



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

RELATO DE CASO: FEOCROMOCITOMA

Francisco Rego Bastos Filho

Salvador (Bahia), 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
UNIVERSITÁRIA DE SAÚDE, SIBI - UFBA.**

B327 Bastos Filho, Francisco Rego
Relato de Caso: Feocromocitoma / Francisco Rego Bastos
Filho. – Salvador, 2012.
28 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Luciana Mattos Barros Oliveira

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Medicina. 2. Neoplasia Endócrina. 3. Feocromocitoma.
4. Hipertensão secundária. I. Bastos Filho, Francisco Rego. II.
Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

RELATO DE CASO: FEOCROMOCITOMA

Francisco Rego Bastos Filho

Professor-orientador: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MEDB60, e como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia), 2012

Monografia: Relato de Caso: Feocromocitoma. **Francisco Rego Bastos Filho**

Professor-orientador: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Luciana Mattos Barros Oliveira (Presidente), Professora Adjunta do Departamento de Biorregulação do Instituto de ciências da Saúde (ICS) – UFBA.
- Helton Estrela Ramos, Professor Adjunto do Departamento de Biorregulação, ICS – UFBA.
- Suzana Braga de Souza, Professora Adjunta do Departamento de Biorregulação, ICS – UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Biorregulação do ICS-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS.....	02
I. RESUMO.....	03
II. OBJETIVOS.....	04
III. REVISÃO DA LITERATURA.....	05
IV. METODOLOGIA.....	15
V. RELATO DO CASO.....	16
VI. COMENTÁRIOS.....	19
VII. SUMMARY.....	22
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

<i>Figura I – Localização anatômica das glândulas adrenais.....</i>	<i>05</i>
<i>Figura II – Passos na síntese de catecolaminas.....</i>	<i>06</i>
<i>Figura III – Algoritmo para o diagnóstico e conduta de Feocromocitomas.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura IV – Imagens de RM do abdômen (massa em suprarrenal).....</i>	<i>12</i>
<i>Figura 1 - RNM de abdômen (T2) do paciente em questão.....</i>	<i>18</i>

TABELAS

<i>Tabela I – Síndromes hereditárias associadas com o feocromocitoma.....</i>	<i>08</i>
---	-----------

I. RESUMO

RELATO DE CASO: FEOCROMOCITOMA. Feocromocitomas são tumores raros das células cromafins da medula adrenal, sendo a causa de Hipertensão Arterial Sistêmica em 0,2% dos pacientes hipertensos. Possuem como sintomatologia as manifestações cardiovasculares, tendo como tríade clássica os paroxismos formados por cefaléia intensa, palpitações e sudorese, todos de aparecimento súbito, juntos representando uma sensibilidade de 91% e especificidade de 94% para o diagnóstico clínico. O diagnóstico laboratorial é sugestivo ao se encontrar valores altamente elevados nas dosagens das metanefrinas e normetanefrinas urinárias, sendo mandatória a localização da massa tumoral, através de exames de imagem, como a Ressonância Magnética Nuclear. Em 95% dos casos, o tumor encontra-se na cavidade abdominal. O tratamento consiste na ressecção em bloco do tumor e glândula adrenal acometida. Este relato de caso apresenta um paciente masculino, 49 anos, hipertenso há 10 anos e diabético há 05 anos, com quadro típico de feocromocitoma, apresentando manifestações clássicas da doença, com difícil manejo clínico dos níveis pressóricos, curado após a ressecção cirúrgica da tumoração.

Palavras-chaves: Medicina; Neoplasia endócrina; Feocromocitoma; Hipertensão secundária.

II. OBJETIVOS

a. Objetivo Primário:

Relatar o caso de um indivíduo, tratado como hipertenso há muitos anos no Sistema Único de Saúde – SUS em Salvador-Bahia, já tendo apresentado complicações cardiovasculares, e que descobriu ser portador de Feocromocitoma, curando-se da hipertensão após a ressecção cirúrgica do tumor, poucos meses após o diagnóstico desta neoplasia.

b. Objetivos Secundários:

(i) Efetuar revisão bibliográfica sobre o tema Feocromocitoma, correlacionando com os achados na história do sujeito deste trabalho.

(ii) Relatar e discutir as dificuldades para inserção e obtenção de cuidados em saúde no SUS.

III. REVISÃO DA LITERATURA

A Organização Mundial de Saúde define o feocromocitoma como sendo um tumor, que se origina de células cromafins da medula adrenal, produtor de catecolaminas (dopamina, adrenalina/epinefrina e noradrenalina/norepinefrina) (1, 2). Além de produzir, esses tumores também são capazes de armazenar, metabolizar e secretar esses hormônios. O conteúdo e quantidades de catecolaminas liberadas variam, dependendo da expressão de enzimas envolvidas na sua síntese e metabolismo contidas no tumor (3).

Anatomicamente, as glândulas suprarrenais, ou simplesmente adrenais (do latim: ad, perto; renal, rins), são estruturas bilaterais situadas no pólo superior de cada rim (Figura I). São órgãos endócrinos complexos derivados tanto do tecido neural quanto do tecido epitelial, os quais formam regiões distintas: córtex (produtor de esteróides) e medula (produtora de catecolaminas) (4).

