

Feocromocitoma: atualização diagnóstica e terapêutica

S. FAIÇAL, D. SHIOTA

Disciplina de Endocrinologia — Departamento de Medicina — Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Feocromocitoma. Diagnóstico. Terapêutica.

KEY WORDS: Pheochromocytoma. Diagnosis. Treatment.

Feocromocitomas são tumores originários das células cromafins do eixo simpático adrenomedular, caracterizados pela autonomia na produção de catecolaminas, mais freqüentemente adrenalina e/ou noradrenalina¹.

A localização medular é a mais freqüente (90% dos casos), podendo, entretanto, ter origem em paragânglios da base do crânio até a bifurcação das artérias ilíacas, ou no órgão de Zuckerkandl, localizando-se mais raramente em tórax, bexiga ou cérebro, sendo assim denominados feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas²⁻⁵.

A incidência destes tumores situa-se em torno de 0,1% nos hipertensos diastólicos, sendo mais freqüentes entre a 3ª e 5ª décadas de vida, e com incidência ligeiramente maior em mulheres que em homens. Dentre eles, mais de 90% são benignos e únicos, e na maioria dos casos a ressecção tumoral leva à cura. Por outro lado, quando malignos, estes tumores apresentam metástases freqüentemente em ossos, linfonodos regionais, fígado, pulmões, cérebro e cordão espinhal²⁻⁷.

Em estudo de Deal *et al.*, 32% dos feocromocitomas são tumores múltiplos ou bilaterais, apresentando maior incidência em crianças e nos casos de caráter familiar (cerca de 10% a 15%). Essas características ocorrem mais freqüentemente na neoplasia endócrina múltipla — NEM — tipo 2a e 2b. A NEM tipo 2a é caracterizada pela presença de feocromocitoma, carcinoma medular de tiróide e hiperparatiroidismo. O feocromocitoma e o carcinoma medular de tiróide são diagnosticados simultaneamente em 73% dos casos, mas o intervalo de diagnóstico dos dois pode ser prolongado. Já a NEM tipo 2b consiste em feocromocitoma, carcinoma medular de tiróide, neuromas de mucosas, ganglioneuromatose e hábito marfanóide^{2-4,8}.

FISIOPATOLOGIA

A hipertensão arterial é a manifestação clínica mais comum do feocromocitoma, acometendo mais de 90% dos pacientes, geralmente resistente ao

tratamento anti-hipertensivo convencional, mas podendo responder a bloqueadores alfa-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e nitroprussiato de sódio. A hipertensão arterial é sustentada em 50% das vezes, e o restante dos quadros hipertensivos, associando-se a paroxismos, com duração de minutos até horas, com intervalos variáveis, enquanto, por outro lado, cerca de 25% a 40% dos feocromocitomas manifestam-se isoladamente na forma de paroxismos hipertensivos. Ocasionalmente, a hipertensão arterial evolui com caráter maligno, acompanhado de proteinúria e/ou retinopatia hipertensiva e, às vezes, complicando com encefalopatia hipertensiva^{2,3,5,7}.

A tríade clássica do feocromocitoma, associado à hipertensão arterial, é composta por cefaléia, sudorese profusa e palpitações. Entretanto, muitos pacientes não apresentam taquicardia, e durante os paroxismos raramente pode ser observada bradicardia. Outros sintomas são ansiedade, rubor facial, palidez cutânea, náuseas, vômitos, dispnéia e dor precordial, provavelmente provenientes das alterações vasomotoras^{2-5,9}.

Comprometimento cardiovascular no feocromocitoma pode caracterizar-se por angina do peito e infarto agudo do miocárdio, muitas vezes sem doença coronariana associada, decorrentes do espasmo coronariano pelo aumento de catecolaminas, neuropeptídeo Y, aumento da agregabilidade plaquetária e do consumo de oxigênio^{3,7}.

Outra complicação freqüente é a miocardite. Os pacientes com feocromocitoma podem desenvolver, também, cardiomiopatia congestiva dilatada, sendo esta reversível em alguns casos. A cardiomiopatia hipertrófica é rara, apesar dos estudos sugerindo que as catecolaminas aumentariam a síntese protéica, levando com isto ao aparecimento de hipertrofia; apesar disto, o índice de massa ventricular esquerda, nestes indivíduos, é semelhante aos hipertensos essenciais (pareados para idade, sexo e índice de massa corpórea)^{2,3,9}.

O feocromocitoma pode manifestar-se como edema agudo de pulmão, por insuficiência cardíaca esquerda, ou de etiologia não cardiogênica, esta decorrente de alterações na permeabilidade capilar pelas catecolaminas e outros peptídeos⁹.

Uma causa freqüente de morte súbita nos feocromocitomas são as arritmias cardíacas, como fibrilação atrial e ventricular, sendo comuns durante o período anestésico, ou durante a ressecção tumoral^{2,9}.

