

BMJ Best Practice

Feocromocitoma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	15
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
Novidades	31
Acompanhamento	32
Recomendações	32
Complicações	32
Prognóstico	33
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
Nível de evidência	36
Referências	37
Aviso legal	45

Resumo

- ◇ Sua apresentação se dá por palpitações, diaforese, palidez e hipertensão paroxística.
- ◇ Os fatores de risco são neoplasia endócrina múltipla do tipo 2, síndrome de Von Hippel-Lindau e neurofibromatose do tipo 1.
- ◇ Diagnosticado pelos níveis urinário e sérico aumentados de catecolaminas, metanefrinas e normetanefrinas.
- ◇ O tratamento inclui opções clínicas (fenoxibenzamina, fentolamina, alfabloqueadores) e cirúrgicas (adrenalectomia aberta ou laparoscópica).
- ◇ As complicações incluem crise hipertensiva, infarto do miocárdio e hipotensão.

Definição

Tumor que surge nas células cromafins produtoras de catecolaminas da medula adrenal. O tumor apresenta-se classicamente com cefaleia, diaforese e palpitações no contexto de hipertensão paroxística. Geralmente, os sintomas são esporádicos e tendem a evoluir à medida que o tumor cresce. A maioria desses tumores é benigna. Cerca de 80% a 90% surgem na glândula adrenal; o restante tem origem extra-adrenal e frequentemente se encontra na cabeça e no pescoço. Na maioria dos casos, esses tumores se desenvolvem esporadicamente. Até 35% dos casos são uma manifestação de uma síndrome hereditária, como neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 ou síndrome de Von Hippel-Lindau.[1] [2] [3] [4] O tumor foi denominado feocromocitoma, por Pick em 1912, devido à sua aparência de "tumor com manchas coloridas".

Epidemiologia

O feocromocitoma é uma doença rara; ela é encontrada em <1% dos pacientes hipertensos.[9] Nos EUA, a incidência anual é de 3 a 8 casos em um milhão.[10] Os números de incidência e prevalência podem ser maiores que os relatados, pois há uma prevalência mais elevada de feocromocitomas na autópsia, indicando que muitos casos podem não ser diagnosticados ou os pacientes podem ser assintomáticos.

A prevalência é equivalente em homens e mulheres e é relatada em pessoas de todas as raças. O pico de incidência se dá entre a terceira e a quinta décadas de vida, com uma idade média de 42 anos no diagnóstico.[11]

Até 35% dos casos de feocromocitoma estão associados a síndromes hereditárias, como neoplasia endócrina múltipla 2A e 2B, neurofibromatose do tipo 1 e síndrome de Von Hippel-Lindau.[2] [3] [4] [12]

Etiologia

Cerca de 90% dos feocromocitomas surgem nas células cromafins produtoras de catecolaminas, encontradas na medula adrenal; a origem do restante é extra-adrenal. De cinco a 10% são múltiplos.[13] Eles podem ser de natureza esporádica ou hereditária.

Na maioria dos casos, os feocromocitomas são esporádicos; no entanto, estudos sugerem que até 35% são hereditários em adultos[2] [3] [4] [12] e até 40% são hereditários em crianças.[14] As doenças associadas aos feocromocitomas hereditários são neoplasia endócrina múltipla do tipo 2, síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose do tipo 1 e mutações das linhas germinativas nos genes da succinato desidrogenase (SDH)-B, -C ou -D.[2] [3] [4] [12]

Foram descritas mutações dos genes codificadores do fator 2 de modelagem da succinato desidrogenase (SDHAF2), da proteína transmembrana 127 (TMEM 127), da SDH subunidade A, do fator X associado à proteína MYC (MAX) e fator induzível por hipóxia alfa-2 (HIF2A).[4] [15]

Pacientes que apresentam essas mutações geralmente têm o início mais precoce da doença bilateral e são propensos a apresentar tumores extra-adrenais.

Fisiopatologia

Os feocromocitomas sintetizam e secretam catecolaminas: mais precisamente, adrenalina, noradrenalina e, raramente, dopamina. Essas catecolaminas são convertidas pela catecol-O-metiltransferase

em metanefrinas e normetanefrinas, que são metabolitos inativos. Os sintomas associados aos feocromocitomas estão relacionados à hipersecreção tumoral de catecolaminas e à estimulação aumentada dos receptores alfa e beta-adrenérgicos.[16]

Feocromocitomas extra-adrenais (às vezes, denominados paragangliomas) surgem no tecido paraganglionar cromafínico do sistema nervoso autônomo. Apresentam etiologia e histologia semelhantes às dos feocromocitomas intra-abdominais, mas diferem no comportamento e no prognóstico, pois são mais comuns em crianças e a probabilidade de serem malignos é maior.[16]

Os feocromocitomas hereditários tendem a ser tumores pequenos com baixos níveis de liberação de catecolaminas; em contrapartida, tumores esporádicos tendem a ser maiores, com níveis elevados de liberação de catecolaminas.

