

Feocromocitoma: uma causa rara de hipertensão arterial sistêmica a partir de uma revisão integrativa

Phochromocytoma: a rare cause of systemic arterial hypertension from an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv3n6-049

Recebimento dos originais:03/10/2020

Aceitação para publicação:15/11/2020

Fernanda Macedo Moraes

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: femacedomoraes@hotmail.com

Giovanna Fernando Pereira Falavigna

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: giovanna.falavigna@hotmail.com

João Francisco Maranhão Silva

Graduando em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: joaofranciscomar@hotmail.com

Lorena Coelho Neves Silva

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: lorena_neves1000@hotmail.com

Luiza Rodrigues Mattiello

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: luizarmattiello@gmail.com

Areta Agostinho Rodrigues de Souza

Doutora em Ciências de Patologia

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: areta.agostinho@gmail.com

RESUMO

É importante pontuar o feocromocitoma como uma rara causa de hipertensão arterial sistêmica, tendo em vista sua relevância para a prática médica, a fim de difundir esse conhecimento aos integrantes da área da saúde. O feocromocitoma é considerado um tumor raro, com incidência de 2 a 8 por 1 milhão de adultos e correspondem a 5% de todos os incidentalomas adrenais, podendo chegar a uma incidência de 0,005 a 0,1% na população geral, o tratamento curativo consiste na retirada cirúrgica do tumor, sendo a videolaparoscopia o método de escolha, que apresenta recuperação mais rápida, com menor tempo de internação e menor risco de complicações. O diagnóstico oportuno do feocromocitoma é de natureza singular, a perda do diagnóstico pode acarretar prejuízos devastadores em razão aos seus potenciais complicações cardiovasculares letais.

Palavras Chaves: Feocromocitoma, Tumor, Saúde Pública.

ABSTRACT

Pheochromocytoma is important to point out as a rare cause of systemic arterial hypertension, in view of its important relevance for medical practice, with a view mainly to public health, in order to spread this knowledge to members of the health area. Pheochromocytoma is considered a rare tumor, with an incidence of 2 to 8 per 1 million adults and correspond to 5% of all adrenal incidentalomas, reaching an incidence of 0.005 to 0.1% in the general population, curative treatment consists of in surgical removal of the tumor, videolaparoscopy being the method of choice, which presents faster recovery, with shorter hospital stay and less risk of complications. The timely diagnosis of pheochromocytoma is of a singular nature, the loss of diagnosis can cause devastating losses due to its potential lethal cardiovascular complications.

Keywords: Pheochromocytoma, Tumor, Public health.

1 INTRODUÇÃO

Quando nos referimos ao feocromocitoma temos que levar em consideração os seguintes aspectos em questão, o primeiro é saber os motivos de ser uma rara causa de hipertensão arterial sistêmica e o segundo é saber a faixa etária mais pertinente. Estima-se que o feocromocitoma ocorra em 2 a 5 pessoas/milhão ao ano, cuja prevalência é de 1,5 a 4 por 100.000. Enquanto que, nos indivíduos hipertensos, o tumor de células cromafins é encontrado somente em 0,1-0,6% destes. A grande maioria dos tumores são benignos, e 10 a 15% são definidos como malignos, com base no desenvolvimento de metástases em outros tecidos, como linfonodos, fígado e ossos (VAN BERKEL, 2014). Uma vez que o feocromocitoma é raramente aventado como hipótese diagnóstica, sem a devida importância clínica, a real prevalência e incidência são desconhecidas, principalmente em nível de Brasil, cujos dados epidemiológicos dessa afecção carecem de investigação. A relevância clínica desses tumores baseia-se em seu potencial de secretar catecolaminas, causando morbimortalidade cardiovascular. A apresentação clínica de feocromocitomas, como Weismann (2015) afirma, varia de inúmeras formas; desde ausência de

sintomas até casos com alto risco de vida e até mesmo fatais. A grande maioria é diagnosticada durante a autópsia, sendo, portanto, uma doença rara no que tange as hipóteses diagnósticas sobre as queixas de um doente hipertenso. Bravo (1991) afirmava que a suspeita de um feocromocitoma era controversa; mais de duas décadas depois dessa publicação, esse cenário ainda converge em muitos pontos. Por conta de suas inúmeras manifestações clínicas, o feocromocitoma é conhecido como uma entidade que mimetiza muitas outras doenças, e a primeira etapa em seu tratamento é colocá-la como uma hipótese diagnóstica (Darr *et al*, 2012). Ter à mão um vasto leque de exames laboratoriais e a necessidade de se excluir com precisão distúrbios que cursam imprevisivelmente e que poderiam ser fatais, leva a muitos desafios diagnósticos e terapêuticos. O feocromocitoma é um tumor hormonalmente ativo de origem neuroendócrina descrita pela primeira vez por Frankel em 1886. As manifestações fisiopatológicas do tumor são geralmente responsáveis pela apresentação clínica do paciente, embora nem sempre presentes” (RENSBURG, 2010, p. 122-132). Esse tipo de tumor, de acordo com Zuber *et al* (2011) derivam de células de cromafins, presentes na medula da glândula adrenal ou paragânglios extra adrenais, onde sintetizam e secretam noradrenalina e/ou epinefrina. Farrugia *et al* (2017) constatou que a incidência estimada de feocromocitoma está entre 0,005% e 0,1% da população em geral, e 0,1% a 0,2% da população hipertensa adulta. Esse cenário provavelmente mostra somente metade dos indivíduos que possuem feocromocitoma, visto que estes apresentam hipertensão paroxística ou normotensão. A rara incidência e variabilidade fazem dessa entidade ser de difícil diagnóstico, assim como afirmado anteriormente. “No geral, os novos estudos mostram que mutações genéticas da linha somática e germinativa estão presentes em 60% dos feocromocitomas e paragangliomas, precisando de maior desenvolvimento na área para uma conclusão mais fidedigna.” (SOUTO *et al*, 2016, p. 1-34). A medula adrenal concentra até 90% dos feocromocitomas, enquanto a região mais acometida dos extra-adrenais é o abdome, relacionados com a aorta. Os órgãos de Zuckerkandl são o segundo local mais prevalente do feocromocitoma (RENSBURG, 2010). Como dito anteriormente, esses tumores podem aparecer em diversos lugares, uma vez que restos de células paragânglicas podem se implantar de forma aleatória; de forma que os locais menos comuns, mas importantes, são o coração, pericárdio, bexiga e testículo (RENSBURG, 2010). As características dos principais sinais e sintomas decorrem do excesso de catecolaminas circulantes, e estão inclusos nessa lista hipertensão, palpitações, dor de cabeça, sudorese e palidez. Outras de menos ocorrências são fadiga, náusea, perda de peso, constipação e febre (CHEN *et al*, 2010). Considerado como a doença “imitadora”, o feocromocitoma pode mimetizar diversas condições clínicas, uma vez que apresenta sinais e sintomas semelhantes dessas outras entidades