Os acidentes vasculares cerebrais podem ter origem isquêmica ou hemorrágica. A primeira envolve a presença do excesso de catecolaminas, hiperviscosidade, ou embolização cerebral secundária à cardiomiopatia dilatada, enquanto a segunda ocorre por crises hipertensivas graves⁹.

Hipotensão ortostática, ou até mesmo choque, presente em até 40% dos feocromocitomas, decorre da redução do volume plasmático em associação à redução dos reflexos posturais pela exposição prolongada às catecolaminas, talvez por ação destas em receptores pré-sinápticos α -2-adrenérgicos, prejudicando as respostas dependentes da noradrenalina e/ou reduzindo a sensibilidade dos receptores em nível vascular^{2,7,9}.

O quadro hipermetabólico caracteriza-se por sudorese intensa, intolerância ao calor, aumento de temperatura corporal e perda ponderal, muitas vezes simulando uma crise de tirotoxicose^{2,3,5}.

A intolerância à glicose, e até diabetes melito, pode ser observada devido ao efeito inibitório das catecolaminas sobre a liberação insulínica pancreática. Mais raramente, encontra-se hipercalcemia, por ação das catecolaminas nas paratiróides ou por ação direta sobre os ossos, provavelmente decorrente de um efeito paratormônio-*like*^{2,5,7,9,10}.

A diarreia é um quadro raro, decorrente da secreção de catecolaminas, quando associado ao carcinoma medular da tiróide, ou pela presença do peptídeo vasoativo intestinal. A obstipação intestinal é muito mais freqüente, talvez por excesso de opióides circulantes em alguns casos. Dores abdominais também podem ocorrer por isquemia e/ou necrose hemorrágica tumoral^{3,7,9}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na demonstração da produção autônoma de catecolaminas ou seus metabólitos, sendo disponíveis, em nosso meio, as dosagens de ácido vanililmandélico (VMA), adrenalina e noradrenalina plasmáticas e urinárias, metanefrinas e normetanefrinas urinárias, além dos testes funcionais e métodos de imagem.

1) Diagnóstico laboratorial

a) Ácido vanililmandélico

Para dosagem do ácido vanililmandélico, colhe-se urina de 24 horas, mantendo a amostra refrige-

rada e em conservante ácido. Utiliza-se o método espectrofotométrico e, mais recentemente, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) para sua leitura. Agbaba *et al.* descreveram o método de *thin layer chromatography* (TLC), parecendo ser um método densitométrico quantitativo simples, rápido e com boa acurácia. Contudo, várias substâncias podem interferir na excreção do ácido vanililmandélico, aumentando-a como ácido nalidixico e anilerida, porém outras inibem a excreção como a metildopa, inibidores da MAO e clorfibrato^{1,6,7,11,12}.

Peaston *et al.* relataram grande número de falsos-negativos, principalmente se há falta de enzimas intratumorais para o metabolismo das catecolaminas em VMA, sendo indicado seu uso somente em associação com as dosagens de catecolaminas urinárias ou metanefrinas urinárias. A sensibilidade e a especificidade encontradas por estes autores foram, respectivamente, de 81% e de 88%, quando o VMA é dosado isoladamente. Já Graham *et al.* encontraram sensibilidade de 70% na dosagem do VMA, atingindo-se o valor de 100% quando reduzido o *cut-off* de 9,5mg/24h para 6,9mg/24h, porém com redução da especificidade de 98% para 92%^{12,13}.

b) Adrenalina e noradrenalina plasmáticas

Dosagem através de amostra de sangue isolada, mantida em tubo gelado, com agente redutor, e centrifugada sob refrigeração, já que as catecolaminas são lábeis. Leitura realizada antes por método radioenzimático, gás-cromatografia/espectrofotometria de massa e, atualmente, por HPLC^{1,13-15}.

Muitos fatores podem interferir na dosagem de catecolaminas, ao aumentarem sua produção, como *stress*, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertensão intracraniana, hipoglicemia, bloqueadores dos canais de cálcio, α -1-bloqueadores, nitroprussiato de sódio, inibidores da MAO. Já, outras drogas reduzem os níveis de catecolaminas, como inibidores da enzima de conversão e α -2-agonistas⁵⁻⁷.

Como as catecolaminas são secretadas intermitentemente pelo feocromocitoma, a dosagem isolada pode não contribuir no diagnóstico, a não ser que os valores sejam muito elevados (catecolaminas plasmáticas maiores que 2.000pg/mL). Por outro lado, alguns autores relatam catecolaminas plasmáticas normais durante períodos de normotensão. Valores menores que 500pg/mL são considerados normais, e valores entre 500 e 2.000pg/mL não dão certeza diagnóstica. Sendo assim, as catecolaminas plasmáticas não devem ser utilizadas isoladamente como *screening* inicial do feocromocitoma. Cerca de um terço dos casos estudados por Bravo apresentaram níveis de catecolaminas

semelhantes aos dos hipertensos essenciais^{2,6,9}.

