que pode distinguir feocromocitoma de outras massas adrenais, nas imagens ponderadas em T2, os feocromocitomas aparecem hiperintensos e outros tumores adrenais isointensos²³.

Se a TC ou RNM abdominal e pélvica for negativa na presença de evidências clínicas e bioquímicas de feocromocitoma, a cintilografia com iobenguane I-123 pode ser realizada. O Iobenguane I-123 é um composto semelhante à norepinefrina que é absorvido pelo tecido adrenérgico e pode detectar tumores não detectados por TC ou RM ou vários tumores quando a TC ou RM for positiva^{6,23}. A cintilografia com Iobenguane I-123 geralmente é indicada em pacientes com feocromocitomas adrenais maiores que 10 cm ou paraganglioma²⁴. A tomografia por emissão de pósitrons com fluodesoxiglicose (FDG-PET) é mais sensível que o iobenguane I-123 para diagnóstico de feocromocitoma²⁵.

Os feocromocitomas podem ocorrer devido à doença como parte de um distúrbio familiar, os tumores secretores de catecolaminas têm maior probabilidade de serem feocromocitomas adrenais bilaterais ou paragangliomas, portanto o teste genético é realizado no pós-operatório após a confirmação do diagnóstico patológico. A maioria dos casos de paraganglioma familiar é causada por mutações nos genes da subunidade succinato desidrogenase (SDH; succinato: ubiquinona oxidoreductase) e o teste genético deve ser considerado se um paciente tiver um paraganglioma, um feocromocitoma adrenal bilateral, um feocromocitoma adrenal unilateral e uma história familiar de feocromocitoma / paraganglioma e um feocromocitoma adrenal unilateral com início em uma idade jovem.

Uma vez que um feocromocitoma é diagnosticado é indicado que os pacientes se submetam a uma ressecção do feocromocitoma após o preparo médico como tratamento cirúrgico. A ressecção de um feocromocitoma é um procedimento cirúrgico de alto risco cujo preparo pré-operatório deve consistir no controle da hipertensão e taquicardia e na expansão de volume. O bloqueio alfa e beta adrenérgico combinado é uma abordagem para controlar a pressão arterial e prevenir crises hipertensivas intraoperatórias, um bloqueador alfa-adrenérgico é administrado por pelo menos 7 dias no pré-operatório para normalizar a pressão arterial e expandir o espaço intravascular contraído. A pressão arterial alvo é a pressão arterial

normal baixa para a idade, com pressão arterial sistólica maior que 90 mmHg. No segundo ou terceiro dia do bloqueio alfa-adrenérgico, os pacientes são encorajados a iniciar uma dieta rica em sódio (> 5000 mg por dia) devido à contração do volume induzida por catecolaminas e a ortostase associada ao bloqueio alfa-adrenérgico. Após o bloqueio alfa-adrenérgico adequado ter sido alcançado, o bloqueio beta-adrenérgico é iniciado, o que normalmente ocorre dois a três dias antes da cirurgia²⁶. Embora o bloqueio alfa-adrenérgico perioperatório seja amplamente recomendado, um segundo regime que tem sido utilizado envolve a administração de um bloqueador dos canais de cálcio^{27,28}, como nicardipina e amlodipina que são os bloqueadores dos canais de cálcio mais comumente usados. O bloqueador dos canais de cálcio é administrado por via oral para controlar a pressão arterial no pré-operatório e a nicardipina pode ser administrada como uma infusão intravenosa no intra-operatório.

A abordagem cirúrgica laparoscópica da glândula adrenal é o procedimento de escolha para pacientes com feocromocitomas intra-adrenais pequenos e solitários que não apresentam características radiológicas malignas, estudos demonstraram que tanto a abordagem laparoscópica transabdominal quanto a retroperitoneal têm sido usadas com sucesso, embora haja algumas evidências de que a abordagem retroperitoneal é preferível²⁹. Os paragangliomas abdominais também podem ser abordados por laparoscopia³⁰.

Os pacientes com feocromocitomas familiares (por exemplo, MEN2, VHL) têm uma alta incidência de doença bilateral, a adrenalectomia parcial pode ser considerada para alguns pacientes com feocromocitoma familiar³¹. A adrenalectomia bilateral com preservação de cortical (adrenalectomia parcial) pode ser considerada para alguns pacientes com feocromocitomas bilaterais para prevenir a deficiência permanente de glicocorticoides porque alguns tipos de feocromocitomas familiares têm menos potencial metastático³¹.