(FARRUGIA *et al*, 2017). Depois de diagnosticado, o paciente deve ser tratado com terapia medicamentosa por 1 a 2 semanas antes da cirurgia. Essa sequência é realizada no intuito de reduzir as complicações que podem aparecer nas crises de picos de catecolaminas, seja na indução anestésica, ou na manipulação manual do tumor (RENSBURG, 2010).

2 METODOLOGIA

O método utilizado para a análise da literatura foi a de revisão integrativa. O seguinte estudo seguiu a proposta do modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA na qual consiste em um fluxograma de 04 etapas e um checklist de 27 itens.

A etapa inicial do estudo foi a formulação do problema de pesquisa, direcionando os pesquisadores para as etapas subsequentes. Com a formulação da pergunta que visa a compreensão da relação entre a HAS e o feocromocitoma, faz sequência ao projeto a busca e coleta de informações na literatura para posterior análise dos dados colhidos.

Foram selecionados estudos dos anos de 2010 a 2017, nos idiomas inglês, português e espanhol, e destes incluídos artigos de caráter observacional, narrativo e publicações de jornais e revistas, fazendo uso de estratégias de busca no intuito de se evitar vieses nas publicações, e incluir estudos voltados somente para o feocromocitoma. com os descritores. Utilizou-se os descritores: "pheochromocytoma" e "hypertension" e "arterial" e "secondary" e "systemic" e "diagnosis" e "treatment" e "headache" e "paroxysmal" ("feocromocitoma" e "secundário" e "hipertensão" e "arterial" e "sistêmico" e "diagnóstico" e "tratamento" e "cefaléia" e "paroxística"), através das bases de dados Scielo, Pubmed, Medline, Lilacs (*Latin American and Caribbean Health Sciences*) e Google Acadêmico, sendo que a lista de referências dos estudos que foram selecionados, foram analisadas de forma manual.

Os critérios de inclusão envolvidos são:

- Publicações científicas na língua portuguesa, inglesa ou espanhola;
- Publicações no intervalo de tempo de 2010 a 2020;
- Obras de acesso total disponível;
- Estudos de caráter observacional, multicêntricos, revisões bibliográficas ou integrativas, e estudos retrospectivos.

Os critérios de exclusão se baseiam em:

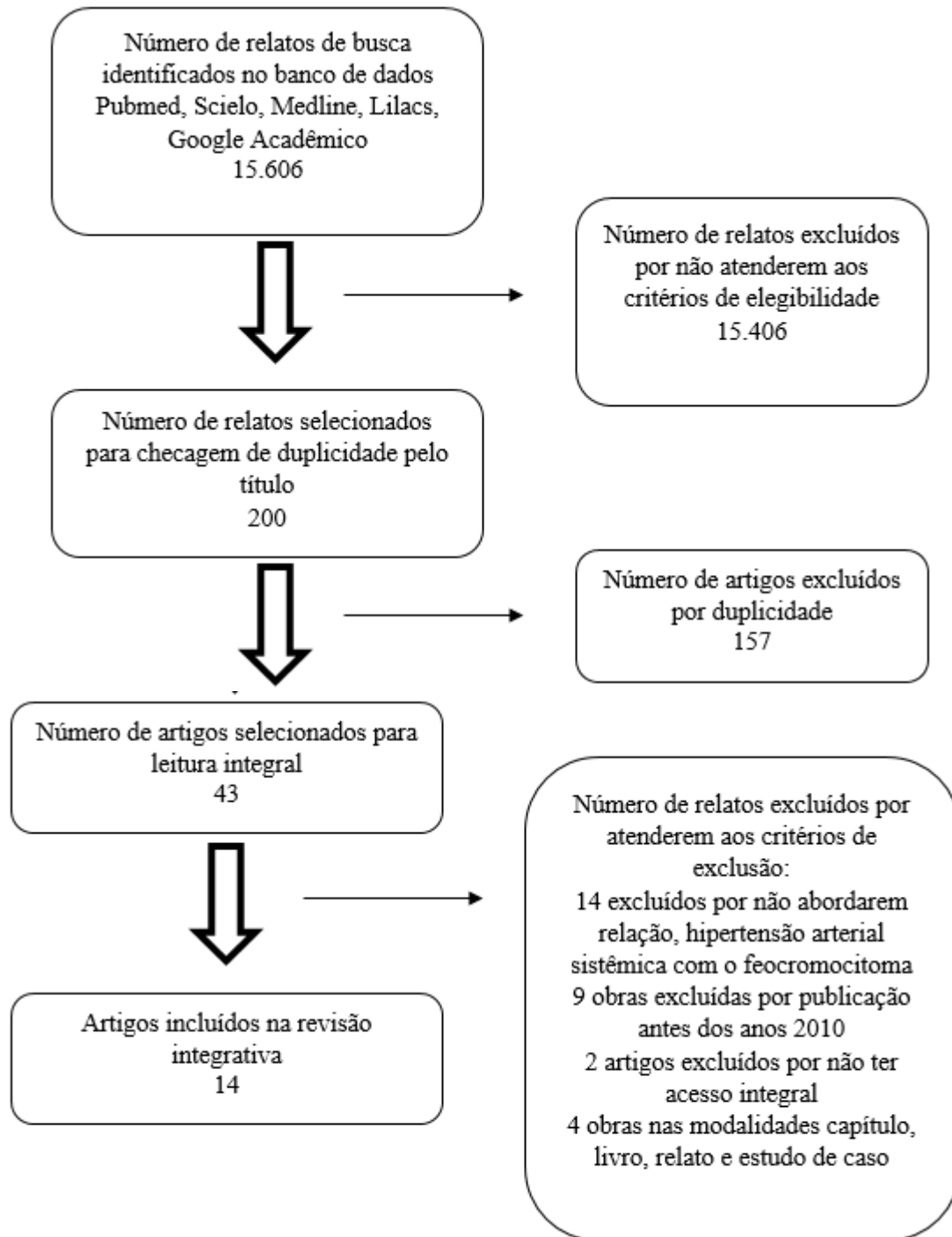
- Publicações que não abordaram a relação da Hipertensão Arterial Sistêmica com o Feocromocitoma;
- Obras que foram publicadas antes do ano de 2010;