As catecolaminas devem ser dosadas separadamente para maior positividade do método. A sensibilidade é de 72%, e a especificidade é de 99% quando a adrenalina e noradrenalina são dosadas separadamente¹⁶.

c) Adrenalina e noradrenalina urinárias

Dosagem através de urina de 24 horas, mantendo-se a amostra acidificada e refrigerada. Leitura anteriormente realizada por método fluorimétrico e, mais recentemente, por HPLC. Semelhante às catecolaminas plasmáticas, devem ser dosadas separadamente. Fatores que interferem na dosagem das catecolaminas urinárias são os mesmos das plasmáticas. Em processos que cursam com hiper-reatividade do sistema simpático adrenal, a excreção de catecolaminas, geralmente, não excede três vezes o limite superior da normalidade^{1,6,7}.

Peaston encontrou sensibilidade de 90% e especificidade de 74% na dosagem de adrenalina, e de 58% de sensibilidade e 84% de especificidade na dosagem de noradrenalina, mas, ao somarmos ambos, a sensibilidade subiu para 97% e a especificidade para cerca de 72%. Por outro lado, Graham encontrou sensibilidade de 100% e especificidade de 97% quando a dosagem de adrenalina era associada à de noradrenalina^{12,13}.

Em outro trabalho, observou-se nos tumores produtores mistos de adrenalina e noradrenalina que a dosagem das catecolaminas urinárias se sobrepõe à das catecolaminas plasmáticas, com sensibilidade de 100% para a adrenalina e para a noradrenalina¹⁴.

d) Metanefrinas e normetanefrinas urinárias

Amostra para dosagem é obtida de urina isolada ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina) ou de urina de 24 horas, sendo esta mantida acidificada e refrigerada. Anteriormente, a leitura era realizada por método espectrofotométrico e, atualmente, por HPLC. Caso a leitura não seja realizada no mesmo dia, a amostra deve ser congelada^{1,6,7}.

Drogas como a metildopa e os inibidores da MAO estimulam a produção de metanefrinas e normetanefrinas. Já a metilglucamina e os contrastes radiológicos diminuem sua excreção^{7,13}.

As dosagens de metanefrinas e de normetanefrinas são consideradas por muitos como triagem inicial no diagnóstico do feocromocitoma, devendo ser dosadas separadamente. A normetanefrina no feocromocitoma tende a apresentar valores superiores a duas vezes o limite superior da normalidade, estando aumentada mesmo nos casos de noradrenalina normal. Valores menores que $1,1\mu\text{g}/\text{mg}$

de creatinina têm pouca relação com o feocromocitoma. Entretanto, valores maiores que $3,0\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina sugerem fortemente a presença do tumor^{5,12}.

A sensibilidade da dosagem conjunta de metanefrina e normetanefrina urinárias é de 100%, e a especificidade, de 98%. Quando são dosadas separadamente, a metanefrina tem sensibilidade de 90%, e a normetanefrina, de 70%¹³.

e) Peptídeos plasmáticos

Neuropeptídeo Y (NPY) está co-localizado com as catecolaminas nas fibras nervosas simpáticas perivasculares e na medula adrenal, contribuindo para o controle pressórico com seu efeito de vasoconstrição direta, potencialização do efeito vasoconstritor da adrenalina e supressão da sua liberação. Entretanto, em estudos com feocromocitomas, não se observou relação direta entre os níveis plasmáticos de NPY e de pressão arterial. O NPY *like-immunoreactivity* (NPY-LI) sofre um incremento nos níveis circulantes durante a manipulação tumoral cirúrgica, reduzindo em mais de 70% dos casos sua concentração em cerca de uma hora após a retirada do tumor. Aproximadamente 86% dos feocromocitomas apresentam elevação dos níveis de NPY-LI tecidual em relação as adrenais normais, e, apesar desta, sua utilização no diagnóstico ainda parece limitada¹⁷.

f) Catecolaminas plaquetárias

Em pacientes com feocromocitoma, observa-se aumento das concentrações de catecolaminas plaquetárias, sendo estas dependentes da concentração plasmática e do tempo de exposição ao excesso de catecolaminas. Como as plaquetas apresentam sobrevida de 9,5 dias, pode haver dissociação entre os valores de catecolaminas plasmáticas e plaquetárias. A ausência desta dissociação decorreria da redução da meia-vida plaquetária ou por saturação de catecolaminas neurais e extraneurais. Após exérese tumoral há, na maioria dos casos, normalização das catecolaminas plaquetárias cerca de cinco dias pós-cirurgia¹⁸.