A remoção cirúrgica de um feocromocitoma nem sempre leva à cura em longo prazo do feocromocitoma ou da hipertensão, mesmo em pacientes com tumor benigno. O monitoramento de longo prazo é indicado em todos os pacientes, mesmo aqueles aparentemente curados, a doença metastática pode ser descoberta até 53 anos após a cirurgia inicial³², a maioria dos pacientes deve fazer triagem bioquímica anual³³.

4. DISCUSSÃO

Um estudo demonstrou um relatório de 107 pacientes, a idade média no diagnóstico foi de 47 anos e o tamanho médio do tumor foi de 4,9 cm^{5,33}. Em outro estudo, na Mayo Clinic, 15 de 150 pacientes com feocromocitoma foram descobertos acidentalmente por TC abdominal^{10,33}. Em estudo de 2004, de 41 pacientes, 20 tiveram descoberta de imagem incidental de feocromocitoma³⁴. Em um estudo subsequente de 296

pacientes consecutivos com feocromocitoma tratados de 2005 a 2016, 61% foram descobertos como um achado incidental em imagens de corte transversal, 27% devido a sintomas relacionados ao feocromocitoma, e 12% em testes baseados em mutação³⁵, os feocromocitomas baseados em mutação eram menores e requeriam menos bloqueio alfa-adrenérgico no pré-operatório, de acordo com o estudo. Os estudos demonstram que em muitos pacientes, o feocromocitoma é encontrado apenas na autópsia^{4,36}. Os estudos demonstraram a dificuldade de se obter o diagnóstico de feocromocitoma, em uma série, por exemplo, o diagnóstico foi estabelecido em apenas 1 dos 300 pacientes avaliados para feocromocitoma³⁷.

Estudos demonstraram que para qualquer um dos testes bioquímicos, a sensibilidade será menor e a especificidade será maior para feocromocitoma hereditário em comparação com feocromocitoma esporádico, porque os tumores detectados em pacientes com disposição familiar tendem a ser pequenos tumores que liberam catecolaminas em quantidades que muitas vezes são muito baixas para serem detectadas. Por outro lado, outros estudos demonstraram que os feocromocitomas esporádicos tendem a ser maiores e apresentar sinais e sintomas típicos de excesso de catecolaminas.

Estudos demonstraram que o método de detecção de casos mais confiável para identificar tumores secretores de catecolaminas é medir metanefrinas e catecolaminas fracionadas em uma coleta de urina de 24 horas, cuja sensibilidade é de 98% e a especificidade é de 98%^{19,38}. Alguns autores defenderam que as metanefrinas plasmáticas fracionadas deveriam ser um teste de primeira linha para feocromocitoma^{39,40}, cujo o valor preditivo de um teste negativo é extremamente alto, e metanefrinas fracionadas de plasma normais excluem feocromocitoma, exceto em pacientes com doença pré-clínica precoce e aqueles com neoplasias estritamente secretoras de dopamina^{19,40}. Estudos demonstraram que embora a medição de metanefrinas fracionadas no plasma tenha uma sensibilidade de 96 a 100%^{19,39,40}, a especificidade é pobre em 85 a 89%^{19,39,41} e a especificidade cai para 77% em pacientes com mais de 60 anos^{19,41}, o estudo demonstrou que 97% dos pacientes com hipertensão atendidos em uma clínica terciária que têm medições positivas de metanefrina fracionada no plasma não terão feocromocitoma⁴¹, dessa forma as metanefrinas livres fracionadas no plasma não têm a especificidade necessária para serem recomendadas como um teste de primeira linha, sendo essa medida reservada para os casos em que o índice de suspeita de feocromocitoma é alto.

Estudos demonstraram que a medição da dopamina urinária ou plasmática ou da metoxitiramina plasmática pode ser muito útil na detecção de tumor raro com hipersecreção seletiva de dopamina porque as frações de metanefrina plasmática não são metabólitos diretos da dopamina e podem ser normais no cenário de um tumor secretor de dopamina^{19,42}.

