

CEFALÉIA EM PACIENTES COM FEOCROMOCITOMA

INFLUÊNCIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

ELCIO JULIATO PIOVESAN*, LAURA MOELLER**, LICIANE MAIA PIOVESAN**,
LINEU CESAR WERNECK***, JOÃO LUIS GASTÃO DE CARVALHO****

RESUMO - A cefaléia no feocromocitoma é elemento diagnóstico importante, que pode caracterizar uma reação do organismo frente a oscilações hormonais patológicas. Após averiguação da hipertensão arterial e da cefaléia em 20 pacientes durante os períodos de descompensação do feocromocitoma, sugerimos que a hipertensão arterial isolada não é o único fator desencadeante dos fenômenos algícos cranianos. A possibilidade das variações nas catecolaminas, adrenomedulina e outras substâncias neuroendócrinas deve ser melhor esclarecida para comprovar esta hipótese.

PALAVRAS-CHAVE: cefaléia, feocromocitoma, hipertensão arterial, adrenomedulina, catecolaminas.

Headache in patients with pheochromocytoma: influence of arterial hypertension

ABSTRACT - Headache is an important diagnostic element in pheochromocytoma and it may characterize a body reaction to pathological hormonal oscillations. We observed the pheochromocytoma instability in 20 patients during arterial hypertension and tried to correlate with headache. We found that isolate hypertension is not the only factor in headache pathogenesis. It is possible that changes in catecholamines, adrenomedullin and other neuropeptides may cause some of these symptoms.

KEY WORDS: headache, pheochromocytoma, arterial hypertension, catecholamines, adrenomedullin.

As cefaléias no feocromocitoma são parte integrante de um complexo de sinais e sintomas paroxísticos. Elas são caracterizadas por: duração média de segundos até horas; frequência de uma a três vezes ao dia; localização bilateral frontal com irradiação temporal ou, mais raramente, unilateral e occipital; taquicardia e sudorese antecedendo os quadros algícos; palidez e elevação da pressão arterial acompanhando as crises de cefaléia. Atividades físicas, posição supina, manobras de Valsalva, retirada do tumor são considerados, respectivamente, como fatores desencadeantes, de piora e de melhora clínica¹⁻⁵.

Os critérios diagnósticos da cefaléia no feocromocitoma propostos pela International Headache Society⁶ (IHS) sugerem íntima relação com a hipertensão arterial. Estes conceitos podem ser questionados à medida que novos casos e recentes descobertas farmacológicas surgem. Registramos o resultado de estudo da cefaléia e da hipertensão arterial em pacientes com feocromocitoma.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos 20 pacientes com feocromocitoma, durante os períodos de descompensação da doença, sendo 13 do sexo masculino e 7 do feminino, com idade média de 35,15 anos (\pm 17,20 anos) (Tabela). O diagnóstico da

Especialidades de Neurologia e de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba: *Neurologista, **Médico, ***Professor Titular, ****Professor Adjunto. Aceite: 20-fevereiro-1998.

Dr. Elcio Juliato Piovesan - Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas, UFPR - Rua General Carneiro 181 12 andar - 80069-155 Curitiba PR - Brasil.

doença foi confirmado através de testes biológicos: A. Dosagem da excreção de catecolaminas urinárias em 24 horas (ácido vanilmandélico) superior a 35 $\mu\text{mol}^2/24\text{ h}$; B. Dosagem plasmática de norepinefrina e epinefrina; C. Tomografia de abdome incluindo adrenais; D. Estudo anátomo patológico após retirada cirúrgica do tumor. A associação de outras patologias endócrinas foi fator de exclusão para este estudo.

A observação clínica dos pacientes durante as crises permitiu separá-los em dois grupos: 14 casos com cefaléia (CC), sendo um excluído por insuficiência de dados; 6 casos sem cefaléia (SC). A pressão arterial sistólica média no início dos sintomas no grupo CC foi 162,85 ($\pm 39,21$) e diastólica, 113,46 ($\pm 24,92$). A pressão arterial sistólica média no grupo SC foi 184,67 ($\pm 45,12$) e a diastólica 112,67 ($\pm 38,09$). A idade média do grupo CC foi 30,92 ($\pm 13,88$) e do grupo SC 41,4% ($\pm 21,80$).