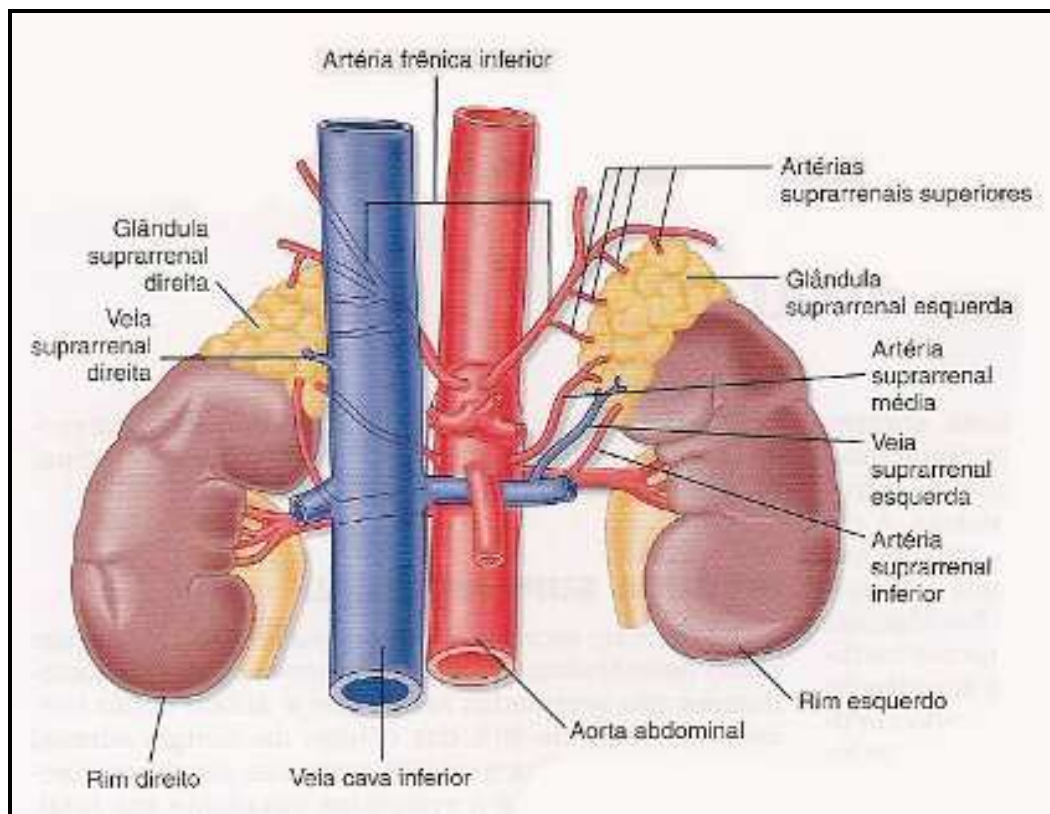


Figura I – Localização anatômica das glândulas adrenais. Imagem retirada do Berne & Levy: Fisiologia (4)

As células da medula são chamadas células cromafins e tem o potencial de se desenvolver em neurônios simpáticos pós-ganglionares, sendo inervadas por neurônios

simpáticos colinérgicos pré-sinápticos (4). Estas células são capazes de sintetizar as catecolaminas, sendo a adrenalina o produto hormonal principal (cerca de 80% da secreção).

O neurotransmissor acetilcolina liberado pelos terminais simpáticos pré-sinápticos participa do processo de liberação das catecolaminas. A acetilcolina promove um influxo de Na^+ através da membrana celular; o que leva à despolarização da membrana, ativando um influxo de Ca^{2+} possibilitando a exocitose das catecolaminas (4).

Vale ressaltar que a medula adrenal não é a única produtora de catecolaminas, uma vez que a noradrenalina também é liberada pelos terminais nervosos pós-ganglionares simpáticos.

A produção das catecolaminas segue o mesmo padrão bioquímico na medula adrenal e nos neurônios simpáticos. O aminoácido tirosina, obtido a partir da fenilalanina da dieta ou da produção hepática, sofre a ação da enzima tirosina-hidroxilase, resultando em di-hidroxi-fenilalanina (XDOPA). Este é o passo inicial e limitante para a produção das catecolaminas.

Depois, a enzima l-descarboxilase converte a XDOPA em Dopamina. Sob a ação da enzima dopamina-beta-hidroxilase (DBH), a dopamina é convertida em

Então, a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT) promove uma reação de metilação sobre a NA, convertendo-a em Adrenalina (A). Todo este processo, bem como a localização celular em que ocorre cada etapa, pode ser visualizado na Figura II.

noradrenalina (NA); essa etapa ocorre apenas na medula adrenal ou neurônios, uma vez que não há DBH em outros tecidos.

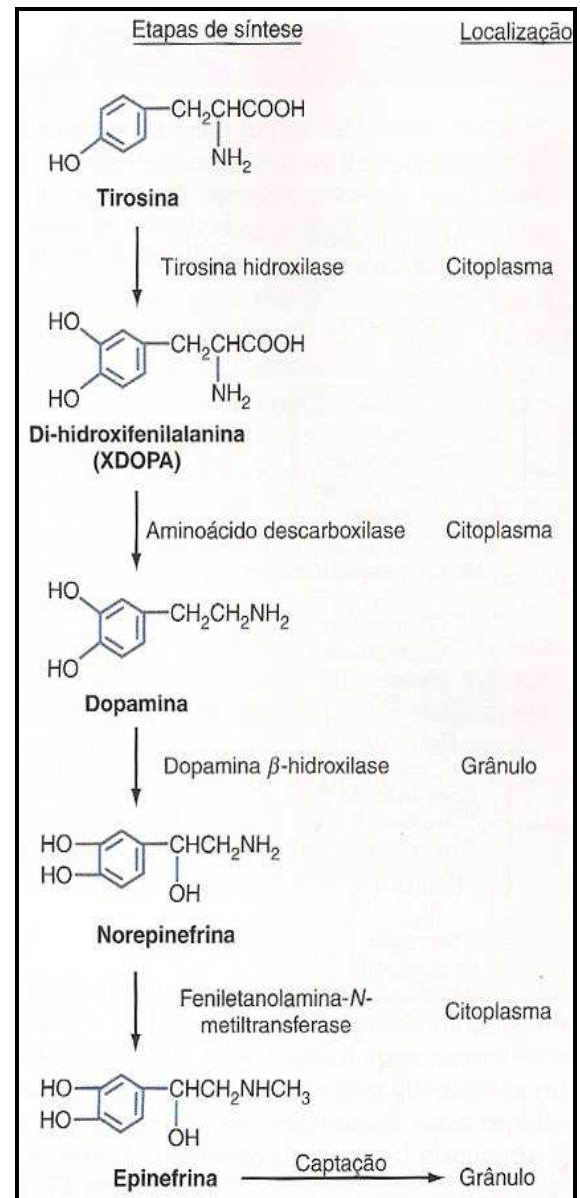


Figura II – Passos na síntese de catecolaminas. Adaptado do livro Berne & Levy: Fisiologia (4)

As catecolaminas são estocadas em grânulos na medula adrenal e nos nervos simpáticos, juntamente com as cromograninas: produto de co-secreção e substância mais abundante no tecido cromafim (3).

As catecolaminas têm meia-vida curta (cerca de 1 a 2 minutos), sofrendo rápida degradação enzimática e recaptção no terminal pré-sináptico. A adrenalina é convertida em metanefrina e a noradrenalina em normetanefrina sob a ação das enzimas catecol-orto-metiltransferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO). No entanto, na maioria das vezes, a COMT age no fígado e rins estimulando a metilação e a MAO estimula a desaminação das catecolaminas, resultando em ácido vanilmandélico (VMA) e metanefrina, sendo esses novos produtos reutilizados ou eliminados na urina como VMA (4). Com isso, drogas inibidoras da MAO, como os antidepressivos, ou inibidoras da COMT, como os adjuvantes no tratamento do mal de Parkinson, predispõe ao acúmulo das catecolaminas, por inibirem a ação das enzimas responsáveis pela sua degradação (5).

A acetilcolina também participa deste processo de liberação das catecolaminas. Ela é secretada pelos neurônios pré-ganglionares simpáticos, ligando-se aos receptores nicotínicos nas células cromafins, efetuando o sinal químico para a secreção das catecolaminas. Após sua ligação com os receptores nicotínicos, há um influxo de Na^+ através da membrana celular, levando à despolarização da membrana. Com isso, há um influxo de Ca^{2+} , possibilitando a exocitose das catecolaminas (4, 6).