- Capítulos de livros, relatos/estudos de caso, resumos de eventos, editoriais e artigos de opinião;
- Obras que não tivessem acesso integral.

A análise contempla o número de artigos encontrados na busca com os descritores nas diferentes bases de dados online. Inclui-se também, a análise das referências, autoria e a opinião dos autores quanto aos artigos, havendo um consenso para tanto.

Identificou-se 15.606 artigos nas plataformas Scielo, Pubmed, Medline, Lilacs e Google Acadêmico, dos quais foram selecionados 200 artigos após refinamento de busca, e um total de 43 artigos foram analisados integralmente, sendo que 14 foram escolhidos para análise temática. De modo que essa análise deve ser submetida à interpretação do autor, adaptando as informações encontradas com a pergunta norteadora da pesquisa. Na tabela 01 a seguir, foi realizado um fluxograma para a seleção dos artigos encontrados.

Tabela 01: Fluxograma, segundo o modelo prisma, para seleção dos artigos encontrados



Fonte: O autor (2020)

3 RESULTADOS

AUTOR	Informações Coletadas
VAN BERKEL et al, 2014	- O feocromocitoma pode ser excluído em pacientes sintomáticos com resultados séricos normais de metanefrinas, devido à alta sensibilidade do diagnóstico. Um aumento na normetanefrina livre no plasma acima de 2,2 nmol/l ou metanefrina acima de 1,2 nmol/l, tem um alcance de quase 100% de especificidade). - Necessidade de testes adicionais em pacientes com níveis de metanefrinas levemente elevados (normetanefrina: 0,61–2,20 nmol/l e/ou metanefrina: 0,31–1,20 nmol/l). - Repetir após a otimização das condições de amostragem e a eliminação de possíveis medicamentos e substâncias interferentes, que podem ser responsáveis por resultados falso-positivos. - Pode-se realizar medições adicionais de metanefrinas urinárias. Em alguns casos, a medição simultânea de catecolaminas plasmáticas pode ajudar a estabelecer o diagnóstico. - Na falha dos testes anteriores, realiza-se o teste de supressão da clonidina, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96%. - O teste de estimulação com glucagon foi considerado obsoleto. - Uma vez estabelecido o diagnóstico bioquímico do feocromocitoma, divide-se os tumores noradrenérgicos, que secretam principalmente noradrenalina, enquanto os tumores adrenérgicos secretam principalmente adrenalina. O terceiro grupo é formado por tumores nos quais a dopamina é predominantemente secretada. - Não existem marcadores patológicos confiáveis para doença metastática no feocromocitoma. - Entre os tumores hereditários, são observados diferentes padrões de produção e secreção de catecolaminas, dependendo da mutação subjacente. O fenótipo bioquímico da catecolamina pode ser usado como um guia para avaliar o custo benefício da genotipagem.
MARQUES, Ana Paula et al., 2016	- Identificação de 176 casos, com idades compreendidas entre 17-90 anos, dos quais 105 eram mulheres. - Mais de metade dos doentes apresentava alguma forma de hipertensão arterial sustentada e/ou associada a paroxismos. Dos 8 casos (4,6%) cujo diagnóstico foi efetuado devido a suspeita da existência de síndromes genéticas, 5 pertenciam a famílias com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 A (NEM2A) e 3 apresentavam carcinoma medular da tireoide. Vinte e três pessoas (13%) apresentavam outros sintomas, que podiam ou não ser atribuídos ao feocromocitoma. - Os exames laboratoriais mais frequentes foram as catecolaminas urinárias e seus metabolitos urinários. - Em 154 doentes, o tumor foi localizado por tomografia computadorizada em 84%, por ressonância magnética em 41% e a cintigrafia com MIBG em 55%. - A dimensão média do tumor foi 55,3±33,7mm, 56% na suprarrenal direita e 7% bilateral. - O tratamento pré-operatório em 126 casos foi: fenoxibenzamina em 65% dos doentes e associada a um betabloqueador em 29,3%. - De 170 doentes, 91 efetuaram laparotomia (54%) e 74 laparoscopia (44%). Cinco doentes não efetuaram cirurgia. - Em 9 doentes foi diagnosticado feocromocitoma maligno, 3 na altura do diagnóstico inicial e 6 durante o seguimento. - Em 19 doentes foi efetuado o diagnóstico de uma síndrome genética.
MANNELLI, Massimo et al., 2012	- O feocromocitoma apresenta um quadro clínico extremamente variável que varia de dramático, leve a silencioso, dependendo da capacidade do tumor em liberar catecolaminas.