Os feocromocitomas malignos são, em termos histológicos e bioquímicos, semelhantes a tumores benignos. No entanto, os tumores malignos estão associados à invasão local ou a metástases à distância.[17] Os feocromocitomas têm maior probabilidade de serem malignos em determinados grupos de pacientes, como os portadores de mutações do gene SDHB.[18] Os locais mais comuns de metástases são o fígado, os linfonodos e os ossos. Entre os fatores que aumentam as chances de malignidade estão feocromocitomas extra-adrenais (35% são malignos) e tumores grandes (>5 cm têm maior probabilidade de serem malignos).[19] Mutações do gene SDHB, um feocromocitoma da glândula adrenal classificado no escore (PASS) >6 e um alto índice de Ki-67 (um marcador celular de proliferação) são fatores de risco estabelecidos de doença maligna.[20]

Classificação

Classificação dos feocromocitomas pela Organização Mundial da Saúde em 2017[5] [6]

Localização

- Origem adrenal
- Origem extra-adrenal.

Patologia

- Benigno
- Metastático.

Rastreamento

São realizados exames de catecolaminas e metanefrinas plasmáticas em pacientes com suspeita de feocromocitomas hereditários ou pacientes com uma história prévia de feocromocitoma.

Prevenção secundária

O rastreamento é indicado em pacientes assintomáticos com alguma doença hereditária associada a um aumento do risco de feocromocitomas, como neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2A e 2B, doença de Von Hippel-Lindau e neurofibromatose do tipo 1. No caso das síndromes de NEM, o desenvolvimento de feocromocitomas ocorre em até 50% dos casos. O exame de rastreamento preferencial é de metanefrinas e normetanefrinas séricas devido à alta sensibilidade desse teste.^[36] Pacientes com incidentalomas adrenais, necessitam ser rastreados por exames de metanefrinas, normetanefrinas e catecolaminas urinárias, pois estes testes são altamente específicos. Cerca de 4% a 7% dos incidentalomas adrenais demonstraram ser feocromocitomas.^[27] ^[96] Pacientes com história pessoal de feocromocitoma precisam, no mínimo, de rastreamento anual por 10 anos após a ressecção.^[91]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 33 anos consulta o médico por conta de uma história de vários meses de episódios de palpitação e diaforese. Ela declara que o marido observou palidez durante esses episódios. Ela vem sofrendo de episódios de cefaleia progressiva, que não são aliviados com paracetamol. No passado, ela recebeu a informação de que tinha um nível elevado de cálcio. Ela tem uma história de nefrolitíase. Sua história familiar não tem nada digno de nota; especificamente, não há história de tumores, endocrinopatias nem hipertensão. O exame físico revela pressão arterial (PA) de 220/120 mmHg e alterações retinianas hipertensivas.

Outras apresentações

Pode haver feocromocitoma em um paciente com sintomas clássicos associados à secreção excessiva de catecolaminas (ou seja, diaforese, cefaleia, palpitações e hipertensão intratável e paroxística) ou com uma história familiar de feocromocitomas, ou o tumor pode estar presente como uma massa adrenal incidental. No entanto, o tumor pode ter uma manifestação extremamente variável, tornando o diagnóstico desafiador. Além dos sintomas clássicos mencionados anteriormente, outros sintomas são ansiedade, dor epigástrica, náuseas, vômitos e, em casos muito raros, rubor.[7] A queixa isolada também pode estar relacionada a complicações da hipertensão intratável: por exemplo, dor torácica em um paciente que esteja desenvolvendo um infarto agudo do miocárdio (IAM). Devido à variedade de hormônios que o tumor pode produzir, outras manifestações incomuns podem ser síndrome de Cushing, decorrente do excesso do hormônio corticotrofina, ou diarreia líquida, causada pela secreção excessiva de peptídeo intestinal vasoativo (PIV). A secreção excessiva de catecolaminas também pode ocasionar o desenvolvimento de um novo episódio de diabetes e hiperglicemia.[8] Cada vez mais, os pacientes são assintomáticos, pois estes tumores são frequentemente diagnosticados após a investigação de um incidentaloma adrenal observado em tomografia computadorizada (TC).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

História

Deve-se suspeitar de feocromocitoma quando o paciente apresenta a tríade clássica dos sintomas:

- Palpitações
- Cefaleia
- Diaforese.

A ocorrência de episódios dos sintomas é característica, sua duração pode variar de segundos a horas e, geralmente, pioram com o tempo, à medida que o tumor cresce.

Outros sintomas que sugerem a doença:

- Hipertensão intratável resistente
- Início da hipertensão em pouca idade.