Nenhum ensaio clínico randomizado e controlado comparou as diferentes abordagens e não existe um método universalmente aceito de preparação para cirurgia em pacientes com feocromocitoma⁴³. A utilização de bloqueio alfa e beta adrenérgico combinado, bloqueadores dos canais de cálcio e metirosina são os mais descritos na literatura como medicamentos pré-cirúrgicos⁴⁴. Estudos demonstraram que o uso exclusivo de bloqueadores dos canais de cálcio para o manejo perioperatório de pacientes com feocromocitoma não impede todas as alterações hemodinâmicas, porém seu uso tem sido associado a baixa morbimortalidade^{28,44}. Estudos demonstraram que a administração de metirosina (alfa-metil-paratirosina), que inibe a síntese de catecolaminas no período pré-operatório. Em um relatório, os pacientes que receberam metirosina tiveram um curso perioperatório mais suave do que aqueles que receberam apenas fenoxibenzamina⁴⁵. Estudos demonstraram que a metirosina deve ser usada com cautela e apenas quando outros agentes forem ineficazes ou em pacientes nos quais a manipulação ou destruição do tumor for efetivada⁴⁶. Embora alguns autores defendam que esse agente deve ser usado rotineiramente no pré-operatório, a maioria dos autores reserva principalmente para pacientes que não podem ser tratados com o protocolo de bloqueio alfa e beta-adrenérgico típico devido à intolerância ou razões cardiopulmonares^{44,46}.

Estudos demonstraram que a adrenalectomia laparoscópica pode ser realizada com segurança para feocromocitoma em mais de 90% dos casos. Um estudo observacional de 102 pacientes com feocromocitoma, 97 adrenalectomias foram realizadas por laparoscopia, 7 foram realizadas com cirurgia aberta e 4 necessitaram de conversão de laparoscópica para cirurgia aberta⁴⁷. Em um registro baseado em consórcio multicêntrico, 849 adrenalectomias foram realizadas entre 1950 e 2018 em 625 pacientes com feocromocitomas bilaterais^{31,47}, metade das adrenalectomias foram planejadas como preservação cortical e tiveram sucesso em 248 pacientes^{31,47}. Os estudos demonstraram que a insuficiência adrenal primária ocorreu em todos os pacientes tratados com adrenalectomia total, mas apenas em 23,5% dos pacientes tratados com tentativa de adrenalectomia com preservação do cortical, 2 pacientes desenvolveram feocromocitoma recorrente no leito adrenal, apesar da adrenalectomia total, enquanto 33 pacientes tratados com adrenalectomia poupadora cortical bem-sucedida desenvolveram outro feocromocitoma dentro da adrenal remanescente após uma média de 8 anos, todos os quais foram tratados com sucesso com outra cirurgia. Não foram relatados dados de ensaios randomizados disponíveis, estudos observacionais e revisões da literatura sobre a perda sanguínea intraoperatória, se a perda sanguínea é menor, se o tempo operatório é menor, se o tempo de internação hospitalar é menor e os custos são menores com

laparoscópica quando comparada com adrenalectomia aberta⁴⁸.

Estudos demonstraram que as complicações da cirurgia para feocromocitoma são, principalmente, devido à hipertensão pré-operatória grave, tumores de secreção elevada ou intervenção repetida para recorrência⁴⁹. Em um estudo, uma série de 143 pacientes submetidos à cirurgia aberta, eventos ou complicações perioperatórias adversas ocorreram em 32% dos casos⁵⁰. O evento adverso mais comum foi hipertensão sustentada em 36 pacientes. O estudo demonstrou que os fatores perioperatórios associados a eventos perioperatórios adversos incluíram tumor de tamanho maior, duração prolongada da anestesia e níveis aumentados de catecolaminas urinárias e metabólitos de catecolaminas pré-operatórias. Em um segundo estudo, os fatores adicionais associados a eventos adversos perioperatórios incluíram pressão arterial sistólica maior ou igual a 160 mmHg, pressão arterial média menor que 60 mmHg e história de doença arterial coronariana⁵¹.

Estudos demonstraram que as taxas de complicações são mais baixas com a cirurgia laparoscópica em comparação com a cirurgia aberta. Em um relatório de 40.363 pacientes submetidos a adrenalectomias entre 1998 e 2006, os resultados cirúrgicos foram melhorados com adrenalectomia laparoscópica em comparação com a cirurgia aberta em relação às taxas de complicações, comprometimento pulmonar e comprimento de internação hospitalar⁵².