	- A hipertensão é a marca registrada desses tumores, mas nem sempre está presente. - A forma subclínica é descoberta incidentalmente durante procedimentos radiológicos ou triagem de membros da família portadora de uma mutação em um dos genes de susceptibilidade até agora conhecidos. - Um quadro subclínico depende de vários fatores, como tamanho do tumor, tipo e quantidade de catecolaminas liberadas, sensibilidade dos receptores adrenérgicos periféricos. - O feocromocitoma subclínico nunca deve ser considerado mais seguro do que aqueles com apresentação clínica evidente, pois é possível uma crise hipertensiva súbita, devido a uma liberação espontânea ou provocada abrupta de catecolamina.
AMODEO, Celso et al., 2010	- O feocromocitoma é um tumor de células argentafins que se localizam na medula adrenal e produzem, em geral, catecolaminas e se associam a quadro clínico de HAS paroxística ou sustentada com ou sem paroxismos (50% a 60%). O diagnóstico laboratorial do tumor é baseado nas dosagens de catecolaminas e seus metabólitos no sangue e na urina. - Para o diagnóstico topográfico dos tumores e de metástases, os métodos de imagens recomendados são: tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), ambas com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais. - No tratamento clínico, medicamentoso, pré-operatório ou crônico são usados alfabloqueadores como prazosina ou doxazocina, combinados ou não com outros agentes, como inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores (utilizados apenas após alfabloqueio efetivo). - Em tumores inoperáveis ou no preparo pré-operatório pode ser utilizada, quando disponível, droga inibidora da síntese de catecolaminas: a alfametil tirosina. - Para a intervenção cirúrgica, recomenda-se controle da PA com o uso endovenoso de nitroprussiato de sódio e reposição volêmica, se necessária. Em crises agudas e durante a cirurgia, nitroprussiato de sódio e antiarrítmicos endovenosos (xilocaína) são agentes frequentemente utilizados. - O seguimento clínico, bioquímico e radiológico contínuo dos pacientes é essencial para a detecção de recorrências ou metástases na doença maligna, e de um segundo tumor nas síndromes familiares.
Kim, K.H. et al., 2011	- Dos 119 pacientes do estudo, 45 eram do sexo masculino e 74 do feminino, com idade média de $43,83 \pm 13,49$ anos. - Quarenta e três pacientes (36,1%) foram diagnosticados incidentalmente e oito (6,7%) apresentaram feocromocitoma familiar. - A dimensão média dos tumores foi de $5,89 \pm 3,18$ cm. 4 pacientes apresentaram tumores bilaterais; três desses pacientes apresentaram feocromocitoma familiar e um paciente foi diagnosticado com feocromocitoma maligno. Um total de oito pacientes (6,7%) apresentou feocromocitoma maligno. - Em um paciente, foram encontradas metástases em um linfonodo no momento do diagnóstico. Metástases foram encontradas em média de $49 \pm 25,83$ (6-75) meses após a cirurgia nos outros sete pacientes. - 6 pacientes morreram de feocromocitoma maligno com média de $31 \pm 28,71$ meses (1-81) após o diagnóstico, e os outros 2 pacientes sobreviveram por 15 e 24 meses, respectivamente.
BORTOLOTTI, Luiz Aparecido et al., 2016	- Feocromocitomas (FEO) são tumores de células cromafins do eixo simpático-adreno-medular produtores de catecolaminas. De 10% a 15% são extradrenais (paragangliomas), 10% são bilaterais e 10% são malignos. - Formas familiares apresentam traço autossômico dominante ou são parte de síndromes com mutações genéticas reconhecidas.

	- Presença de HA persistente ou paroxística (50%), paroxismos de cefaleia, sudorese profusa e palpitações (triade clássica) são indicativos da doença, tendo a concomitância da triade clássica com sensibilidade de 89% e especificidade de 67% para o diagnóstico. - O diagnóstico laboratorial é baseado em dosagens de catecolaminas e seus metabólitos no sangue e na urina. A Metanefrina plasmática livre tem a maior sensibilidade e especificidade, mas devido ao seu maior custo, indica-se metanefrina urinária isolada ou associada às catecolaminas plasmáticas em casos de alta probabilidade. - Dosagem de ácido vanilmandélico urinário tem boa especificidade, mas a menor sensibilidade entre os métodos. - Na dúvida diagnóstica, teste de supressão com clonidina é indicado em hipertensos, e o estímulo com glucagon, em normotensos. - Os métodos de imagem para localização são TC e RNM, com sensibilidade de 89% e 98% respectivamente, para tumores adrenais. - O tratamento preferencial é cirúrgico, devendo-se fazer preparo pré-operatório com alfa1-bloqueadores (doxazosin ou prazosin) e hidratação adequada por pelo menos 2 semanas antes da cirurgia. - O Tratamento medicamentoso crônico inclui alfa1-bloqueadores, BB (apenas após início de alfa1-bloqueadores, quando taquicardia sintomática), BCC, IECA e agonistas de ação central. - A Crise Hipertensiva paroxística do FEO é uma emergência hipertensiva e deve ser tratada com nitroprussiato de sódio ou fentolamina injetável e reposição volêmica, se necessária. - A remoção total e precoce da neoplasia proporciona, em geral, remissão total dos sintomas e cura da hipertensão. - Em FEO malignos, com metástases não passíveis de ressecção, indica-se quimioterapia, embolização, radioterapia e, se possível, ablação com MIBG-131. - Acompanhamento clínico, bioquímico e radiológico dos pacientes é essencial para detecção de recorrências ou metástases na forma maligna e de outro tumor nas síndromes familiares.
DÄRR, R et al., 2017	- O estudo revelou sensibilidade de 94% e especificidade de 93% para a medição de metanefrinas livres no plasma, além de 91% de sensibilidade, e 93% de especificidade para a medição de metanefrinas em coleções de urina de 24 horas (uMNs), usando métodos de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou imunoensaio (IA). - A precisão do teste aumentou linearmente de 90% para 93% para a urina de 24 horas.
FARRUGIA, F. A. et al., 2017	- A elevação quatro vezes maior das metanefrinas fracionadas do plasma, ou das metanefrinas fracionadas urinárias elevadas de 24 horas é a chave para o diagnóstico do feocromocitoma. - Se os resultados forem ambíguos, realizamos o teste de clonidina. Se ainda não o fizemos, preferencialmente fazemos uma tomografia computadorizada e / ou ressonância magnética. - O paciente precisa de pré-tratamento com bloqueadores $\alpha 1$ pelo menos 10 a 14 dias antes da operação. - Alternativas ou, às vezes, adjuvantes são bloqueadores dos canais de cálcio e / ou bloqueadores β. - Várias síndromes familiares estão associadas ao feocromocitoma, e os testes genéticos devem ser considerados.
OIGMAN, Wille; 2014	- A hipertensão arterial em pacientes com feocromocitoma caracteriza-se por tumor principalmente localizado na medula da suprarrenal ou em locais onde há células cromafins. - Esses tumores secretam predominantemente norepinefrina e têm como característica fundamental os níveis pressóricos sustentados, porém podendo