A anamnese é essencial, considerando-se que até 35% dos feocromocitomas são hereditários em adultos.[2] [3] [4] [12] Pacientes de alto risco são os que apresentam síndromes hereditárias associadas aos feocromocitomas ou paragangliomas (por exemplo, síndrome da neoplasia endócrina múltipla [NEM] dos tipos 2A e B; doença de Von Hippel-Lindau [VHL]; mutações das linhas germinativas nos genes da família succinato desidrogenase [SDH] subunidades B, C e D; neurofibromatose do tipo 1 [NF1]) ou uma história pessoal de feocromocitoma. Endocrinopatias que podem se desenvolver em decorrência de um feocromocitoma incluem síndrome de Cushing e intolerância à glicose ou diabetes. Um paciente pode desenvolver diarreia como consequência da produção de peptídeo intestinal vasoativo (PIV) decorrente desse tumor. Alguns pacientes são assintomáticos, e o tumor é descoberto acidentalmente em uma ultrassonografia ou durante uma investigação abdominal por outros motivos.[26] Cerca de 10% dos feocromocitomas são detectados dessa maneira.[27] A frequência dos tumores adrenais incidentais (incidentalomas adrenais) diagnosticados por imagem está aumentando, com a prevalência se aproximando de 8.7%, ou seja, a encontrada na série de autópsias.[28] Um amplo estudo indicou que apenas 4% a 5% dessas massas adrenais incidentais são feocromocitomas.[29] [30] É recomendável que todos os pacientes com essas massas sejam submetidos a uma avaliação bioquímica.[30] [31] [32]

Achados do exame físico

A hipertensão é o principal sinal no exame. Os pacientes geralmente apresentam hipertensão grave ou refratária a vários esquemas de medicamentos. Em cerca de 48% dos casos, a hipertensão é de natureza paroxística ou lábil.[33] Uma crise hipertensiva pode ser desencadeada por medicamentos, contraste intravenoso, cirurgia ou até mesmo exercícios. Também é importante verificar manifestações secundárias da hipertensão, como retinopatia hipertensiva, cardiomiopatias ou arritmias. A hipotensão postural pode ser um sintoma da contração do volume sanguíneo. Outros sinais associados aos feocromocitomas são massas abdominais, taquicardia, palidez ou tremores.

Avaliação laboratorial

Todos os pacientes que apresentem a tríade clássica de sintomas, independentemente de hipertensão, devem ser investigados.

Devem ser realizadas investigações em qualquer paciente com doença hereditária, que predisponha ao desenvolvimento de feocromocitoma, como a NEM 2.

Ainda não há consenso em relação ao teste diagnóstico definitivo. A escolha de exames bioquímicos é direcionada pela probabilidade pré-teste de um feocromocitoma, e a confirmação bioquímica deve ser acompanhada por uma avaliação radiológica para localizar o tumor.[34]

Em pacientes com baixa probabilidade pré-teste (por exemplo, hipertensos, mas com poucos dos demais sinais ou sintomas), a avaliação inicial de preferência é a realização de medições urinárias de 24 horas de catecolaminas, metanefrinas e normetanefrinas. Esses exames são úteis porque estão associados a uma alta especificidade.[35]

Em pacientes com alta probabilidade pré-teste (por exemplo, pacientes que apresentem uma síndrome hereditária ou história familiar de feocromocitoma), a preferência é um exame com alta sensibilidade: mais precisamente, metanefrinas e normetanefrinas séricas.[36] Também é possível medir as catecolaminas plasmáticas na avaliação inicial da suspeita de um feocromocitoma, mas esse exame tem uma alta taxa de falso-positivo no contexto de várias formas de estresse.[37] O feocromocitoma relacionado a NEM2 e NF-1 classicamente secreta adrenalina. Em contrapartida, os feocromocitomas relacionados à VHL e ao SDHB secretam noradrenalina.

É utilizado um exame de supressão de clonidina em pacientes que apresentam um alto potencial de resultado falso-positivo em estudos séricos ou urinários de feocromocitoma; por exemplo, pacientes com redução da função excretora renal, com abstinência alcoólica aguda ou que estejam recebendo hidralazina ou minoxidil. Nesse caso, para confirmar o diagnóstico de feocromocitoma, também é realizado o exame de supressão de clonidina, mostrando que não há supressão de catecolaminas plasmáticas 3 horas após a administração de clonidina.[38]

A cromogranina A é uma proteína monomérica acídica que é armazenada e secretada com a liberação de catecolamina. Ela tem uma sensibilidade relatada de 83% e uma especificidade de 96% na identificação de feocromocitoma. Ele pode ser usado como ferramenta de rastreamento no pré-operatório em pacientes com níveis normais de metanefrina e normetanefrina no plasma e na urina e para detectar recorrência no pós-operatório.[39] [40]

Teste genético

Todos pacientes com feocromocitoma devem ser submetidos a teste genético para identificar distúrbios de tumores hereditários em potencial que precisariam de avaliação mais detalhada e acompanhamento.[2] [38] [40] [41] [42] Fatores importantes a considerar antes de solicitar um teste genético incluem o perfil bioquímico da secreção de catecolaminas, a idade do paciente e a história familiar pertinente e aconselhamento genético.[34] [43]

Exames de imagem subsequentes

Somente depois de confirmar as evidências bioquímicas é que se deve iniciar a localização com modalidades de imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome e pelve, pois a presença de incidentalomas adrenais não funcionais é alta.[27] Diretrizes recomendam imagem por TC em vez de imagem de RNM como a primeira modalidade de imagem graças a sua excelente resolução espacial do abdome.[38] Os feocromocitomas aparecem na TC como massas heterogêneas, quase sempre com uma área central de baixa atenuação que representa hemorragia ou necrose. Geralmente, eles aparecem como hiperintensos no fígado em imagens de RM ponderada em T2.