Há nove tipos de receptores adrenérgicos descritos atualmente, os quais medeiam as ações das catecolaminas. A NA age principalmente sobre os receptores α -1 e β -1, enquanto a A tem sua ação principal nos receptores β -1 e β -2, com fraca ação nos receptores α .

O termo feocromocitoma foi proposto por Pick em 1912 (do grego: phaios, escuro; Chroma, cor; cytoma, tumor), uma vez que há oxidação intracelular das catecolaminas quando expostas aos sais dicromados, ocorrendo uma marcação escura das células cromafins (6).

Como causas, a maioria dos feocromocitomas é esporádico, sendo apenas 1/4 hereditários, associados ou não a outros tumores. As causas familiares estão agrupadas em quatro grandes grupos: (i) Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM), (ii) Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), (iii) Neurofibromatose (NF) ou doença de Von Recklinghausen e (iv) Paraganglioma familiar. A distribuição de cada uma delas pode ser vista na Tabela I na próxima página (7).

A localização predominante dos tumores são as adrenais (90%) (1). Além da medula adrenal, o feocromocitoma pode ser extra-adrenal, chamado de paraganglioma, podendo estar no abdômen (85% dos paragangliomas) e tórax ou ao longo de toda a cadeia simpática (da base do crânio até a bifurcação das artérias ilíacas). Dentre as localizações extra-adrenais, a superior paraaórtica representa 45% dos casos; a infraaórtica, 29%; a bexiga, 10%; o tórax, 10%; cabeça e pescoço, 3%; e pelve, 2%. Os tumores localizados na cabeça e pescoço estão associados com alta malignidade (superior a 52%) (1).

Síndrome	Gene	Cromossomo	Risco para FEO/PGL
NEM 2A	RET	10	50%
NEM 2B	RET	10	50%
NF-1	NF-1	17	1%
VHL	VHL	3	20%
Paraganglioma familiar	SDHB	1	70%
	SDHD	11	
PGL = paraganglioma; NEM = neoplasia endócrina múltipla; NF = neurofibromatose; VHL = Von Hippel-Lindau.			

Tabela I – Síndromes hereditárias associadas com o feocromocitoma (FEO). (Tabela extraída do Guia de Endocrinologia (3).

A primeira descrição de feocromocitoma registrada na literatura foi feita por Felix Frankel no ano de 1886. Tratava-se de uma paciente do sexo feminino, de 18 anos, chamada Minna Roll, hospitalizada em Witterwier na Alemanha, com sintomas de ataques intermitentes de palpitação, ansiedade, vertigem, dor de cabeça, dor torácica, suor frio e vômito, sugestivos de aumento de catecolaminas (6). Ela foi a óbito 10 dias depois e a autópsia demonstrou massas adrenais bilaterais. Cerca de 120 anos depois, em 2007, um grupo de pesquisadores localizou os familiares desta paciente e identificou uma mutação no genótipo da família, suspeitando que o caso de Minna Roll tratava-se de uma neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (8).

Os feocromocitomas podem ser esporádicos ou familiares, benignos ou malignos. Não há marcadores determinantes de malignidade; possíveis marcadores incluem a proteína do choque térmico (heat shock protein 90), transcriptase reversa da telomerase humana, fator de crescimento vascular endotelial e a ciclo-oxigenase 2 (9). A distinção é realizada pela presença de metástase (maligno) ou ausência de metástase (benigno) (10). Estima-se que os tumores malignos representem aproximadamente 10% de todos os feocromocitomas (2). Os

principais sítios metastáticos são os ossos (mais da metade dos casos), fígado (cerca de 50%) e pulmões (30%) (10).

Os feocromocitomas são tumores incomuns, com prevalência real desconhecida. Estima-se que acometa cerca de 0,2% entre os hipertensos. Entre os incidentalomas de adrenal, representam apenas 10%. Apresenta incidência de um caso por 1 milhão de habitantes por ano, sem preferência de gênero. O diagnóstico é mais comum entre os 30 e 50 anos de idade, sendo que apenas 10% dos casos surgem na infância (10). No entanto, aproximadamente 75% dos casos não são diagnosticados em vida (1, 2).

De uma forma geral, devido ao excesso de catecolaminas, a sintomatologia apresentada pelo paciente com feocromocitoma é diversa, influenciando principalmente a resposta vasopressora: aumento da contração da musculatura lisa vascular e, conseqüentemente, da pressão arterial (receptores α -1-adrenérgicos), aumento do débito cardíaco e velocidade de condução (receptores β -1-adrenérgicos), aumento da captação muscular de K^+ (receptores β -2-adrenérgicos) (1, 4). Contudo, a exposição crônica às catecolaminas pode resultar em regulação para baixo dos receptores, através da redução da sensibilidade dos mesmos a estes hormônios, o que explica a ausência e variedade de crises adrenérgicas (11).

A pressão arterial média mantém-se inalterada em cerca de 20% dos casos e cerca de 8% dos pacientes com feocromocitoma podem ser completamente assintomáticos ou apresentar sintomatologia branda (6). A pressão arterial aparece elevada em metade dos pacientes. Em um terço dos portadores, a pressão arterial apresenta-se paroxística, sendo esses paroxismos (ataques) o achado mais característico, decorrente da liberação de catecolaminas pelo tumor e subsequente estimulação dos receptores adrenérgicos. O intervalo entre os episódios de paroxismo é bastante variável, podendo ocorrer 30 episódios por dia ou um único episódio a cada 2 a 3 meses, com duração variando de poucos minutos a dias (10).

A tríade clássica dos paroxismos é formada por cefaléia intensa (em 80%), palpitações (em 64%) e sudorese (em 57%), todos de aparecimento súbito, representando juntos uma sensibilidade de 91% e especificidade de 94% para o diagnóstico de feocromocitoma (1). Pode também estar associado à elevação da pressão arterial, tremor, palidez, dor torácica ou abdominal e, menos freqüente, rubor facial (10).

Os pacientes com feocromocitoma estão sujeitos a sofrerem infarto agudo do miocárdio, acidente vascular hemorrágico, edema agudo de pulmão, arritmias e outras

complicações cardiovasculares. Além disso, as catecolaminas são hormônios contra-reguladores da glicemia, suprimindo a insulina e inibindo a captação de glicose pelos músculos e fígado. Com isso, pode resultar em intolerância à glicose e diabetes mellitus. Entre as alterações cardíacas, a hipertensão arterial sistêmica pode levar à hipertrofia do ventrículo esquerdo (6, 10).