Graham *et al.*, como pôde ser visto, relataram que nenhum ensaio bioquímico utilizado isoladamente é diagnóstico no estudo do feocromocitoma. Apenas as dosagens conjuntas de adrenalina e noradrenalina, ou metanefrina e normetanefrina, atingiram 100% de sensibilidade, e que, pelo padrão heterogêneo da secreção e metabolização das catecolaminas, mais de um exame bioquímico deve ser realizado. Apesar das vias metabólicas da adrenalina para a metanefrina e da noradrenalina para a normetanefrina parecerem separadas, o

aumento de normetanefrina na presença de noradrenalina normal, com o aumento de adrenalina, pode decorrer da alteração da metabolização das catecolaminas em alguns pacientes¹³.

2) Testes funcionais

Os testes funcionais devem ser utilizados nos casos em que a clínica de feocromocitoma é sugestiva e as dosagens plasmáticas ou urinárias das catecolaminas e seus metabólitos não foram elucidativas no diagnóstico diferencial.

O teste de supressão com clonidina (*Atensina*), proposto inicialmente por Bravo *et al.*, é o mais utilizado. Baseia-se no fato de que a administração de clonidina (agonista α -2-adrenérgico de ação central) provoca, em hipertensos essenciais, redução dos níveis plasmáticos de catecolaminas três horas após a administração da droga, e esse efeito não é observado nos feocromocitomas (em que as catecolaminas se mantêm acima de 500pg/mL). O aumento normal nos níveis de catecolaminas é mediado pela ativação do sistema nervoso simpático, porém, no feocromocitoma, esse aumento decorre do excesso de catecolaminas do tumor e a clonidina não suprime a liberação destas^{2,9,19}.

Alguns cuidados devem ser observados, como a suspensão dos bloqueadores beta-adrenérgicos por pelo menos 48-72 horas antes do teste, evitando falsos positivos (impedem a supressão das catecolaminas em hipertensos essenciais). A sensibilidade é de 97%, mas a especificidade é de apenas 67%. Bravo *et al.* indicam o uso desse teste em indivíduos com catecolaminas plasmáticas entre 1.000 e 2.000pg/mL^{9,16,20}.

Hipertensos essenciais estudados por Bachmann *et al.* apresentaram queda significativa dos níveis de noradrenalina (redução de 11-53% em relação aos valores basais) e de adrenalina (redução de 21-100% em relação aos valores basais). Em outro estudo, Bachmann *et al.* observaram, nos hipertensos essenciais, após três horas da administração da clonidina, supressão significativa da adrenalina e noradrenalina ($62 \pm 2\%$ e $49 \pm 4\%$, respectivamente). Por outro lado, os feocromocitomas produtores de adrenalina não apresentaram supressão, e os produtores de noradrenalina mostraram redução nos valores de catecolaminas em $33 \pm 6\%$ ^{14,21}.

Esse teste funcional foi adaptado em nosso meio dosando-se metanefrinas urinárias em amostras isoladas de urina, antes e após três horas da administração de clonidina 0,3mg por via oral, quando se obteve acurácia sobreponível às dosagens plasmáticas⁵.

O teste de estímulo com glucagon também pode

diagnosticar casos de feocromocitoma quiescentes, cujas dosagens prévias de catecolaminas e seus metabólitos não foram elucidativas, devendo-se ter em mente o risco de paroxismos graves com crises hipertensivas induzidos pela droga. Assim, esse teste foi por muito tempo abandonado pelo risco de acidentes vasculares cerebrais ou coronarianos durante os picos hipertensivos, atualmente reduzidos pelo uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos. Assim, como precaução, o estímulo com glucagon deve ser limitado a pacientes com pressão diastólica menor que 100mmHg^{5,7,16}.

Com o indivíduo em repouso e posição supina por pelo menos 30 minutos, dosam-se catecolaminas plasmáticas antes e após a infusão de um a dois miligramas de glucagon por via endovenosa em *bolus*. A resposta é considerada positiva quando há incremento de três vezes o valor basal de catecolaminas ou superior a 2.000pg/mL, um a três minutos após a administração do glucagon^{9,16,19}.

A sensibilidade do teste é de 100% e a especificidade, de 81%. Entretanto, em indivíduos com feocromocitoma maligno ou quando o tumor é de caráter familiar, o teste é menos sensível. Em indivíduos normais, o glucagon não tem a capacidade de estimular a liberação de catecolaminas^{16,19}.

A utilização de *metoclopramida* em teste de estímulo não apresenta vantagens em relação ao glucagon. Sua ação bloqueando o efeito inibitório pré-sináptico dopaminérgico leva à liberação das catecolaminas tumorais com aumento dos níveis pressóricos. Hipertensos essenciais, em estudo realizado por Hsu *et al.*, não apresentaram noradrenalina plasmática basal elevada, e após o teste provocativo observou-se aumento inferior ao limite superior da normalidade ou, até mesmo, redução das catecolaminas plasmáticas. Por outro lado, nos feocromocitomas, a noradrenalina plasmática basal já era significativamente elevada em relação ao grupo anterior, e após a infusão de metoclopramida houve aumento significativo da pressão arterial, bem como da noradrenalina plasmática^{2,22}.