O uso de cintilografia com I-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) é limitado à detecção de doença extra-adrenal e feocromocitomas hereditários, bem como doença recorrente ou metastática. Também é recomendado para a localização de um feocromocitoma se o resultado da RNM ou da TC abdominal e pélvica for negativo. Diretrizes recomendam obter imagem por metaiodobenzilguanidina (MIBG) I-123 de pacientes com um aumento do risco de doença metastática relacionada a um feocromocitoma grande, pacientes com doença recorrente, ou pacientes nos quais a radioterapia com MIBG I-131 é planejada.[38]

A imagem funcional com tomografia por emissão de pósitrons (PET) vem sendo defendida e empregada para avaliar a atividade tumoral do feocromocitoma.[44] Compostos, como 18F-fluorodopamina (18F-FDA), flúor-18 di-hidroxifenilalanina (18F-FDOPA) e 18F-flúor-2-desoxi-D-glucose (18F-FDG), são utilizados com a PET para ajudar a identificar tumores neuroendócrinos benignos e malignos. As imagens da PET com 18F-FDA demonstraram superioridade em relação à cintilografia com I-131 MIBG no diagnóstico de tumores metastáticos e é a modalidade de imagem preferida, tanto no pré como no pós-operatório, se houver suspeita de doença metastática.[40]

Fatores de risco

Fortes

síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) dos tipos 2A e B

- O risco vitalício é de 50%.[\[21\]](#) Nesses pacientes, os feocromocitomas são sintomáticos em apenas 50% dos indivíduos com NEM 2, e somente um terço apresenta hipertensão.[\[22\]](#) Os tumores também são frequentemente bilaterais. Outras anormalidades na NEM 2 são carcinoma medular da tireoide e hiperparatireoidismo.
- O gene envolvido na NEM 2A e 2B é o proto-oncogene RET.

doença de Von Hippel-Lindau (VHL)

- Nos pacientes com VHL, o risco vitalício é de 10% a 20%.[\[23\]](#) Outras manifestações compreendem carcinoma das células renais e hemangioblastomas cerebelares, além de cistos renais e pancreáticos. A doença é resultante de uma mutação das linhas germinativas do gene supressor de VHL.

mutações dos genes da família succinato desidrogenase (SDH) subunidades B, C e D

- Pesquisas recentes apontaram as mutações das linhas germinativas nos genes da família SDH B, C e D como responsáveis pela succinato desidrogenase mitocondrial. Os pacientes que apresentam essas mutações das linhas germinativas estão predispostos a desenvolver feocromocitomas, além de paragangliomas da cabeça e do pescoço. Os portadores de mutações dos genes da família SDH B ou D têm maior probabilidade de terem doença maligna.[\[25\]](#)

Fracos

neurofibromatose do tipo 1 (NF1)

- Os pacientes com neurofibromatose têm 1% de chance de desenvolver feocromocitoma.[\[24\]](#) Foi determinado que 5% dos pacientes com feocromocitomas têm NF1. Outras manifestações compreendem tumores benignos da pele, do sistema nervoso e dos ossos.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco são síndrome da neoplasia endócrina múltipla, síndrome de Von Hippel-Lindau, mutações dos genes da família succinato desidrogenase [SDH] subunidades B, C e D e neurofibromatose do tipo 1 na linhagem germinativa.

cefaleia (comum)

- Variável em intensidade e duração; ocorre em até 90% dos pacientes sintomáticos.[\[45\]](#)

palpitações (comum)

- Geralmente esporádicas e podem estar associadas à taquicardia. Ocorrem em 60% dos casos.

diaforese (comum)

- É generalizada e ocorre em 60% a 70% dos pacientes.[\[46\]](#)

hipertensão (comum)

- A hipertensão sustentada ou paroxística é o sinal mais comum, observado em 95% dos casos.[45]
- O feocromocitoma representa 0.05%-0.1% dos pacientes com hipertensão sustentada.[47]
- A hipertensão paroxística está presente em cerca de 48% dos casos e é quase sempre grave, com sintomas de malignidade ocasionais de encefalopatia, retinopatia e proteinúria. Com menor frequência, pode ocorrer uma crise hipertensiva durante uma cirurgia incidental, administração de contraste intravenoso ou após trauma ou exercício.