	em 40% dos casos ser episódicos. Naqueles com hipertensão paroxística a crise pode surgir de várias maneiras. - A crise aguda pode durar minutos ou horas e está associada a cefaleia, ansiedade, palpitação, sudorese fria profusa, palidez, tremor periférico, além de náusea e vômito.
VIERA, A. J. et al., 2010	O estudo concluiu que deve-se pesquisar como causa de hipertensão arterial, nas seguintes faixas etárias: - Crianças e adolescentes (até 18 anos), doença do parênquima renal, coarctação de aorta. - Jovens Adultos (19 a 39 anos), estenose da artéria renal causada por displasia fibromuscular e disfunção tireoide. - Adultos de meia idade (40 a 64 anos), aldosteronismo, apneia obstrutiva do sono, feocromocitoma e síndrome de Cushing. - Adultos (65 anos ou mais), estenose da artéria renal causada por aterosclerose e insuficiência renal.
TRIFANESCU R, et al., 2013	- A hipertensão endócrina secundária foi confirmada em 16 dos 80 pacientes (20%). - Feocromocitomas foram diagnosticados em 3 pacientes (3,75%).
THOMAS R. M. et al., 2015	- O feocromocitoma, o grande simulador de diversas condições, está associado a alta morbimortalidade se não for tratado. - Uma história completa, incluindo história familiar pertinente, exame físico e alto índice de suspeita, com avaliação bioquímica e radiológica focada, é importante para diagnosticar e tratar efetivamente essas condições. - A triagem genética direcionada, com boa relação custo-benefício, para as atuais mutações conhecidas associadas ao feocromocitoma é importante para o diagnóstico e tratamento precoces em familiares.
LENDERS, J.W.M. et al., 2014	- O teste bioquímico inicial para feocromocitoma deve incluir medições de metanefrinas fracionadas, livres no plasma, ou urinárias. - Deve-se considerar fatores pré-analíticos que levam a resultados falso-positivos ou falso-negativos. Todos os resultados positivos requerem acompanhamento. - A tomografia computadorizada é sugerida como exame de imagem inicial, mas a ressonância magnética é uma opção melhor em pacientes com doença metastática ou quando a exposição à radiação deve ser limitada. - Recomendamos a consideração de testes genéticos em todos os pacientes. - Todos os pacientes com feocromocitomas funcionais devem ser submetidos a bloqueio pré-operatório para evitar complicações perioperatórias. - Recomenda-se adrenalectomia minimamente invasiva para a maioria dos feocromocitomas. - O acompanhamento ao longo da vida é sugerido para detectar doenças recorrentes ou metastáticas.
ZUBER, Samuel M. et al., 2011	- O sinal mais comum de feocromocitoma é a hipertensão, encontrada em aproximadamente 95% dos pacientes e relacionada ao excesso de catecolamina. - As características clínicas da hipertensão variam e podem mostrar um padrão sustentado ou paroxístico. - Uma proporção pequena, mas significativa, de pacientes com feocromocitoma é normotensa. - Sintomas adicionais observados em pacientes com feocromocitoma incluem dor de cabeça, palpitações, ansiedade e sudorese.

4 DISCUSSÃO

O diagnóstico do feocromocitoma pode ser esquecido durante toda a vida; estudos de autópsia demonstram tumores não diagnosticados em 0,05 a 0,1% dos pacientes. Em crianças com hipertensão, sua prevalência é de aproximadamente 1,7%. Quase 5% dos pacientes com massas adrenais descobertas incidentalmente na imagem anatômica provam ser feocromocitoma, como supracitado anteriormente (LENDERS *et al*, 2014; VAN BERKEL *et al*, 2014).

O que leva à importância de suspeitar, confirmar, localizar, tratar e ressecar esses tumores por várias razões. A maioria deles hipersecretam catecolaminas e, se não tratada, a morbimortalidade cardiovascular é alta, podendo causar infarto do miocárdio, arritmia, acidente vascular cerebral ou outras manifestações vasculares (por exemplo, qualquer isquemia de órgão). Além disso, o tamanho do tumor pode aumentar com o tempo e podem causar sintomas de efeito de massa, invadindo ou estendendo-se para tecidos e órgãos adjacentes (LENDERS *et al*, 2014).

Suspeita-se do diagnóstico mediante os sintomas e sinais sugestivos da presença do tumor, confirmado por meio da dosagem de catecolaminas plasmáticas e urinárias e seus metabólitos. O teste de metanefrina urinária é o mais utilizado e, além dos laboratoriais, conta-se com os testes radiológicos, como ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), onde esta chega a ter uma sensibilidade de 98%. A cintilografia com meta-iodo-benzilguanidina (MIBG) também pode ser utilizada como método diagnóstico, sendo indicada principalmente para feocromocitomas extra adrenais, recidivas tumorais e metástases (BORTOLOTTTO *et al*, 2016).