Clinicamente a cefaléia do grupo CC caracterizava-se por: sintomas paroxísticos de curta a média duração (variando de cinco minutos até cinco horas); frequência de uma a 15 crises por semana; localização bilateral, podendo ser frontal, temporal ou suboccipital; taquicardia, dor precordial e sensação de morte iminente antecediam os quadros álgicos.

Utilizamos para análise estatística dos resultados os testes de t-Student e q-Turkey.

Tabela 1. Caracterização dos casos estudados.

Casos	Nome	Sexo	Idade (anos)	Cefaléia
1	A.T.	M	21	Não
2	J.F.R.	M	37	Não
3	C.A.	M	14	Sim
4	G.J.	M	57	Sim
5	F.L.R.	M	25	Sim
6	V.G.	M	19	Sim
7	J.W.	M	16	Sim
8	M.M.M.	M	32	Sim
9	A.R.	F	50	Sim
10	C.S.R.	M	27	Sim
11	E.M.M.	F	21	Sim
12	R.Z.	M	71	Não
13	V.F.	M	31	Sim
14	A.D.D.	F	19	Sim
15	I.P.	F	56	Não
16	C.Z.	F	36	Sim
17	M.O.K.	M	22	Não
18	S.C.C.	M	53	Sim
19	S.K.L.	F	63	Não
20	L.A.M.	F	33	Sim

Nome, iniciais; M, masculino; F, feminino.

RESULTADOS

Trabalhando os dados estatisticamente, com o objetivo de verificar a relação existente entre a cefaléia e a hipertensão arterial, obtivemos os resultados que seguem, através da análise de variância nos dois grupos (CC e SC). A variância calculada da pressão sistólica (Fcs), diastólica (Fcd), tabelada sistólica (Fts) e tabelada diastólica (Ttd) foi: (Fcs $_{0,01} = 1,16$), (Fcd $_{0,01} = 0,03$), (Fts $_{0,01} = 8,40$) e (Ttd $_{0,01} = 8,40$).

Os resultados da variância comprovam que não existem diferenças estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica entre os dois grupos, com grau de confiança de 0,01. Ao aplicarmos os testes (t-Student e q-Turkey), com grau de confiança de 0,01, não encontramos diferença significativa entre as médias de pressão sistólica e diastólica entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Em 70 a 80% dos episódios de descompensação clínica do tumor encontra-se cefaléia associada com a elevação da pressão arterial. Alguns pacientes mesmo na vigência da hipertensão arterial não referem cefaléia¹⁻³. Estes achados sugerem, no mínimo, que a presença de hipertensão arterial não é o único elemento necessário para o aparecimento das cefaléias.

Na tentativa de elucidar a íntima relação entre a produção patológica de catecolaminas, hipertensão arterial e cefaléia, Wolf infundiu lentamente norepinefrina em 116 ocasiões a 35 pacientes durante a crise de migrânea obtendo abolição ou diminuição da cefaléia em 93 ocasiões. Quando administrada rapidamente, ocorreu aumento na pressão sanguínea da ordem de 40 a 60 mmHg e a cefaléia intensificou-se⁷. Estes estudos confirmam que o aumento lento de norepinefrina é incapaz de produzir hiperalgesia; contrariamente, pode induzir atenuação dos sintomas. A infusão rápida, no entanto, produz aumento nos níveis pressóricos e origina a dor. Apesar da nítida associação entre sintoma e sinal, os achados não podem ser conclusivos no sentido de que o simples aumento da pressão arterial originará a cefaléia.