retinopatia hipertensiva (comum)

- Relacionada a hipertensão descontrolada.

palidez (comum)

- Pode ser atribuída à intensa vasoconstrição mediada por alfa da vasculatura dérmica e, geralmente, é esporádica.

intolerância à glicose/diabetes mellitus (comum)

- Não é incomum, pois a hipercatecolaminemia causa aumento da glicogenólise e inibe a secreção de insulina.[50] A intolerância à glicose e o diabetes podem se resolver após a remoção do tumor.[8]

história familiar de endocrinopatias (incomum)

- É importante levantar qualquer história familiar de feocromocitomas, câncer medular da tireoide, crises hipertensivas, distúrbios hipercalcêmicos ou desenvolvimento de tumores endócrinos.

história prévia de feocromocitoma (incomum)

- Exigiria acompanhamento regular, pois o risco de recorrência pode ser alto, principalmente em casos de doenças hereditárias.

taquiarritmia e infarto do miocárdio (incomum)

- Estão relacionados à estimulação de catecolaminas dos receptores beta-adrenérgicos.

ataques de pânico ou "sensação de morte iminente" (incomum)

- Os pacientes podem relatar episódios de sintomas parecidos com ataque de pânico. Eles são frequentemente observados em feocromocitomas produtores de adrenalina.[52]

Outros fatores de diagnóstico**hipotensão ortostática (comum)**

- Acredita-se que seja decorrente da contração de volume sanguíneo secundária à estimulação alfa-adrenérgica.

hipercalcemia (incomum)

- Pacientes com feocromocitomas relacionados à síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 também podem ter hiperparatireoidismo primário, que pode causar hipercalcemia.

Síndrome de Cushing (incomum)

- Pode desenvolver-se de forma secundária à produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio liberador de corticotrofina do feocromocitoma.[48] [49]

diarreia (incomum)

- Uma diarreia secretora pode desenvolver-se de forma secundária à produção ectópica de peptídeo intestinal vasoativo em pacientes com feocromocitomas.[51]

febre (incomum)

- Os pacientes podem apresentar febre de origem desconhecida.[53]

papiledema (incomum)

- Secundária à hipertensão grave ou prolongada.

massas abdominais (incomum)

- Feocromocitomas e paragangliomas intra-abdominais não funcionais geralmente são grandes quando diagnosticados.

tremores (incomum)

- Relacionados à hiperatividade simpática causada pela alta produção de catecolaminas desses tumores.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
coleta de urina de 24 horas para catecolaminas, metanefrinas, normetanefrinas e creatinina <ul style="list-style-type: none"> • Mais apropriada em pacientes com baixa probabilidade pré-teste para feocromocitoma, e o ideal é que seja coletada durante ou logo após uma crise hipertensiva. Quando utilizada como um exame agrupado, tem especificidade de 98% e sensibilidade de 98%.[54] • A creatinina também é medida para garantir a adequação da coleta de 24 horas. 	elevado

Exame	Resultado
soro livre de metanefrinas e normetanefrinas <ul style="list-style-type: none"> Apropriadas para medição em caso de alta suspeita clínica. Elas são medidas de forma mais apurada pela cromatografia líquida com métodos de espectrometria de massa ou detecção eletroquímica.[38] Esses exames são mais apropriados em grupos de alto risco; por exemplo, pacientes com neoplasia endócrina múltipla, com história familiar de feocromocitoma ou que tenham tido um feocromocitoma prévio. A razão disso é sua alta sensibilidade, de 96% a 100%.[36] [54] Nesses casos, sua especificidade mais baixa, de 85%, é aceitável.[36] Alguns especialistas defendem que metanefrinas fracionadas plasmáticas devem ser o exame de primeira linha para avaliar o feocromocitoma.[55] No entanto, para reduzir a taxa diagnóstica de falso-positivo, sua medição é recomendada apenas quando a suspeita de feocromocitoma é alta. Os pacientes devem evitar por, pelo menos 24 horas antes do exame, o uso de cafeína e tabaco, a prática de exercícios vigorosos e a administração de medicamentos, como paracetamol, que podem interferir nos resultados do exame. A coleta de sangue deve ser realizada com o paciente na posição supina, cerca de 15 a 20 minutos após a inserção do cateter intravenoso. 	elevado
catecolaminas plasmáticas <ul style="list-style-type: none"> A desvantagem do exame de catecolaminas plasmáticas é que elas são liberadas esporadicamente, ao contrário das metanefrinas plasmáticas, que são liberadas de forma contínua. O exame é limitado por sua alta taxa de falsos-positivos no contexto de várias formas de estresse.[37] 	pode estar elevada
teste genético <ul style="list-style-type: none"> Todos pacientes com feocromocitoma devem ser submetidos a teste genético para identificar distúrbios de tumores hereditários em potencial que precisariam de avaliação mais detalhada e acompanhamento.[2] [40] [41] [42] Até 35% dos pacientes com feocromocitoma são portadores de 1 das 17 mutações reconhecidas das linhas germinativas.[2] [4] A introdução de sequenciamento de próxima geração pode proporcionar a análise de até 10 genes em um procedimento.[3] Fatores importantes a considerar antes de solicitar um teste genético são o perfil bioquímico da secreção de catecolaminas, a idade do paciente e a história familiar pertinente.[34] 	pode revelar distúrbios familiares responsáveis por feocromocitoma como a síndrome de Von Hippel-Lindau, as neoplasias endócrinas múltiplas 2, e a neurofibromatose do tipo 1; outras mutações de gene descritas incluem SDHB, fator 2 da modelagem da succinato desidrogenase (SDHAF2), proteína transmembrana127 (TMEM 127), SDH subunidade A, fator X associado à proteína MYC (MAX) e fator induzível por hipóxia alfa-2 (HIF2A).