O tratamento curativo consiste na retirada cirúrgica do tumor, sendo a videolaparoscopia o método de escolha, visto que apresenta recuperação mais rápida, com menor tempo de internação e menor risco de complicações. Como cuidados pré-operatórios deve-se considerar o controle pressórico por meio do alfa-bloqueio, preferencialmente com os alfa-1-seletivos (prazosina, doxazosina), por pelo menos sete dias antes da cirurgia, além de hidratação na véspera, a fim de evitar a possibilidade de hipotensão arterial. Sendo assim, a remoção total e precoce da neoplasia proporciona, em geral, remissão total dos sintomas e cura. Caso o tumor seja maligno, com metástases não passíveis de ressecção, indica-se quimioterapia, embolização, radioterapia e, se possível, ablação com MIBG-131. Acompanhamento clínico, bioquímico e radiológico dos pacientes é essencial para detecção de recorrências ou metástases na forma maligna e de outro tumor nas síndromes familiares (BORTOLOTTTO *et al*, 2016).

Segundo VAN BERKEL *et al*, 2014, o feocromocitoma pode ser excluído em pacientes sintomáticos com resultados séricos normais de metanefrinas, devido à alta sensibilidade do

diagnóstico. Um aumento na normetanefrina livre no plasma acima de 2,2 nmol/l ou metanefrina acima de 1,2 nmol/l, tem um alcance de quase 100% de especificidade); Há necessidade de testes adicionais em pacientes com níveis de metanefrinas levemente elevados (normetanefrina: 0,61–2,20 nmol/l e/ou metanefrina: 0,31–1,20 nmol/l); Repetir após a otimização das condições de amostragem e a eliminação de possíveis medicamentos e substâncias interferentes, que podem ser responsáveis por resultados falso-positivos; Pode-se realizar medições adicionais de metanefrinas urinárias. Em alguns casos, a medição simultânea de catecolaminas plasmáticas pode ajudar a estabelecer o diagnóstico; Na falha dos testes anteriores, realiza-se o teste de supressão da clonidina, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96%; O teste de estimulação com glucagon foi considerado obsoleto.

MARQUES, Ana Paula et al, 2016, identificaram 176 casos, com idades compreendidas entre 17 e 90 anos, dos quais 105 eram mulheres; Mais de metade dos doentes apresentava alguma forma de hipertensão arterial sustentada e/ou associada a paroxismos. Dos 8 casos (4,6%) cujo diagnóstico foi efetuado devido a suspeita da existência de síndromes genéticas, 5 pertenciam a famílias com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 A (NEM2A) e 3 apresentavam carcinoma medular da tireoide. Vinte e três pessoas (13%) apresentavam outros sintomas, que podiam ou não ser atribuídos ao feocromocitoma; Os exames laboratoriais mais frequentes foram as catecolaminas urinárias e seus metabólitos urinários; Em 154 doentes, o tumor foi localizado por tomografia computadorizada em 84%, por ressonância magnética em 41% e a cintigrafia com MIBG em 55%; A dimensão média do tumor foi $55,3 \pm 33,7$ mm, 56% na suprarrenal direita e 7% bilateral; O tratamento pré-operatório em 126 casos foi: fenoxibenzamina em 65% dos doentes e associada a um betabloqueador em 29,3%.

MANNELLI, Massimo et al., 2012, descrevem que o quadro clínico é extremamente variável e pode ser dramático, leve a silencioso, dependendo da capacidade do tumor em liberar catecolaminas; A hipertensão é a marca registrada desses tumores, mas nem sempre está presente; A forma subclínica é descoberta incidentalmente durante procedimentos radiológicos ou triagem de membros da família portadora de uma mutação em um dos genes de susceptibilidade até agora conhecidos.

AMODEO, Celso et al., 2010, o feocromocitoma é um tumor de células argentafins na qual se encontram na medula adrenal e produzem, em geral, catecolaminas se associam a quadro clínico de HAS paroxística ou apoiada com ou sem paroxismos (50% a 60%). O diagnóstico laboratorial do tumor é fundamentado nas porções de catecolaminas e seus metabólitos no sangue e na urina; Para o diagnóstico topográfico dos tumores e de metástases, os procedimentos de imagens

aconselhados são: tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), uma e outra com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais; No tratamento clínico, medicamentoso, pré-operatório ou crônico são utilizados alfabloqueadores como prazosina ou doxazocina, associados ou não com outros fatores, como inibidores da ECA, obstruidores dos canais de cálcio e betabloqueadores (realizados apenas após alfabloqueio efetivo).

Kim, K.H. et al., 2011, dos 119 pacientes do estudo, 45 eram do sexo masculino e 74 do feminino, com idade média de $43,83 \pm 13,49$ anos; Quarenta e três pacientes (36,1%) foram diagnosticados incidentalmente e oito (6,7%) apresentaram feocromocitoma familiar; A dimensão média dos tumores foi de $5,89 \pm 3,18$ cm. 4 pacientes apresentaram tumores bilaterais; três desses pacientes apresentaram feocromocitoma familiar e um paciente foi diagnosticado com feocromocitoma maligno. Um total de oito pacientes (6,7%) apresentou feocromocitoma maligno. BORTOLOTTI, Luiz Aparecido et al., 2016, Feocromocitomas são tumores de células cromafins do eixo simpático-adreno-medular produtores de catecolaminas. De 10% a 15% são extradrenais (paragangliomas), 10% são bilaterais e 10% são malignos; Formas familiares apresentam traço autossômico dominante ou são parte de síndromes com mutações genéticas reconhecidas; Presença de HA persistente ou paroxística (50%), paroxismos de cefaleia, sudorese profusa e palpitações (triade clássica) são indicativos da doença, tendo a concomitância da triade clássica com sensibilidade de 89% e especificidade de 67% para o diagnóstico; O diagnóstico laboratorial é baseado em dosagens de catecolaminas e seus metabólitos no sangue e na urina. A Metanefrina plasmática livre tem a maior sensibilidade e especificidade, mas devido ao seu maior custo, indica-se metanefrina urinária isolada ou associada às catecolaminas plasmáticas em casos de alta probabilidade.