3) Diagnóstico anatômico

A localização do feocromocitoma auxilia no diagnóstico e facilita a ressecção cirúrgica. Cerca de 98% dos tumores apresentam-se na região abdominal, de preferência do lado direito, numa razão de 2:1. Tumores originários das glândulas adrenais e da bifurcação das ilíacas, geralmente, secretam adrenalina, assim como noradrenalina. A ausência do excesso de adrenalina sugere localização extra-adrenal^{2,4,5}.

A ultra-sonografia detecta grande parte dos feocromocitomas, entretanto a tomografia computa-

dorizada é ainda o melhor método de imagem, detectando cerca de 95% das massas adrenais com mais de 1cm, mas com sensibilidade menor em tumores extra-adrenais, em crianças e indivíduos magros. A ressonância magnética tem sido utilizada no diagnóstico mais preciso dos feocromocitomas, porém necessita-se de maior experiência para determinação de sua especificidade nesses tumores. Apresenta vantagens como o não uso de radiação e a visualização de vasos sem contraste^{3,5,9,23,24}.

O mapeamento com ¹³¹I metaiodobenzilguanidina (¹³¹I MIBG) é útil na localização de feocromocitomas, mas sua melhor indicação é nos casos de recidiva tumoral, em locais de cirurgia prévia, feocromocitomas extra-adrenais e metástases, com poucos falsos positivos. Sendo um análogo da guanetidina, apresentando certas similaridades estruturais com a noradrenalina, a ¹³¹I MIBG é captada por tumores secretores de catecolaminas ou tecidos cromafins funcionantes. Falsos negativos podem decorrer do uso de propranolol, labetalol, antidepressivos tricíclicos, reserpina e inibidores da MAO. O uso dessas medicações deve ser suspenso no mínimo 30 dias antes da administração do radiotraçador, já que bloqueiam a captação ou armazenamento das catecolaminas, podendo induzi-lo com a ¹³¹I MIBG. Glândulas salivares, fígado, baço e outros tumores neuroendócrinos, como tumores carcinóides, carcinoma medular da tireóide e paragangliomas, também podem captar ¹³¹I MIBG^{2-5,7,9,23,25,26}.

O uso de ¹²³I, ao invés de ¹³¹I MIBG, tem como vantagens a redução da radiação e aumento da sensibilidade do mapeamento, tendo sido utilizado no estudo de Deal. Entretanto, com o uso de ¹²³I, as adrenais normais também são visualizadas, sendo, assim, difícil a distinção com as anormais^{3,10}.

Pela presença de alguns exames falsos-positivos, administra-se ¹³¹I MIBG em baixas doses (cerca de 0,5mCi), com captação às 24, 48 e 72 horas, e a maioria dos feocromocitomas são visualizados entre 24 e 48 horas. Já a captação de 72 horas pode visualizar adrenais normais²⁵.

Uma nova opção para o diagnóstico do feocromocitoma é a utilização de *positron emission tomography* (PET), após a administração de 2(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glicose (FDG) EV 10mCi, e o acúmulo em tumores indica atividade metabólica. Esse método pode localizar feocromocitomas extra-adrenais não localizados com ¹³¹I MIBG. Entretanto, mais estudos são necessários para a determinação de sua real eficácia²⁷.

Maurea *et al.* compararam a captação com ¹³¹I MIBG, tomografia computadorizada e ressonância magnética, evidenciando, em pacientes ainda não

submetidos à cirurgia do feocromocitoma, sensibilidade de 82% no ¹³¹I MIBG, e de 100% nos dois outros métodos. Quanto à especificidade, foi de 100% no ¹³¹I MIBG e de 50% na tomografia computadorizada e ressonância magnética. Por outro lado, em pacientes já submetidos à ressecção cirúrgica adrenal, a sensibilidade encontrada no ¹³¹I MIBG, tomografia computadorizada e ressonância magnética foi de 83%, 75% e 83%, respectivamente. Quanto à especificidade, foi de 100%, 67% e 67%, respectivamente. Assim, o estudo sugere que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética devem ser consideradas como principais métodos de imagem nos casos ainda não submetidos à cirurgia, já que na maioria destes o feocromocitoma localiza-se, principalmente, nas adrenais, ou pelo menos na cavidade abdominal. Quando o tumor é recorrente, maligno, em que as localizações extra-adrenais são mais comuns, o ¹³¹I MIBG é o método de escolha²⁶.

A cateterização seletiva venosa pode ser realizada quando não se evidencia radiologicamente o tumor, apesar da clínica e laboratório. É necessário preparo prévio com bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos, dosando-se as catecolaminas plasmáticas por via transfemoral. Os principais riscos na cateterização seletiva são: infarto da glândula adrenal e liberação de catecolaminas pela manipulação do tumor. A localização precisa dos pontos de coleta sanguínea é obtida por meio da flebografia e dosagem de cortisol plasmático^{6,9,27,28}.