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Achado raro, secundário à superprodução de eritropoetina.[56] 	pode revelar eritrocitose

Exame	Resultado
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> A hipercalcemia pode ser observada em pacientes com neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM 2) que tenham hiperparatireoidismo primário concomitante. 	pode revelar hipercalcemia
potássio sérico <ul style="list-style-type: none"> A hipocalemia pode ser observada no contexto de alto índice de catecolaminas. 	pode revelar hipocalemia
cromogranina A <ul style="list-style-type: none"> A cromogranina A é uma proteína monomérica ácida que é armazenada e secretada com a liberação de catecolamina. Ela tem uma sensibilidade relatada de 83% e uma especificidade de 96% na identificação de feocromocitoma.[39] Pode ser usado como ferramenta de rastreamento para detectar recorrência, principalmente em pacientes com níveis normais de metanefrina e normetanefrina no pré-operatório.[40] 	elevada em pacientes com feocromocitomas e vários outros tumores neuroendócrinos
exame de supressão de clonidina <ul style="list-style-type: none"> A clonidina é um agonista alfa-2 do receptor adrenérgico de ação central que suprime a liberação de catecolaminas dos neurônios; no entanto, não afeta a secreção de catecolaminas de um feocromocitoma. O exame é utilizado para distinguir entre aumentos falsos-positivos das catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e em feocromocitomas verdadeiros. Os níveis de catecolaminas são obtidos antes e depois da administração de 0.3 mg de clonidina.[38] Utilizado em pacientes que apresentam alta possibilidade de resultados falsos-positivos em estudos séricos ou urinários de feocromocitoma; por exemplo, pacientes com redução da função excretora renal, com abstinência alcoólica aguda ou que estejam recebendo hidralazina ou minoxidil. 	ausência de supressão de catecolaminas
ressonância nuclear magnética (RNM) do abdome e pelve <ul style="list-style-type: none"> Só devem ser realizados estudos de localização após a demonstração de uma anormalidade bioquímica. A sensibilidade atinge 100%, pois os feocromocitomas aparecem hiperintensos em imagens ponderadas em T2 em comparação com o fígado; outros tumores adrenais aparecem iso-intensos. A especificidade é inferior a 67% devido à alta prevalência de incidentalomas adrenais.[16] 	o aspecto típico é hiperintensidade no fígado nas imagens ponderadas em T2 devido ao grande conteúdo de água
tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade de 98% e especificidade de 70%.[58] A TC pode detectar feocromocitomas adrenais de 0.5 cm e doença extra-adrenal >1 cm de diâmetro. Diretrizes recomendam imagem por TC em vez de imagem de RNM como a primeira modalidade de imagem graças a sua excelente resolução espacial do abdome.[38] 	massas heterogêneas, geralmente, com uma área central de baixa atenuação que representa hemorragia ou necrose; os valores de atenuação são superiores a 10 HU em imagens sem contraste

Exame	Resultado
cintilografia com I-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) <ul style="list-style-type: none"> A I-123 MIBG tem estrutura semelhante à da noradrenalina. Dessa forma, incorpora-se a grânulos neurosecretores do feocromocitoma, criando uma imagem. É uma investigação cara. Uma metanálise mostrou que I-123 tem sensibilidade e especificidade de >90% para detecção de feocromocitoma.[59] Diretrizes recomendam obter imagem por metaiodobenzilguanidina (MIBG) I-123 de pacientes com um aumento do risco de doença metastática relacionada a um feocromocitoma grande, pacientes com doença recorrente, ou pacientes nos quais a radioterapia com MIBG I-131 é planejada.[38] 	A intensidade de captação de I-123 MIBG é alta em tecidos produtores de catecolamina
tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18F-fluoro-2-deoxi-D-glicose (18F-FDG) <ul style="list-style-type: none"> O uso de PET ajuda a distinguir tumores neuroendócrinos benignos e malignos.[34] As imagens da PET com 18F-FDG demonstraram superioridade em relação à cintilografia com I-131 MIBG no diagnóstico de tumores metastáticos malignos e é a modalidade de imagem preferida.[40] 	a captação de 18F-FDG é alta em tecidos produtores de catecolamina