DÄRR, R et al., 2017, o estudo revelou sensibilidade de 94% e especificidade de 93% para a medição de metanefrinas livres no plasma, além de 91% de sensibilidade, e 93% de especificidade para a medição de metanefrinas em coleções de urina de 24 horas (uMNs), usando métodos de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou imunoensaio (IA); A precisão do teste aumentou linearmente de 90% para 93% para a urina de 24 horas.

FARRUGIA, F. A. et al., 2017, A elevação quatro vezes maior das metanefrinas fracionadas do plasma, ou das metanefrinas fracionadas urinárias elevadas de 24 horas é a chave para o diagnóstico do feocromocitoma; Se os resultados forem ambíguos, realizamos o teste de clonidina. Se ainda não o fizemos, preferencialmente fazemos uma tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética; O paciente precisa de pré-tratamento com bloqueadores $\alpha 1$ pelo menos 10 a 14 dias antes da operação.

OIGMAN, Wille; 2014, A hipertensão arterial em pacientes com feocromocitoma caracteriza-se por tumor principalmente localizado na medula da suprarrenal ou em locais onde há células cromafins; Esses tumores secretam predominantemente norepinefrina e têm como característica fundamental os níveis pressóricos sustentados, porém podendo em 40% dos casos ser episódicos. Naqueles com hipertensão paroxística a crise pode surgir de várias maneiras; A crise aguda pode durar minutos ou horas e está associada a cefaleia, ansiedade, palpitação, sudorese fria profusa, palidez, tremor periférico, além de náusea e vômito.

VIERA, A. J. et al., 2010, o estudo concluiu que deve-se pesquisar como causa de hipertensão arterial, nas seguintes faixas etárias; Crianças e adolescentes (até 18 anos), doença do parênquima renal, coarctação de aorta; Jovens Adultos (19 a 39 anos), estenose da arteria renal causada por displasia fibromuscular e disfunção tiroide; Adultos de meia idade (40 a 64 anos), aldosteronismo, apneia obstrutiva do sono, feocromocitoma e síndrome de Cushing; Adultos (65 anos ou mais), estenose da arteria renal causada por aterosclerose e insuficiência renal.

TRIFANESCU R, et al., 2013, A hipertensão endócrina secundária foi confirmada em 16 dos 80 pacientes (20%); Feocromocitomas foram diagnosticados em 3 pacientes (3,75%).

THOMAS R. M. et al., 2015, o feocromocitoma, o grande simulador de diversas condições, está associado a alta morbimortalidade se não for tratado; Uma história completa, incluindo história familiar pertinente, exame físico e alto índice de suspeita, com avaliação bioquímica e radiológica focada, é importante para diagnosticar e tratar efetivamente essas condições; A triagem genética direcionada, com boa relação custo-benefício, para as atuais mutações conhecidas associadas ao feocromocitoma é importante para o diagnóstico e tratamento precoces em familiares.

LENDERS, J.W.M. et al., 2014, o teste bioquímico inicial para feocromocitoma deve incluir medições de metanefrinas fracionadas, livres no plasma, ou urinárias; Deve-se considerar fatores pré-analíticos que levam a resultados falso-positivos ou falso-negativos. Todos os resultados positivos requerem acompanhamento; A tomografia computadorizada é sugerida como exame de imagem inicial, mas a ressonância magnética é uma opção melhor em pacientes com doença metastática ou quando a exposição à radiação deve ser limitada; Recomendamos a consideração de testes genéticos em todos os pacientes; Todos os pacientes com feocromocitomas funcionais devem ser submetidos a bloqueio pré-operatório para evitar complicações perioperatórias.

ZUBER, Samuel M. et al., 2011, o sinal mais comum de feocromocitoma é a hipertensão, encontrada em aproximadamente 95% dos pacientes e relacionada ao excesso de catecolamina;

As características clínicas da hipertensão variam e podem mostrar um padrão sustentado ou paroxístico; Uma proporção pequena, mas significativa, de pacientes com feocromocitoma é normotensa; Sintomas adicionais observados em pacientes com feocromocitoma incluem dor de cabeça, palpitações, ansiedade e sudorese.

5 CONCLUSÃO

A oportunidade de se realizar o diagnóstico oportuno do feocromocitoma é de natureza singular, uma vez que a perda do diagnóstico pode acarretar prejuízos devastadores em razão aos seus potenciais complicações cardiovasculares letais. Portanto, acredita-se que um dos motivos da raridade do feocromocitoma como uma causa de hipertensão arterial reside no fato de que nenhum dos sinais ou sintomas característicos dessa afecção, sozinho ou agrupado, é suficientemente sensível ou específico e que permitem um diagnóstico eminentemente clínico. São necessárias propostas e intervenções para a conscientização dos profissionais de saúde em relação a essa entidade clínica, de forma que a suspeição diagnóstica deve ocorrer nos indivíduos que apresentarem condições favoráveis ao feocromocitoma.