A confirmação bioquímica e localização da lesão são fundamentais e obrigatórias para o diagnóstico de feocromocitoma (12). Nos últimos tempos, isto tem sido alcançado, graças ao conhecimento mais detalhado dos mecanismos de metabolismo e secreção das catecolaminas, técnicas sensíveis e específicas para a sua detecção em fluidos biológicos e detecção da lesão anatômica por métodos de imagem não invasivos.

Nos Estados Unidos, a metade dos feocromocitomas são descobertos apenas ao se realizar autópsia em mortos por complicações cardiovasculares.

Deve-se pensar na possibilidade de feocromocitoma em pacientes jovens com hipertensão arterial de início recente ou de difícil controle, pessoas com história familiar de feocromocitoma, indivíduos com choque sem causa definida, presença de convulsões, cardiomiopatia, hipertensão induzida por anestesia ou substâncias farmacológicas, como os contrastes iodados (6). Seu diagnóstico é fundamental, uma vez que se trata de uma causa curável de hipertensão, com maiores chances de malignização e morte precoce do portador, se não tratado, além de ter associação com outras neoplasias (10).

O algoritmo para o diagnóstico segue conforme mostrado na Figura III na próxima página.

Paciente sintomático ou com história familiar de feocromocitoma deve ser investigado! Atualmente, o diagnóstico é confirmado, em 95% dos casos, pelo excesso de catecolaminas e seus metabólitos no sangue e urina. Recomenda-se que se façam dosagens em, pelo menos, duas ocasiões distintas, uma vez que há a possibilidade de secreção episódica de catecolaminas pelos tumores (2). Em 1950, foi descoberto que pacientes com feocromocitoma excretavam quantidade maiores das catecolaminas e seus metabólitos na urina (6). Valores acima de 1,2 mg/dia para as metanefrinas fracionadas urinárias são altamente sugestivos de feocromocitomas, podendo ocorrer falsos positivos. A sensibilidade e especificidade deste exame são de 97% e 45%, respectivamente, para os tumores esporádicos e de 96% e 82%, respectivamente, para os hereditários. A dosagem de catecolaminas urinárias tem menor sensibilidade (79%) e especificidade (75%) no feocromocitoma familiar (13). O

melhor marcador são as metanefrinas plasmáticas, com sensibilidade próxima a 100% para os feocromocitomas hereditários (14). Valores superiores a 2000 pg/mL para paciente com 30 minutos de repouso são confirmatórios.

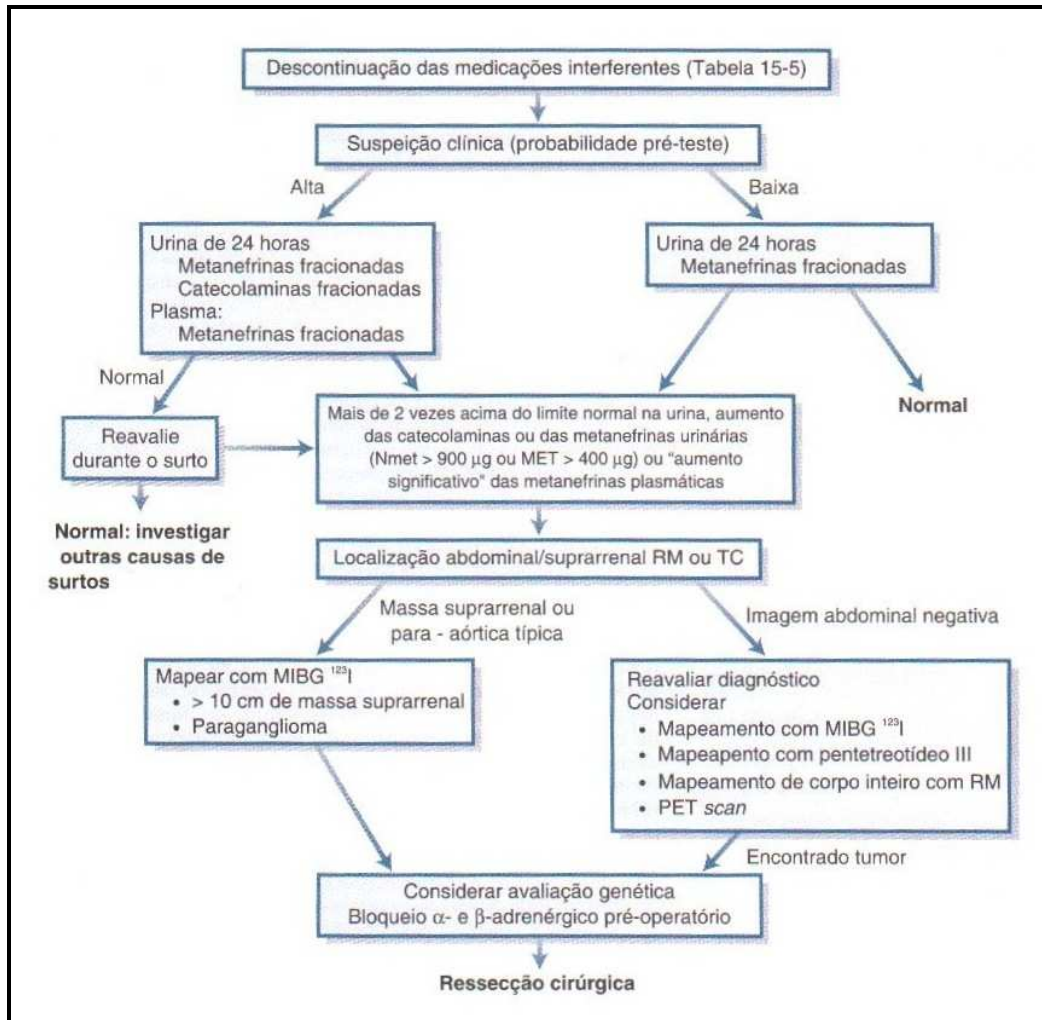


Figura III – Algoritmo para o diagnóstico, localização e conduta de feocromocitomas e paragangliomas. Mais detalhes no texto. Retirado do Williams Tratado de Endocrinologia (6)

Se os valores dos marcadores laboratoriais não forem conclusivos, pode-se lançar mão dos testes de estímulo (com glucagon) ou supressão (com uso de clonidina e acurácia de 92%). Para o teste de supressão, faz-se o uso de 0,3 mg, via oral, de clonidina e aguarda-se 3 horas. A medida das catecolaminas, após aguardar as 3 horas, é menor do que 500 pg/mL em pessoas normais e portadoras de hipertensão essencial, mantendo-se elevada em portadores do feocromocitoma (3). Isto deve-se ao fato de que a clonidina, agonista central dos receptores α -2-adrenérgico, em indivíduos normais, suprime a liberação de catecolaminas a partir de neurônios, o que não ocorre em portadores de feocromocitoma, uma vez que a produção de catecolaminas nestes ocorre de forma autônoma (6, 15)

Como já foi dito, cerca de 95% dos tumores são de localização intra-abdominal e pélvica, sendo que 90% são adrenais. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e a Tomografia Computadorizada (TC) de abdômen e pelve são feitas inicialmente. Os tumores tem, em média, 3 cm ou mais, o que garante uma sensibilidade de 98 a 100% para estes métodos e especificidade de 70%, devido aos incidentalomas. A escolha do exame depende do local, custo e facilidade em se fazer o exame. No caso da TC, vale ressaltar o risco à exposição à radiação e possibilidade de piorar a hipertensão arterial devido ao contraste iodado venoso (16). Neste exame, o tumor apresentará densidade elevada, devido à hipervascularização. A RNM não tem radiação e o tumor apresentará hipersinal em T2 (sinal da “lâmpada acesa”), como é mostrado na Figura IV.