Um estudo retrospectivo com 73 pacientes demonstrou fatores de risco potenciais para instabilidade hemodinâmica intraoperatória submetidos à ressecção cirúrgica de um feocromocitoma em uma única instituição⁵³. O estudo demonstrou que a maior concentração de norepinefrina plasmática pré-operatória, tumor de tamanho maior, maior que 4 cm, e queda da pressão arterial postural mais pronunciada após bloqueio alfa-adrenérgico, maior que 10 mmHg, se correlacionaram com eventos hipertensivos intraoperatórios. Em um estudo de 176 pacientes, o feocromocitoma recidivou em 16% dos pacientes e a recorrência foi maligna em 15 dos 29 pacientes⁵⁴. A recorrência foi mais provável em pacientes com feocromocitoma familiar ou paraganglioma familiar, tumores adrenais direitos e tumores extra-adrenais.

Em um estudo sobre 272 pacientes com feocromocitoma metastático e paraganglioma, 29 dos pacientes apresentavam doença rapidamente progressiva e 188 pacientes tinham doença indolente⁵⁵. A doença metastática foi diagnosticada em uma idade mediana de 39 anos, com metástases sincrônicas em 35% dos pacientes. Em 65% dos pacientes, as metástases se desenvolveram em uma mediana de 5,5 anos desde o diagnóstico inicial. O estudo demonstrou também que a sobrevivência mais curta está correlacionada com o sexo masculino, idade mais avançada no momento do tumor primário, metástases sincrônicas, tumor primário maior,

dopamina elevada e pacientes não submetidos à ressecção do tumor primário.

5. CONCLUSÃO

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino raro com complicações cardiovasculares graves e potencialmente letais devido aos efeitos das catecolaminas secretadas. Embora a apresentação clínica possa ser bastante variável, a tríade clássica é considerada cefaleia episódica, sudorese e taquicardia em associação com hipertensão.

Os feocromocitomas são tumores secretores de catecolaminas considerados raros, têm relação com distúrbio familiar e têm maior probabilidade de serem feocromocitomas adrenais bilaterais ou múltiplos paragangliomas. Os sintomas estão presentes na metade dos pacientes com feocromocitoma e, quando presentes, são normalmente paroxísticos. O diagnóstico de feocromocitoma é realizado de acordo com a confirmação bioquímica de hipersecreção de catecolaminas e da identificação por exames de imagem, os pacientes normalmente são diagnosticados acidentalmente por exames de imagem, e o teste bioquímico inicial com base no índice de suspeita de que o paciente tem feocromocitoma, em casos de baixo índice de suspeita, as catecolaminas e metanefrinas fracionadas são detectadas na urina de 24 horas, se houver um alto índice de suspeita as metanefrinas plasmáticas fracionadas são realizadas. A confirmação bioquímica do diagnóstico deve ser seguida por avaliação radiológica para localizar o tumor. No feocromocitoma esporádico, a TC ou a RM do abdome e da pelve geralmente são realizadas e qualquer teste detecta quase todos os tumores esporádicos porque a maioria tem 3 cm ou mais de diâmetro. Tanto a TC quanto a RM são sensíveis, devido à maior prevalência de incidentalomas adrenais, a maioria dos quais são adenomas corticais benignos, a escolha entre TC e RM depende do custo e de outros fatores. Se a TC ou a RM forem negativas na presença de evidências clínicas e bioquímicas de feocromocitoma, deve-se primeiro reconsiderar o diagnóstico, se ainda for considerado provável, então a cintilografia com iobenguane I-123 pode ser realizada.