É certo que a elevação das catecolaminas pode produzir mudanças pressóricas sistêmicas, alterando indiretamente o fluxo e a resistência vascular encefálica, ou age diretamente sobre o leito vascular encefálico. No feocromocitoma as alterações vasculares periféricas e centrais são atribuídas às catecolaminas.

Recentemente se isolou, em um paciente com feocromocitoma, um peptídeo vasoativo, conhecido como adrenomedulina, que pode estar intimamente relacionado com a gênese algica desta patologia⁸. Estruturalmente ele é considerado um membro da superfamília do CGRP (peptídeo relacionado ao gen da calcitonina), podendo estar presente em uma variedade grande de tecidos incluindo o córtex cerebral, endotélio e músculos vasculares encefálicos⁹.

A adrenomedulina produz substancial dilatação das arteríolas cerebrais; esta resposta é mediada pela ativação dos receptores CGRP^{10,11} que induzem, principalmente, o relaxamento das camadas musculares dos vasos encefálicos, pela ação sobre o ATP-sensitivo e dos canais de cálcio dependentes de $K^{+12,13}$.

Nos pacientes com efeito pressórico a cefaléia desenvolve-se rapidamente e sustenta-se através dos períodos de paroxismo (conceito aceito pela IHS). Por outro lado, as alterações neuroendócrinas fazem com que a dor de cabeça se inicie dentro de poucos minutos, independentemente de a pressão continuar alta ou não.

No nosso estudo não encontramos diferença significativa nos níveis pressóricos entre os dois grupos. Este achado, bem como o de outros estudos, permite questionar a real importância da hipertensão na gênese algica encefálica¹. Talvez a presença de um fator vasoconstritor encefálico, grande produção de adrenomedulina, ou até mesmo alterações neuropatológicas em um outro elemento ainda não conhecido, sejam a real etiologia da cefaléia, e a hipertensão arterial apenas mais um componente desta síndrome.

Tendo em vista a hipótese acima, a cefaléia no feocromocitoma não pode ser atribuída unicamente à tração vascular encefálica secundária a hipertensão arterial^{4,5}. Acreditamos que os casos descritos, principalmente os pertencentes aos grupo SC, devem servir como estímulo para futuros estudos visando ao esclarecimento da influência das catecolaminas e adrenomedulina nas cefaléias.

REFERÊNCIAS

1. Gitlow SE, Mendlowitz M, Wolf RL. The diagnosis of pheochromocytoma. J Mount Sinai Hospital NY 1961;28:159-179.
2. Kudrow L. Cluster headache: diagnosis and management. Headache 1979;141-149.
3. Lance JW, Hinterberger H. Symptoms of pheochromocytoma, with particular reference to headache, correlated with catecholamine production. Arch Neurol 1976;33:281-288.
4. Paulson GW, Zipf RE, Beekam JF. Pheochromocytoma causing exercise-related headache and pulmonary edema. Ann Neurol 1979;5:96.
5. Thomas JE, Rooke ED, Kvale WF. The neurologist's experience with pheochromocytoma: a review of 100 cases. JAMA 1966;197:754-758.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalgia 1988;8(Suppl7):1-96.
7. Wolff HG. Headache and other head pain. New York: Oxford Univ Press 1963:253-254,287.
8. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun 1993;192:553-560.
9. Sugo S, Minamino H, Shoji H, et al. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor- α . Biochem Biophys Res Commun 1994;203:719-726.
10. Hong KW, Yoo SE, Yu SS, Lee JY, Rhim BY. Pharmacological coupling and functional role for CGRP receptors in the vasodilation of rat pial arterioles. Am J Physiol 1996;270:317-323.
11. Lang MG, Paternò R, Faraci FM, Heistad DD. Mechanisms of adrenomedullin-induced dilatation of cerebral arterioles. Stroke 1997;28:181-185.
12. Kato J, Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Receptors for adrenomedullin in human vascular endothelial cells. Eur J Pharmacol 1995;289:383-385.
13. Poyner D. Pharmacology of receptors of calcitonin gene-related peptide and amylin. Trends Pharmacol Sci 1995;16:424-428.