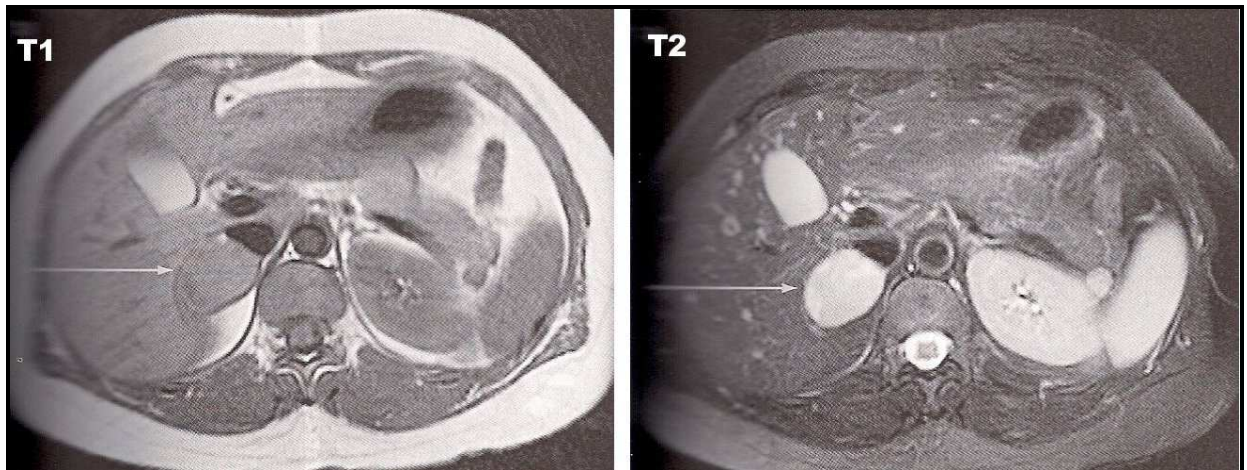


Figura IV – Imagens de RM do abdômen evidenciando uma massa suprarenal direita ligeiramente heterogênea em uma paciente com confirmação laboratorial de feocromocitoma (setas). Em T2, nota-se aumento da intensidade do sinal. Adaptado do livro Williams Tratado de Endocrinologia (6).

Se a imagem for inconclusiva ou negativa em paciente com quadro clínico e laboratorial sugestivo, deve-se fazer a cintilografia com ^{131}I ou ^{123}I -metaiodo-benzil-guanidina (MIBG) e a RNM de corpo inteiro. O MIBG também é captado por outros tumores como angiomiolipoma e tumores carcinóides, o que pode resultar em falsos positivos (10).

Como diagnóstico diferencial, deve-se incluir ansiedade e desordens afins, além de outros distúrbios. Entre os endocrinológicos, destacam-se a tireotoxicose, hipogonadismo primário, menopausa, carcinoma medular de tireóide, hipoglicemia; para os cardiovasculares, deve-se pensar em hipertensão essencial lábil ou sustentada, edema agudo de pulmão, miocardite; para os distúrbios neurológicos ou psicológicos, neuropatia autonômica, epilepsia diencefálica, enxaqueca, acidente vascular cerebral (3). Além disso, não se pode esquecer das desordens farmacológicas pela suspensão abrupta de inibidor adrenérgico, uso de inibidores

da monoamina-oxidase (MAO), drogas (cocaína, LSD, álcool), vancomicina, além miscelâneas (mastocitose, síndrome carcinóide, eclampsia e porfíria aguda).

Para o controle medicamentoso da pressão, deve-se utilizar anti-hipertensivos do tipo bloqueadores alfa-adrenérgicos, preferencialmente os alfa 1-seletivos (prazosina, doxazosina) e, secundariamente, antagonistas do canal de cálcio (nifedipina, anlodipina). Para o controle de taquiarritmia, o uso de beta-bloqueador só deve ser feito após o alfa-bloqueio efetivo, pois podem agravar os níveis pressóricos (potencializar a ação sobre os receptores alfa) (1).

O tratamento curativo consiste na remoção cirúrgica do tumor. A primeira remoção cirúrgica com sucesso de feocromocitomas suprarrenais ocorreu em 1926 na Suíça e também em Minnesota (USA). No ato operatório atual, é obrigatório o alfa-bloqueio prévio de pelo menos sete dias (17). Recomenda-se hidratar o paciente na véspera da cirurgia para evitar a possibilidade de hipotensão arterial no pós-operatório, mesmo que o alfa-bloqueio de pelo menos 30 dias tenha sido realizado, o que costuma reverter a contração do volume plasmático.

A cirurgia por videolaparoscopia é o tratamento curativo de escolha, pois tem recuperação mais rápida, menor tempo de internação (cerca de dois dias), promove pouco sangramento e tem menor risco de complicações (17). As taxas de sobrevivência cirúrgicas são próximas a 100% e altamente dependentes da habilidade da equipe: endocrinologista, cirurgião e anesthesiologista (6). Deve ser feita a ressecção em bloco de toda a glândula, se unilateral. Se for necessária a ressecção bilateral, o que resultará em insuficiência adrenocortical, deve-se administrar ainda no ato operatório hidrocortisona (50 a 100 mg IV de 8 em 8 horas).

Caso haja escape do alfa-bloqueio, com risco de crise adrenérgica intra-operatória, deve-se administrar nitroprussiato de sódio intravenoso. Se houver taquiarritmia, o uso de beta-bloqueadores intravenoso de ação rápida, como o metoprolol, deve ser preconizado.

Nos casos em que não é possível a remoção cirúrgica ou nos que há doença residual extensa, pode ser considerada a aplicação de quimioterapia combinada, como, por exemplo, o uso de ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina, além de outras possíveis combinações (10).

A única forma de não ser pego de surpresa com o surgimento de um feocromocitoma é através da investigação em pacientes com história familiar de síndromes genéticas associadas com este tumor. Deve-se realizar o rastreamento genético familiar nos pacientes com feocromocitomas bilaterais.