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Ansiedade e ataques de pânico	<ul style="list-style-type: none"> É necessário realizar uma anamnese cuidadosa para diferenciar esses quadros clínicos de um feocromocitoma. É importante avaliar o estado mental do paciente e fazer perguntas sobre fobias e outras doenças psiquiátricas. Ataques de pânico e ansiedade geralmente são situacionais, enquanto os sintomas associados a um feocromocitoma têm natureza esporádica. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico. Quando não estiverem tendo um ataque de pânico, esses pacientes não apresentarão evidência bioquímica de hipercatecolaminemia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipertensão essencial ou intratável	<ul style="list-style-type: none"> A presença de sintomas como cefaleia, palpitações e diaforese sugere feocromocitoma, principalmente no contexto de hipertensão. 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, feocromocitomas são descartados com medição de metanefrinas, normetanefrinas e catecolaminas urinárias. A hipertensão paroxística, resistente a medicamentos, é mais sugestiva de feocromocitoma. Por outro lado, a hipertensão essencial responde a medicamentos e é mais fácil de tratar.
Hipertireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> Pode mimetizar um feocromocitoma e também está associado a diaforese, palpitações, tremores e perda de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis diminuídos de hormônio estimulante da tireoide (TSH) embasam um diagnóstico de hipertireoidismo no contexto de um nível elevado de tiroxina livre. O resultado de estudos de investigação urinária para um feocromocitoma seria negativo.
Consumo de substâncias ilícitas	<ul style="list-style-type: none"> Determinadas drogas recreativas, como cocaína e anfetaminas, podem causar sintomas semelhantes aos de um feocromocitoma. Além disso, a cocaína pode levar a resultados falsos-positivos em exames séricos e de urina para avaliação de feocromocitoma.[38] 	<ul style="list-style-type: none"> Exames toxicológicos podem ser úteis se houver suspeita de abuso de drogas, pois os níveis de catecolamina e metabólitos podem estar agudamente elevados após o consumo dessas substâncias, dificultando a distinção de um feocromocitoma.
Síndrome carcinoide	<ul style="list-style-type: none"> Esta síndrome é caracterizada por períodos de intenso rubor, geralmente associados a diarreia, cólica, sibilância pulmonar e anormalidades das valvas pulmonar e tricúspide. Os tumores carcinoides estão tipicamente associados a rubor em pele seca; por outro lado, feocromocitomas estão associados à palidez. 	<ul style="list-style-type: none"> A síndrome carcinoide é diagnosticada pelos níveis aumentados de ácido 5-hidroxiindolacético urinário, além de biópsia do tumor.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Arritmias cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> Também podem estar presentes com sintomas semelhantes aos causados por um feocromocitoma: mais precisamente, palpitações. Raramente, um feocromocitoma subjacente pode desencadear uma arritmia (por exemplo, taquicardia supraventricular [TSV], fibrilação ventricular). 	<ul style="list-style-type: none"> Eletrocardiograma/telemetria/monitoramento com Holter negativos durante a fase sintomática do paciente podem descartar esse diagnóstico. Os níveis de catecolaminas e metanefrinas estarão elevados em um feocromocitoma, e normais em pacientes com arritmia isolada.
Menopausa	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas da menopausa podem mimetizar um feocromocitoma. Geralmente, as pacientes se queixam de sudorese profusa e rubor. Em contrapartida, pacientes com feocromocitoma têm sudorese profusa associada à palidez. 	<ul style="list-style-type: none"> As catecolaminas e seus metabolitos não apresentam níveis elevados durante a menopausa.
Pré-eclâmpsia	<ul style="list-style-type: none"> Apresenta-se, quase sempre, após a 20ª semana de gestação; dessa forma, geralmente não é um diferencial provável na maioria das pacientes. Os feocromocitomas representam um diagnóstico raro e um desafio terapêutico na gestante.[26][60] A pré-eclâmpsia está associada a edema, que não é um sintoma de feocromocitoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com pré-eclâmpsia têm proteinúria e geralmente um nível elevado de ácido úrico no sangue; esses valores, geralmente, são normais em pacientes com feocromocitoma. Os níveis de catecolaminas e metanefrinas estarão elevados em um feocromocitoma, e normais em pacientes com pré-eclâmpsia.