A arteriografia pode ser realizada quando há suspeita de feocromocitoma extra-adrenal ou quando a tomografia não localiza o tumor, mas é um método invasivo pouco utilizado, frequentemente precipitando crises hipertensivas^{2,29}.

TRATAMENTO

O tratamento de escolha é a remoção cirúrgica do tumor, sendo necessário no pré-operatório o uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos por no mínimo duas semanas antes da cirurgia, para controle dos paroxismos, além da liberação da ingesta de sal para a reexpansão do volume sanguíneo^{5,7,30}.

A fenoxibenzamina (*Dibenzilina* — não comercializada no Brasil) é o alfa-bloqueador classicamente utilizado no tratamento do feocromocitoma. Geralmente, utiliza-se a fenoxibenzamina na dose de 10 a 80mg/dia para o controle pressórico, embora haja relatos da necessidade de doses muito maiores, sem resposta pressórica adequada^{5,31,32}.

Prazosina (*Minipress*) é um bloqueador α -1-adrenérgico apresentando algumas vantagens em relação à fenoxibenzamina, entre elas a ausência

do efeito inibitório α -2 e o tempo de ação mais curto, reduzindo, assim, os períodos de hipotensão arterial no intra e pós-operatórios. O principal efeito colateral observado é a hipotensão postural, dose dependente e mais freqüente nas primeiras administrações da droga. A dose preconizada inicialmente é de 1,0mg/dia, utilizando-se cerca de 8 a 12mg por dia^{5,31,33,34}.

A α -metil-p-tirosina (α MPT), inibidor da tirosina hidroxilase, reduz a síntese de catecolaminas pelo feocromocitoma na dose entre 2 e 4g/dia, associando-se às vezes à melhora clínica e dos níveis pressóricos³⁵.

Os beta-bloqueadores podem ser administrados no controle pré-operatório após o bloqueio alfa-adrenérgico ser obtido, no controle de taquiarritmias e angina do peito. Caso sua utilização seja feita antes desse bloqueio, pode ocorrer piora da hipertensão arterial, edema agudo de pulmão e espasmo coronariano, já que os beta-bloqueadores levam a uma resposta exacerbada dos receptores adrenérgicos à ação das catecolaminas^{2,3,5}.

Os inibidores da enzima de conversão levam à redução pressórica, provavelmente porque as catecolaminas aumentam os níveis de renina. A ação dos bloqueadores dos canais de cálcio, além de hipotensora, pode levar à prevenção do espasmo coronariano mediado pelas catecolaminas. Já o labetalol, alfa e beta-bloqueador administrado via oral, reduz com sucesso a pressão arterial em alguns casos de feocromocitoma^{2,3,9}.

A escolha dos anestésicos é controversa. Muitos anestesistas preferem não utilizar medicação pré-anestésica, apesar do diazepam, e benzodiazepínicos similares parecerem seguros, sendo até mesmo utilizados na indução anestésica. Os hidrocarbonetos halogenados sensibilizam o coração às propriedades arritmogênicas das catecolaminas, devendo ser evitados apesar de seus efeitos serem antagonizados pelos beta-bloqueadores. Atropina é, geralmente, evitada por causar taquicardia e precipitar a liberação de catecolaminas. Assim, os princípios anestésicos deveriam ser o não uso de substâncias liberadoras de histamina, drogas vagolíticas, as que sensibilizam o miocárdio, ou as indutoras de crises hipertensivas. As manifestações hipertensivas e arrítmicas, principalmente no intra-operatório, podem ser controladas com nitroprussiato de sódio e xilocaína, respectivamente. A fentolamina é efetiva em reduzir os níveis pressóricos, porém leva à taquicardia^{2,3,7,9,30}.

A exploração cirúrgica é limitada à região onde o tumor foi localizado pelos métodos de imagem, sendo a incisão cirúrgica transperitoneal transversa (incisão de Chevron) a de eleição, para feo-

cromocitomas adrenais. Entretanto, outra técnica vem sendo desenvolvida para esses casos, como a adrenalectomia por via laparoscopia anterior ou lateral. Essa via não é indicada nos casos de lesões grandes ou invasivas na tomografia (probabilidade de malignidade), feocromocitomas bilaterais (pela necessidade de reposicionamento do paciente durante o ato cirúrgico)^{5,36}.

Todo feocromocitoma deve ser tratado como potencialmente maligno, devendo ser retirado com a cápsula intacta, assim como o tecido conjuntivo e gordura ao redor. A malignidade é constatada pela presença de metástases, principalmente nos ossos, fígado, pulmões, e invasão de microvasos, e não somente pela histologia. A resposta desses tumores malignos é pobre à radioterapia, e à quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina. Entretanto, a radioterapia é utilizada para controle da dor por metástases ósseas. Pela alta especificidade da ¹³¹I MIBG, esta tem sido utilizada na redução da massa tumoral, mas cerca de 60% dos tumores malignos não captam ¹³¹I MIBG, talvez por desdiferenciação tumoral^{2-4,7,9,29,37}.