O prognóstico depende do tamanho do tumor e se há invasão local no ato cirúrgico e no exame anatomopatológico. De um modo geral, o prognóstico é ótimo para os tumores descobertos precocemente, sendo curável em 90% dos casos. Cerca de 75% dos pacientes tornam-se normotensos após a retirada do tumor (1). A cirurgia é bem sucedida se o preparo for bem feito, ocorrendo recidiva do tumor em cerca de 5 a 10% dos pacientes considerados curados pela cirurgia. No entanto, para os casos de feocromocitoma malignos, o prognóstico é reservado, com sobrevida em cinco anos menor do que 50%, bem diferente dos tumores benignos que apresentam taxas próximas a 97% (1). É mandatório ressecar lesões metastáticas. O acompanhamento deve ser, no mínimo, anual, devido ao risco de recidiva tumoral.

IV. METODOLOGIA

c. Desenho do Estudo:

Trata-se de um estudo descritivo do tipo Relato de Caso, utilizando-se informações retrospectivas, obtidas diretamente na residência do paciente sujeito deste caso.

d. População alvo:

Um único indivíduo com história de Feocromocitoma – descoberto após vários anos em tratamento para hipertensão arterial sistêmica, já com complicações cardiovasculares –, curado desta endocrinopatologia após a ressecção cirúrgica do tumor.

e. Delineamento do Estudo:

A história que compõe este relato fora obtida diretamente com o paciente, utilizando-se informações verbais do mesmo, bem como dados obtidos nos resultados de exames e relatórios que se encontram com ele. Não foram realizados exames, procedimentos ou intervenções clínicas. Também não foram coletados dados em prontuários em nenhum dos serviços pelos quais o indivíduo em questão já fora acompanhado.

f. Crítérios Éticos:

Este estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo-HUPES – CEP-HUPES, protocolo n° 46/2012, Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 04155912.6.0000.0049 e parecer n° 58478, obedecendo-se a todas as recomendações formais necessárias. A concordância com o Termo de Compromisso do Investigador e com a Declaração de Confidencialidade dos dados do Sujeito de Pesquisa assegura o sigilo dos dados coletados e a utilização de tais informações única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, o anonimato do paciente. Além disso, o convite ao paciente foi acompanhado de uma carta de apresentação e justificativa do trabalho, com o conteúdo destes informados também verbalmente. Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, seguindo todas as exigências do CEP-HUPES, foi emitido em duas vias, ambas assinadas pelo paciente e pesquisador, assegurando a preservação da identidade e o direito do mesmo se desvincular da pesquisa a qualquer momento. Não houve risco para o paciente, uma vez que se trata de um estudo de caráter descritivo do tipo relato de caso e sem intervenções.

V. RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 49 anos, negro, casado, ferroviário, natural e procedente de Santo Amaro e com ensino fundamental incompleto, diabético há cinco anos e hipertenso há 10 anos. Foi admitido no Hospital Geral Roberto Santos no Serviço de Endocrinologia Antônio Mollicone com quadro de paroxismos de sudorese, taquicardia, calafrio, palpitação, cefaléia e vômitos há seis meses. Os episódios de paroxismos ocorriam cerca de duas a três vezes por dia, com duração aproximada de 20 minutos, de início súbito, associado a picos hipertensivos (Δ PAS de 220-160 mmHg; Δ PAD de 140-90 mmHg) e hiperglicêmicos (Δ HGT de 315-190 mg/dL), conforme registros efetuados pelo paciente. Referiu pai hipertenso. Paciente admitido em uso de AAS 100 mg/dia, Succinato de Metoprolol 100 mg/dia, Captopril 50 mg/dia, Anlodipino 10 mg/dia, Sinvastatina 40 mg/dia e Metformina 850 mg 2x/dia.

Relatou ter passado por duas revascularizações miocárdicas para correção de insuficiência coronariana. A primeira há 2 anos e 3 meses e a segunda há 4 meses deste internamento. Durante essa segunda revascularização apresentou episódio súbito de Hipertensão Arterial de difícil controle (PAS = 300 mmHg), mesmo com uso de altíssimas doses de Nitroprussiato de Sódio, conforme descrito no relatório da cirurgia, não ocorrendo recidivas no pós-operatório. Dois meses depois desta revascularização, retornou para revisão do procedimento cirúrgico, apresentando queixas de momentos episódicos de sudorese profusa e taquicardia. Foi orientado a verificar os níveis pressóricos e a glicemia capilar nos momentos desses paroxismos, e a consultar um endocrinologista.

No momento da admissão, apresentava-se em bom estado geral, lúcido e orientado no tempo e espaço, eutrófico, sudoréico, pálido, anictérico e acianótico. Apresentou também palpitação com pressão arterial (PA) de 240 x 150 mmHg, frequência cardíaca (FC) de 120 bpm, com resolução espontânea cerca de uma hora após (PA = 100 x 70 mmHg e FC = 80 bpm). Nos demais seguimentos, nada digno de nota.

Foi suspenso o beta-bloqueador e antidiabético oral, sendo iniciado alfa-bloqueio com 1 mg/dia de Prazosina e insulinoaterapia. Além disso, foi substituído sinvastatina por atorvastatina 40 mg/dia, devido à perfil lipídico basal ruim demonstrado em exames datados de 15 dias antes do internamento: Colesterol Total (CT) = 344 mg/dL, HDL-colesterol = 65 mg/dL, LDL-colesterol = 227 mg/dL e Triglicerídeos (TG) = 258 mg/dL. Após uma semana

de suspensão do beta-bloqueador, foram colhidas as metanefrinas urinárias de 24 horas, sendo reintroduzida esta droga após este período.

Durante o internamento, o paciente persistiu com episódios de paroxismos caracterizados pela presença de taquicardia e sudorese, acompanhados de elevados níveis pressóricos (Δ PAS de 220-180 mmHg; Δ PAD de 120-100 mmHg) e glicêmicos (níveis acima de 300 mg/dL), necessitando de ajustes da Prazosina, insulina e demais anti-hipertensivos. Sua FC nas crises era em torno de 120 bpm (antes do beta-bloqueador), diminuindo para valores entre 80 e 106 bpm após o uso do beta-bloqueador.

Evoluiu com melhora importante do quadro clínico, com redução na intensidade e frequência dos sintomas, fazendo uso diário de 8 mg/dia de Prazosina, Captopril de 25 mg/dia, Succinato de Metoprolol de 75 mg/dia, Anlodipino de 10 mg/dia, Atorvastatina de 40 mg/dia, AAS de 200 mg/dia e insulina (0,63 U/Kg/dia). No entanto, o paciente manteve-se sintomático, permanecendo no máximo por 48 horas sem sintomas, apesar desta terapêutica medicamentosa otimizada.