As indicações cirúrgicas para pacientes com documentação bioquímica de feocromocitoma e a ressecção cirúrgica do feocromocitoma após preparação médica é recomendada. Os pacientes com feocromocitoma precisam ser submetidos a um bloqueio alfa-adrenérgico pré-operatório, normalmente a fenoxibenzamina é o medicamento de primeira linha ou bloqueio alfa-adrenérgico, após o bloqueio alfa-adrenérgico adequado ter sido alcançado, o bloqueio beta-adrenérgico é iniciado. Os pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 com evidência de doença bilateral menor que 2 cm de diâmetro no exame de imagem, sugere-se a consideração de adrenalectomia bilateral completa devido ao risco de feocromocitoma recorrente. A maioria dos pacientes com von Hippel-Lindau com evidência de doença

bilateral na imagem, a adrenalectomia bilateral com preservação de cortical é indicada. A ressecção de feocromocitoma maligno com intenção de cura, pode melhorar os sintomas e possivelmente a sobrevida.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8:309.
- [2] Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, *et al.* Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134:315.
- [3] Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, *et al.* Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:802.
- [4] Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:354.
- [5] Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, *et al.* Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209:727.
- [6] Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40:544.
- [7] Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997; 29:1133.
- [8] Tischler AS, de Krijger RR, Gill AJ, *et al.* Pheochromocytoma. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edition, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017. p.183.
- [9] Clarke MR, Weyant RJ, Watson CG, Carty SE. Prognostic markers in pheochromocytoma. *Hum Pathol* 1998; 29:522.
- [10] Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB, *et al.* Adrenal incidentaloma: An important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *The Endocrinologist* 1999; 9:77.
- [11] Young WF Jr, Maddox DE. Spells: in search of a cause. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:757.
- [12] Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:62.
- [13] Bravo EL, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:329.
- [14] Kakoki K, Miyata Y, Shida Y, *et al.* Pheochromocytoma multisystem crisis treated with emergency surgery: a case report and literature review. *BMC Res Notes* 2015; 8:758.
- [15] Drénou B, Le Tulzo Y, Caulet-Maugendre S, *et al.* Pheochromocytoma and secondary erythrocytosis: role of tumour erythropoietin secretion. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995; 37:197.
- [16] Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, *et al.* Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract* 2008; 14:1137.
- [17] Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, *et al.* Pheochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:186.
- [18] La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21:1703.
- [19] Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for

- pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:553.
- [20] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915.
- [21] Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:46.
- [22] Baid SK, Lai EW, Wesley RA, *et al.* Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009; 150:27.
- [23] Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15:356.
- [24] Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147:1.
- [25] Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, *et al.* Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2262.
- [26] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915.
- [27] Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999; 161:764.
- [28] Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, *et al.* The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005; 60:439.
- [29] Nehs MA, Ruan DT. Minimally invasive adrenal surgery: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18:193.
- [30] Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, *et al.* Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg* 2006; 30:899.
- [31] Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, *et al.* Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e198898.
- [32] Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, *et al.* Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:3296.
- [33] Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, *et al.* Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2110.
- [34] Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, *et al.* Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:681.
- [35] Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, *et al.* Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1386.
- [36] Messerli FH, Loughlin KR, Messerli AW, Welch WR. The president and the pheochromocytoma. *Am J Cardiol* 2007; 99:1325.
- [37] Fogarty J, Engel C, Russo J, *et al.* Hypertension and pheochromocytoma testing: The association with anxiety disorders. *Arch Fam Med* 1994; 3:55.
- [38] 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; 88:4533.
- [39] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427.
- [40] Raber W, Rafflesberg W, Bischof M, *et al.* Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 2000; 160:2957.
- [41] Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, *et al.* A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord* 2004; 4:2.
- [42] Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, *et al.* Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2068.
- [43] Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004; 92:512.
- [44] Butz JJ, Weingarten TN, Cavalcante AN, *et al.* Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing resection of pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Surg* 2017; 46:1.
- [45] Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED Jr. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997; 157:901.
- [46] McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, *et al.* Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:1263.
- [47] Shen WT, Grogan R, Vriens M, *et al.* One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Arch Surg* 2010; 145:893.
- [48] Col V, de Cannière L, Collard E, *et al.* Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: endocrinological and surgical aspects of a new therapeutic approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:121.
- [49] Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, *et al.* Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1480.
- [50] Kinney MA, Warner ME, vanHeerden JA, *et al.* Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000; 91:1118.
- [51] Brunaud L, Nguyen-Thi PL, Mirallie E, *et al.* Predictive factors for postoperative morbidity after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a multicenter retrospective analysis in 225 patients. *Surg Endosc* 2016; 30:1051.

- [52] Murphy MM, Witkowski ER, Ng SC, *et al.* Trends in adrenalectomy: a recent national review. *Surg Endosc* 2010; 24:2518.
- [53] Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, *et al.* Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:678.
- [54] Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, *et al.* Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2110.
- [55] Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, *et al.* Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:3296.