No pós-operatório, pode-se observar hipotensão, decorrente da dessensibilização dos receptores adrenérgicos às catecolaminas, assim como pela depleção volumétrica e efeito prolongado dos alfa-bloqueadores. Também não são raros os episódios de hipertensão arterial, principalmente pela instabilidade autonômica, e por uma semana após a cirurgia ainda existe excesso de reservas catecolaminérgicas. A persistência da hipertensão arterial ou sua recorrência leva à suspeita sobre tumor residual ou presença de metástases^{4,9}.

A monitorização glicêmica deve ser mantida no pós-operatório, devido ao risco de hipoglicemia (suspensão do efeito supressor das catecolaminas sobre a liberação insulínica), secundária à hiperinsulinemia^{2,5}.

ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

A medula adrenal normal, assim como os feocromocitomas, apresenta cromogranina A, B e secretogranina II, bem como o peptídeo vasoativo intestinal (VIP). Os feocromocitomas, compostos por feocromócitos e células ganglionares, expressam, de maneira moderada a intensa, a cromogranina A nos feocromócitos, e esta está presente em pequena quantidade ou até mesmo ausente nas células ganglionares. Já a secretogranina II, que representa certo grau de diferenciação neuronal, é encontrada nos dois tipos de células, estando presente de moderada a forte intensidade na maioria das células ganglionares do feocromocitoma, ou em

ganglioneuromas. O VIP, entretanto, é encontrado ocasionalmente em algumas células desses dois tipos de tumores. A maioria do VIP encontrado na medula adrenal não está localizada nos grânulos das células cromafins, mas em outros componentes neurais³⁸.

PROGNÓSTICO

Com diagnóstico e tratamentos adequados, o feocromocitoma é na maioria das vezes curável, apresentando cerca de 10% de malignidade.

A análise da ploidia do DNA nuclear por citometria de fluxo pode ajudar na determinação do prognóstico quanto ao comportamento biológico do tumor, apesar de não separar completamente os tumores benignos dos malignos. No estudo de Cope *et al.*, todos os tumores diplóides estudados eram benignos, dois malignos eram aneuplóides e dois eram tetraplóides, mas não se diferenciou em qual padrão acima havia maior propensão à malignidade, provavelmente pelo pequeno número de pacientes desse estudo³⁹.