Nesse sentido, a oportunidade de se compreender e conhecer melhor os desafios e particularidades envolvidos no que tange ao feocromocitoma representa uma relevância para a prática médica em relação à melhor busca e reconhecimento dos pacientes que possuem essa entidade, sabendo direcioná-los, ou tratá-los de maneira mais eficaz, promovendo a prevenção de complicações cardiovasculares. Reconhecer precocemente e instituir um tratamento correto para o feocromocitoma é o primeiro passo para se evitar lesões de órgão alvo comuns em indivíduos que sofrem com hipertensão arterial sistêmica. Sendo útil, dessa forma, à todos os profissionais de saúde envolvidos e também uma ferramenta para se tentar diminuir gastos públicos que poderiam ser evitados.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Matheus de Oliveira et al. What determines mortality in malignant pheochromocytoma? – Report of a case with eighteen-year survival and review of the literature. *Arch. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 264-269, Mar. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972018000200264&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 22/10/19. DOI: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000033>.
2. BORTOLOTTTO, Luiz Aparecido et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 12 – Hipertensão Arterial Secundária. *Arq Bras Cardiol*, São Paulo, v. 107, n. 3, sup. 3, p. 70-71, Set. 2016. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf>. Acesso em 22/10/19. DOI: 10.5935/abc.20160162
3. BRAVO, E L. Diagnosis of pheochromocytoma. Reflections on a controversy. *Hypertension*, Cleveland, v. 17, n. 6, p. 742–744, Jun. 1991. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.HYP.17.6.742>>. Acesso em 22/10/19. DOI: [doi/pdf/10.1161/01.HYP.17.6.742](https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.HYP.17.6.742).
4. CHEN, H.; SIPPEL, R.S.; O'DORISIO, M.S. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus. Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*, Madison, v. 39, n.6, p. 775–83, Ago. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419007/>>. Acesso em 22/10/19. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0
5. DÄRR, R; Kuhn, M; Bode, C et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*, Dresden, v. 56, n. 3, p. 495–503, Jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297899/>>. Acesso em 11/11/19. DOI:10.1007/s12020-017-1300-y
6. DÄRR, Roland; LENDERS, Jacques W.M.; HOFBAUER, Lorenz C. et al. Pheochromocytoma – update on disease management. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, Dresden, v. 3, n. 1, p. 11-26, Fev. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474647/>>. Acesso em 22/10/19. DOI: 10.1177/2042018812437356
7. FARRUGIA, F. A. et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *ENDOCRINE REGULATIONS*, Atenas, v. 51, n. 3, p. 168–181, Ago. 2017. Disponível em: <<https://content.sciendo.com/view/journals/enr/51/3/article-p168.xml>>. Acesso em 22/10/19. DOI: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0018>
8. GUYTON, A.C.; Hall, J. E. Tratado de fisiologia médica. 11ª Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.

9. RIESTER, Anna et al. Life-threatening events in patients with pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology*, Grã Bretanha, v. 173, n. 6, p. 757–764, Mar. 2015. Disponível em: < <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/173/6/757.xml>>. Acesso em 22/10/19. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0483>
10. LENDERS, J.W.M.; DUH, Q.Y.; EISENHOFER, G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guide line. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Washington, v. 99, p. 1915-1942, Jun. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/1915/2537399>>. Acesso em 22/10/19. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
11. RENSBURG, Janse P van. Imaging phaeochromocytoma. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, África do Sul, v.15, n.3, p.122-132, Ago. 2010. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/22201009.2010.10872242#aHR0cHM6Ly93d3cudGFuZGZvbmxpbmUuY29tL2RvaS9wZGZYvMTAuMTA4MCM8yMjIwMTAwOS4yMDEwLjEwODcyMjQyP25lZWRYBY2Nlc3M9dHJlZUBAQDA=>>>. Acesso em 22/10/2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/22201009.2010.10872242>
12. SCHOLTEN, Anouk et al. Pheochromocytoma Crisis Is Not a Surgical Emergency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, São Francisco, v. 98, n. 2, p. 581–591, Fev. 2013. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jcem/article/98/2/581/2833097>>. Acesso em 11/11/19. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3020>
13. VAN BERKEL, A; LENDERS, J.; TIMMERS, H. Diagnosis of Endocrine Disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Endocrinology*, Dresden, v. 170, n. 3, p. 109-119, Mar. 2014. Disponível em: < <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/170/3/R109.xml>>. Acesso em 22/10/19. DOI: 10.1530/EJE-13-0882
14. WEISMANN, D.; PEITZSCH, M.; RAIDA, A et al. Measurements of plasma metanephrines by immunoassay vs liquid chromatography with tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology*, Dresden v. 172, n.3, p. 251-260, Mar. 2015. Disponível em: <<https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/172/3/251.xml>>. Acesso em 22/10/19. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0730>.
15. ZUBER, Samuel M. et al. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Maryland, v. 40, n. 2, p. 295-311, Jun. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094542/>>. Acesso em 22/10/19. DOI:10.1016/j.ecl.2011.02.002.
16. MARQUES, Ana Paula et al. Feocromocitoma: estudo retrospectivo multicêntrico. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, Lisboa, v. 11, n. 2, p. 156-162, 2016. Disponível em: <<https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-endocrinologia-diabetes-e-356-articulo-feocromocitoma-estudo-retrospectivo-multicentrico-S1646343916300062>>. Acesso em 08/06/2020. DOI: 10.1016/j.rpedm.2016.05.003
17. AMODEO, Celso et al. Hipertensão arterial sistêmica secundária. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 44-53, Sept. 2010. Available from

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002010000500009&lng=en&nrm=iso>. access on 08 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000500009>.

18. Kim, K.H. et al. Clinical Experiences of Pheochromocytoma in Korea. *Yonsei Med J.*, v. 52, n. 1, p. 45-50, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.1.45>>. Acesso em 08/06/2020. Doi: 10.3349/ymj.2011.52.1.45
19. OIGMAN, Wille. Sinais e sintomas em hipertensão arterial. *JBM*, v. 102, n. 5, p. 13-8, 2014.
20. MANNELLI, Massimo; Lenders, Jacques W.M.; EISENHOFER, Graeme. Subclinical Phaeochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* v. 26, n. 4, p. 507–515, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413196/#!po=50.0000>>. Acesso em 08/06/2020. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.008
21. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician.* Chapell Hill, 2010;82(12):1471-1478. Disponível em: <<https://www.aafp.org/afp/2010/1215/p1471.html>>. Acesso em 08/06/2020.
22. Trifanescu R, Carsote M, Caragheorgheopol A, et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients. *Maedica (Buchar).* 2013;8(2):108-115.
23. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens.* 2015;5(2):14-27. doi:10.5494/wjh.v5.i2.14