Durante o internamento, fez dosagem de HbA1c = 8,5%, T4 livre = 0,64 ng/dL e TSH = 1,034 mcIU/mL; Ultrassonografia (USG) de tireóide: lobo direito de 3,9 x 1,0 x 1,3 cm, lobo esquerdo de 3,8 x 0,7 x 1,1 cm, sem nódulos; Ecocardiograma: Átrio esquerdo de 42 mm, hipertrofia concêntrica moderada, hipocinesia antero-septal de 1/3 basal de septo posterior e de parede inferior, com déficit sistólico global discreto a moderado com Fração de Ejeção de 46%. Os valores do exame de urina de 24 horas acusaram 8.576 mcg de metanefrinas urinárias (VR até 400 mcg/24h) e 2.643 mcg para a normetanefrina (VR até 800 mcg/24h). Em seguida, foi realizado a ressonância magnética do abdômen, constatando formação expansiva indissociável da glândula adrenal esquerda, medindo cerca de 5,1 x 6,0 cm, com alto sinal em área central em T2 após infusão endovenosa da substância contrastante sem alterações na adrenal direita (Figura 1).

Com o diagnóstico de feocromocitoma e já fazendo uso do preparo medicamentoso adequado por um período superior a 30 dias, foi realizado procedimento cirúrgico videolaparoscópico, no qual efetuou-se adrenalectomia esquerda.



Figura 1 – RNM de abdômen (T2) do paciente em questão, evidenciando uma massa na adrenal esquerda.

Durante o ato cirúrgico, o paciente apresentou hipertensão, controlada com Nitroprussiato de Sódio, seguida por hipotensão, controlada com administração de noradrenalina e dobutamina. Permaneceu na UTI por 24 horas, sem intercorrências, sendo transferido para a enfermaria sem uso de insulina ou drogas anti-hipertensivas.

Evoluiu sem intercorrências no pós-operatório, não necessitando de insulina na enfermaria (HGT de jejum de 100 a 110 mg/dL e pós-prandial de 102-135 mg/dL). Devido à cardiopatia isquêmica, o beta-bloqueador foi re-introduzido. Permaneceu na enfermaria por mais sete dias, apresentando Δ PAS de 110-100 mmHg, Δ PAD de 80-70 mmHg e Δ FC de 80-88 bpm.

Recebeu alta hospitalar em bom estado geral, assintomático, com níveis glicêmicos controlados apenas com dieta para diabético e níveis pressóricos estáveis. Teve boa aceitação da dieta proposta. Em uso de Succinato de Metoprolol 25 mg/dia, AAS 100 mg/dia e Atorvastatina 40 mg/dia. Sugerido para o paciente a manutenção do acompanhamento no ambulatório de endocrinologia.

Os familiares do próprio paciente levaram a peça cirúrgica para um laboratório de anatomia patológica conveniada ao Sistema Único de Saúde na cidade de Salvador-BA. Até o presente momento, cerca de nove meses após a ressecção, o laudo histopatológico não se encontra disponível em seus registros pessoais.

VI. COMENTÁRIOS

O feocromocitoma é um tumor raro e de elevada mortalidade, sendo maligno em cerca de 10% dos casos. Porém, se benigno é passível de tratamento clínico e cura cirúrgica.

Deve ser pensado em pacientes com hipertensão de início recente, principalmente em jovens com sintomas de excesso de catecolaminas e pacientes com antecedente familiar sugestivo de doenças com causa genética. O paciente descrito já possuía histórico de 10 anos de Hipertensão Arterial Sistêmica. Mas apenas nos últimos quatro meses foi levantada a hipótese de feocromocitoma, devido à elevação dos níveis pressóricos durante um ato operatório, não controlado mesmo com altíssimas doses de nitroprussiato de sódio.

Ele apresentava a tríade clínica clássica dos paroxismos, formada por cefaléia intensa, palpitações e sudorese, todos com surgimento súbito e resolução espontânea dos sintomas após algumas horas. Apenas com esses sintomas clínicos, a confirmação do diagnóstico é superior a 90%. Além disso, ao se realizar exames complementares durante o internamento, foi visto que suas câmaras cardíacas esquerdas estavam aumentadas ao Ecocardiograma e também que possuía áreas cardíacas sugestivas de infarto prévio do miocárdio. Estas alterações miocárdicas podem ser encontradas como complicações crônicas do feocromocitoma, sendo também vistas em outras patologias.

Além dos picos hipertensivos, este paciente também apresentava picos hiperglicêmicos. Este é um achado comum entre os portadores do feocromocitoma, uma vez que as catecolaminas agem favorecendo o mecanismo “luta e fuga”, através do aumento da glicemia. O mecanismo deste desvio se deve ao fato de que estes hormônios são contra-reguladores da glicemia, suprimindo a insulina e inibindo a captação de glicose pelos músculos e fígado. Desta forma, como é notado neste caso, resultou-se em diabetes mellitus, com níveis de glicemia acima de 300 mg/dL.

Para o controle destas alterações, o paciente apresentava terapêutica medicamentosa envolvendo múltiplas classes de drogas: (i) Pela sua história cardíaca com fração de ejeção diminuída, ele possui alto risco para acontecimento de um novo evento isquêmico e, por isso, fazia uso de anti-agregante plaquetário (AAS), com o intuito de evitar a formação de trombos intra-coronariano – fator precipitante de IAM, e um beta-bloqueador (Succinato de Metoprolol), para reduzir a contratilidade miocárdica (inotropismo negativo) e frequência cardíaca (cronotropismo negativo); (ii) fazia uso também de um inibidor da enzima de

conversão da angiotensina (captopril) que faz parte do protocolo para tratamento da insuficiência cardíaca sistólica, reduzindo a progressão da cardiopatia e disfunção ventricular, além de ser uma droga anti-hipertensiva; (iii) utilizava uma estatina (Sinvastatina) para controle do perfil lipídico; (iv) usava também um bloqueador de canal de cálcio (anlodipina), indicada para pacientes com insuficiência cardíaca com hipertensão arterial resistente, visando o controle pressórico; e (v) metformina para diminuir a resistência periférica à insulina, uma vez que o paciente era diabético.

Com o internamento e suspeição de um possível caso de feocromocitoma, foram feitos alguns ajustes em sua terapia medicamentosa. Como é mandatário para a realização da coleta das metanefrinas urinárias, foi suspenso o uso de beta-bloqueador, uma vez que é descrito na literatura que pacientes em uso desta medicação tem maior propensão para resultado falso positivo neste exame e, além disto, o beta-bloqueio só deve ser feito após um efetivo alfa-bloqueio de, pelo menos, sete dias, para evitar a potencialização das ações adrenérgicas nos receptores alfa. Daí, foi introduzido de imediato o alfa-bloqueio com Prazosina e, apenas após sete dias de alfa-bloqueio e coleta da urina de 24 horas para dosagem das metanefrinas, reintroduziu-se o beta-bloqueador. Também foi trocada a sua droga anti-diabética para insulina, pois o paciente apresentava picos hiperglicêmicos acentuados e, diante da suspeita de feocromocitoma, existia a possibilidade de se realizar procedimento cirúrgico, sendo necessário a substituição da metformina por insulina. Por fim, para um melhor controle do seu perfil lipídico, especialmente no que diz respeito aos níveis elevados de LDL-colesterol, a sinvastatina foi trocada por atorvastatina – que apresenta maiores percentuais de redução deste tipo de colesterol, e também porque o governo do Estado da Bahia disponibiliza atorvastatina para pacientes diabéticos cujas metas lipídicas não estejam adequadas, como é o caso deste paciente.