No *follow-up* de pacientes com feocromocitoma, Orchard *et al.* encontraram cerca de 29% de pacientes hipertensos, sendo subdivididos em: 24% em tratamento anti-hipertensivo (20% dos pacientes tinham níveis pressóricos controlados e 4% mantinham-se sem controle) e 5% hipertensos sem terapêutica. Aproximadamente 6% dos pacientes foram reoperados, por recorrência local ou evidência de metástases, numa média de 3,2 anos. Em pacientes com evidência de invasão microscópica, a taxa de recorrência em 1,2 ano e 5 anos é de 20% e 33%, respectivamente, contrastando com nenhuma recorrência quando não se observava invasão microscópica⁴⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gerlo EAM, Sevens C. Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases. *Clin Chem* 1994; 40 (2): 250-6.
- Benowitz NL. Pheochromocytoma. *Adv Intern Med* 1990; 35: 195-220.
- Hall AS, Ball SG. Pheochromocytoma. *Neth J Med* 1993; 43(Suppl 1): S29-S38.
- Lopes HF, Silva HB, Bortoloto LA *et al.* Feocromocitoma. Peculiaridades diagnósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(5) : 395-400.
- Zanella MT, Faical S. Hiperfunção da medula adrenal - Feocromocitoma. In Ramos OL, Rothschild HA (eds): *Atualização terapêutica*, 16ª ed. São Paulo, Artes Médicas, 1993; 447-8.
- Jones DH, Reid JL, Hamilton CA *et al.* The biochemical diagnosis, localization and follow up of pheochromocytoma: the role of plasma and urinary catecholamine measurements. *Q J Med* 1980; 195: 341-61.
- Lansberg L, Young JB. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Wilson JD, Foster DW (eds): *Textbook of endocrinology*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders 1993; 621-705.
- Casanova S, Bourgin MR, Farkas D *et al.* Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A: survey of 100 cases. *Clin Endocrinol* 1993; 38(5); 531-7.
- Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544-56.
- Deal JE, Sever PS, Barret TM, Dillon MJ. Pheochromocytoma-investigation and management of 10 cases. *Arch Dis Child*. 1990; 65(3): 269-74.
- Agbaba D, Stojanov M, Rajaci'c S, Zivanov SD, Majkic SN. Densitometric determination of urinary 4-hydroxy-3 methoxymandelic acid (vanillylmandelic acid). *Clin Chem* 1993; 39(12): 2.500-3.
- Peaston RT, Lai LC. Biochemical detection of pheochromocytoma: should we still be measuring urinary HMMA? *J Clin Pathol* 1993; 46(8): 734-7
- Graham PE, Smythe GA, Edwards GA, Lazarus L. Laboratory diagnosis of pheochromocytoma: which analytes should we measure? *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 129-34.
- Bachmann AW, Hawkins PG, Gordon RD. Pheochromocytomas secreting adrenaline but not noradrenaline do not cause hypertension and require precise adrenaline measurements for diagnosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989; 16(4): 275-9.
- Sinclair D, Shenkin A, Lorimer AR. Normal catecholamine production in a patient with a paroxysmally secreting pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 1991; 28(Pt4): 417-9.
- Grossman E, Goldstein DS, Hoffman A, Keiser HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension* 1991; 17(6): 733-41.
- Tabarin A, Cassiède P, Minot AP *et al.* Heterogeneity of neuropeptide Y immunoreactivity in patients with pheochromocytoma: influence on the diagnostic power of measuring plasma N.P.Y. using antisera with different specificities. *Acta Endocrinol* 1993; 128(3): 243-50
- Zweifler AJ, Julius S. Increased platelet catecholamine content in pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1982; 306 (15): 890-4.
- Bravo EL. Diagnosis of pheochromocytoma: reflections on a controversy. *Hypertension* 1991; 17 (6): 742-4.
- Mulinari RA, Zanella MT, Guerra EMM *et al.* The clonidine test for the diagnosis of pheochromocytoma: the usefulness of the metanephrine measurements. *Brazil J Med Biol Res* 1987; 20: 43-6.
- Bachmann AW, Gordon RD. Clonidine suppression test reliably differentiates pheochromocytoma from essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18(5): 275-7.
- Hsu TS, Lee CP, Kuo CT. Diagnostic use of metoclopramide in hypertension caused by pheochromocytoma. *Int J Cardiol* 1993; 42(1): 79-86.
- Khafagi FA, Mortimer RH, Vernon JME, Keene DAP. Role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine in the localization of suspected pheochromocytomas. *Med J Aust* 1989; 150(11): 639-44.
- Plouin PF, Chatellier G, Rougeot MA *et al.* Recent developments in pheochromocytoma. Diagnosis and imaging. *Adv Nephrol* 1988; 17: 275-86.
- Houghton A, Clarke S, Jourdan M. False positive diagnosis of adrenal pheochromocytoma on metaiodobenzylguanidine (MIGB) scan. *Br J Clin Pract* 1990; 44(8): 411-2.
- Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC *et al.* Iodine 131 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* 1993; 34(2): 173-9.
- Shulkin BL, Koeppe RA, Francis JR *et al.* Pheochromocytomas that do not accumulate metaiodobenzylguanidine: localization with PET and administration of F.D.G. *Radiology* 1993; 186(3): 711-5.

28. Newbould EC, Ross GA, Dacie JE *et al.* The use of venous catheterization in the diagnosis and localization of bilateral pheochromocytomas. *Clin Endocrinol* 1991; 35(1): 55-9.
29. Karet FE, Brown MJ. Pheochromocytoma: diagnosis and management. *Postgrad Med J* 1994; 70(823): 326-8.
30. Kaplan NM. Endocrine hypertension. In: Wilson JD, Foster DW (eds): *Textbook of endocrinology*, 8th ed, Philadelphia, WB Saunders 1993: 707-31.
31. Colucci WS. Alpha adrenergic receptor blockade with Prazosin. *Ann Intern Med* 1982; 97: 67-77.
32. Hauptman JB, Modlinger RS, Ertel NH. Pheochromocytoma resistant to α -adrenergic blockade. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2.321-3.
33. Cubeddu LX, Zarate NA, Rosales CB, Zschaecck DW. Prazosin and propranolol in preoperative management of pheochromocytoma. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32(2): 156-60.
34. Wallace JM, Gill DP. Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *JAMA* 1978; 240(25): 2.752-3.
35. Bagnall WE, Jackson EW, Salway JG. Pheochromocytoma with myocarditis managed with α -methyl-p-tyrosine. *Postgrad Med J* 1976; 52: 653-6.
36. Fletcher DR, Beiles CB, Hardy KJ. Laparoscopic adrenalectomy. *Aust N Z J Surg* 1994; 64(6): 427-30.
37. Senan S, Reed N, Connell J. Palliation of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992; 28(4/5): 1.006-7.
38. Schmid KW, Duwoniczak BD, Fahrenkamy A *et al.* Chromogranin A, secretogranin II and vasoactive intestinal peptide in pheochromocytomas and ganglioneuromas. *Histopathology* 1993; 22(6): 527-33.
39. Cope C, Delbridge L, Philips J, Friedlander M. Prognostic significance of nuclear DNA content in pheochromocytoma. *Aust N Z J Surg* 1991; 61(9): 695-8.
40. Orchard T, Grant CS, Heeden JAV, Weaver A. Pheochromocytoma - continuing evaluation of surgical therapy. *Surgery* 1993; 114(6): 1.153-8.