Com a confirmação laboratorial (níveis de metanefrinas urinárias 21 vezes maior que o valor referência e normetanefrinas com nível 3,5 vezes maiores), era necessário determinar a localização do tumor produtor de catecolaminas. Uma vez que 95% dos tumores são de localização intra-abdominal, estando na adrenal em 90% dos casos, foi realizado a RNM de abdômen, encontrando-se a tumoração apenas na adrenal esquerda. Também foi feita investigação de outros distúrbios endócrinos, especificamente na tireóide, não sendo encontrada nenhuma anormalidade. Com isto, pôde-se descartar o envolvimento de Neoplasias Endócrinas Múltiplas, especialmente as relacionadas com o feocromocitoma (NEM 2A e NEM 2B), em que há associação com carcinoma medular de tireóide. Desta

forma, sugere-se que o caso deste paciente seja de causa esporádica, e não hereditária, apesar de possuir pai hipertenso. Caberia nesta situação uma melhor investigação familiar para confirmar se esta hipertensão paterna é primária ou secundária.

A terapia curativa para o feocromocitoma é a retirada cirúrgica do tumor. O método de escolha é a videolaparoscopia, atingindo-se taxas de sucesso próximas a 100% quando o preparo cirúrgico é feito adequadamente. Recomenda-se para o preparo cirúrgico o alfa-bloqueio prévio. Daí, foi realizada a ressecção em bloco de toda a glândula adrenal esquerda, como é mandatório. Vale ressaltar que, ainda no ato operatório, com a manipulação do tumor, houve liberação de catecolaminas e o paciente apresentou pico hipertensivo, sendo controlado com Nitroprussiato de Sódio, cursando posteriormente com hipotensão, sendo necessário a utilização de noradrenalina e dobupamina para a adequação dos níveis pressóricos.

Permaneceu durante todo o seu pós-operatório, cerca de sete dias, sem utilizar drogas anti-diabéticas ou anti-hipertensivas. Como não ocorreram complicações no seu pós-operatório, o paciente deste caso recebeu alta hospitalar em uso apenas das medicações para prevenção de um novo evento cardíaco (AAS e Succinato de Metoprolol) e da Atorvastatina para o controle do seu perfil lipídico. Para o controle glicêmico, a dieta alimentar foi suficiente para a manutenção dos valores dentro do padrão da normalidade enquanto esteve internado. Cabe efetuar avaliações nas consultas ambulatoriais para confirmar se realmente é dispensado o uso de hipoglicemiante oral para este paciente.

Infelizmente, as características histopatológicas da peça anatômica não fizeram parte deste relato. A confirmação da origem neuro-endócrina deste tumor, bem como a descrição das células, são informações úteis que teríamos caso houvesse disponibilização deste laudo. Cabe à reflexão se foi um descuido do paciente em não buscar este resultado ou se esta demora é característica deste laboratório de análise patológica.

Por fim, a melhoria na qualidade de vida deste paciente é significativa. Dentre os hipertensos, os casos de feocromocitoma representam apenas 0,2%. Como sua hipertensão era secundária a este tumor, foi possível efetuar um tratamento curativo para ele, reduzindo substancialmente a quantidade de medicações que ele utilizava: de seis tipos diferentes, passou a utilizar apenas três. Cabe efetuar uma avaliação adequada em busca de recidiva deste tumor, fato raro de se ocorrer (5 a 10% dos casos), mas que é possível, além do controle adequado dos níveis glicêmicos que, por hora, ficou por conta apenas da sua dieta alimentar.

VII. SUMMARY

CASE REPORT: Pheochromocytoma. Pheochromocytomas are rare tumors of chromaffin cells of the adrenal medulla, the cause of Hypertension in 0.2% of hypertensive patients. Have symptoms such as cardiovascular manifestations, with the classic triad formed by the paroxysms severe headache, palpitations and sweating, all of sudden, together representing a sensitivity of 91% and specificity of 94% for clinical diagnosis. Laboratory diagnosis is suggestive to find highly elevated values in dosages of urinary metanephrines and normetanefrinas, being mandatory location of the tumor mass through imaging tests, such as Nuclear Magnetic Resonance. In 95% of cases, the tumor is in the abdomen. Treatment consists of en bloc resection of the tumor and adrenal gland affected. This report presents a male patient, 49 year-old, hypertensive for 10 years and diabetic for 05 years, with a condition typical of pheochromocytoma presenting classical manifestations of the disease with difficult clinical management of blood pressure, cured after surgical resection of the tumor.

Keywords: Medicine; endocrine neoplasia; Pheochromocytoma; Hypertension secondary.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003 Aug;24(4):539-53.
2. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb;3(2):92-102.
3. Huayllas MKP, Kater CE. Feocromocitomas. In: Chacra AR, Schor N, editors. *Guia de Endocrinologia.* São Paulo: Manole; 2009. p. 261-74.
4. White BA. A glândula adrenal. In: Koeppen BM, Stanton BA, editors. *Berne & Levy: Fisiologia.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 745-64.
5. SILVA P. *Farmacologia.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2010.
6. Stewart PM. O Córtex Suprarrenal. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Tratado de endocrinologia.* 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 376-426.
7. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet.* 2005 Aug 20-26;366(9486):665-75.
8. Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007 Sep 27;357(13):1311-5.
9. Boltze C, Mundschenk J, Unger N, Schneider-Stock R, Peters B, Mawrin C, et al. Expression profile of the telomeric complex discriminates between benign and malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4280-6.
10. Vilar L, Machado RJC. Feocromocitoma - Diagnóstico e Tratamento. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas MdC, Bruno OD, editors. *Endocrinologia Clínica.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 405-24.
11. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: atualizações no diagnóstico e tratamento. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2009:99-111.

12. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep;14(3):587-99.
13. Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WF, Jr. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord*. 2004 Jun 29;4(1):2.
14. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):479-91.
15. Bravo EL. Diagnosis of pheochromocytoma. Reflections on a controversy. *Hypertension*. 1991 Jun;17(6 Pt 1):742-4.
16. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
17. Faria EF, Andreoni C, Krebs RK, Nascimento H, Goldman SM, Kater C, et al. Advances in pheochromocytoma management in the era of laparoscopy. *J Endourol*. 2007 Nov;21(11):1303-7.