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo do tratamento é eliminar os efeitos perigosos da produção excessiva de catecolaminas pelo tumor. O tratamento presuntivo com anti-hipertensivos é administrado a pacientes com crise hipertensiva, seja na manifestação ou durante a ressecção cirúrgica do tumor. Em pacientes sem crise hipertensiva, o primeiro estágio do tratamento para tumores benignos e malignos envolve o bloqueio dos efeitos causados pelo excesso de catecolaminas por meio de tratamento clínico. Se o tumor for benigno e o paciente estiver em condições clínicas satisfatórias para a cirurgia, 7 a 14 dias após o tratamento clínico será realizada a remoção cirúrgica do tumor. Se o tumor for benigno e o paciente não estiver em condições clínicas satisfatórias para a cirurgia, será feito uso contínuo de anti-hipertensivos para o controle de longo prazo da pressão arterial (PA). Em pacientes com tumores malignos, o manejo depende da adequação do tumor para citorredução cirúrgica (para controle dos sintomas) e das condições clínicas do paciente para cirurgia. A extensão da invasão local e metastática decidirá se o tumor é adequado para citorredução cirúrgica. Pacientes com doença extensa, inadequada para citorredução, precisam fazer uso contínuo dos anti-hipertensivos para controle de longo prazo da PA. A quimioterapia é oferecida a pacientes com doença maligna, sintomáticos ou com doença metastática, independentemente de poderem tolerar cirurgia. A terapia nuclear, ablativa ou radioterapia podem ser consideradas em pacientes com disseminação metastática ou local extensa.

Crise hipertensiva

Pode ocorrer uma crise hipertensiva (PA sistólica >250 mmHg) na manifestação de um feocromocitoma ou durante ressecção cirúrgica do tumor se o paciente não tiver recebido terapia medicamentosa pré-operatória adequada. O tratamento inclui o bloqueio alfa imediato com fentolamina, um potente bloqueador alfa-2. Como alternativa, é administrada uma infusão de nitroprusseto; ele age rapidamente, segundos após a administração. A maior limitação ao seu uso é o metabolismo em relação ao cianeto, podendo levar ao desenvolvimento de cianeto ou toxicidade rara por tiocianato, que pode ser fatal.[61]

Terapia medicamentosa

O primeiro passo do tratamento clínico é bloquear os efeitos causados pelo excesso de catecolaminas, controlando a hipertensão e expandindo o volume intravascular. O bloqueio é obtido, primeiramente, com a obtenção de bloqueios alfa adequados e a instituição em sequência de um betabloqueador ou um bloqueador dos canais de cálcio, se necessário para controlar a pressão arterial e frequência cardíaca.[38] Hidratação e uma dieta rica em sal (>5 g/dia) são prescritas para compensar os efeitos da contração do volume sanguíneo induzida pelas catecolaminas, que é associada ao bloqueio alfa.

Bloqueio alfa e beta

A fenoxibenzamina é um poderoso antagonista de alfa-1 e alfa-2 irreversível, não competitivo e de ação prolongada. É amplamente utilizada para manejo pré-operatório e cria efetivamente uma simpatectomia química. Geralmente, é iniciada de 7 a 10 dias antes da cirurgia.[62] Os pacientes devem ter o volume expandido com solução salina isotônica, e no segundo ou terceiro dia após o bloqueio alfa-adrenérgico deve ser instituída uma dieta rica em sal (>5 g por dia) para compensar a contração do volume sanguíneo induzida pelas catecolaminas e pela ortostase, que pode estar associada ao bloqueio alfa-adrenérgico.

Antagonistas alfa-1 seletivos, como a prazosina e doxazosina, vêm sendo utilizados com frequência cada vez maior, pois estudos recentes demonstraram que eles são tão efetivos quanto a fenoxibenzamina.

Esses medicamentos reduzem a PA, diminuindo a resistência vascular periférica.[63] Doxazosina tem a vantagem de poder ser administrada uma vez ao dia, ao contrário da fenoxibenzamina, que precisa ser dada duas vezes ao dia.

Antagonistas alfa-1 seletivos têm uma duração de ação mais curta que a fenoxibenzamina, o que os torna particularmente úteis no período perioperatório. A dose dos antagonistas alfa-1 seletivos pode ser rapidamente ajustada, evitando a hipotensão pós-operatória. Esses medicamentos não aumentam a liberação de noradrenalina e, portanto, não causam taquicardia reflexa. Devido ao bloqueio alfa-adrenérgico incompleto, o tratamento com esses agentes não é utilizado com frequência no pré-operatório.[64] Quando é indicado tratamento farmacológico de longo prazo, eles são mais recomendados que a fenoxibenzamina.

Após o bloqueio alfa adequado, que pode levar 3 a 4 dias de terapia, é possível estabelecer o bloqueio beta para prevenir e tratar a arritmia cardíaca e para manejo da hipertensão. Se apenas o bloqueio beta for utilizado, isso poderá desencadear uma crise hipertensiva em decorrência da estimulação alfa-adrenérgica sem oposição.[7] Os bloqueios alfa e beta-adrenérgicos combinados são usados com frequência para controlar a PA e prevenir uma crise hipertensiva.

Anti-hipertensivos menos recomendados

Bloqueadores dos canais de cálcio exercem um papel importante na suplementação do bloqueio alfa ou do bloqueio combinado de alfa e beta quando o controle da PA é inadequado ou o paciente tem efeitos adversos intoleráveis secundários a bloqueio alfa ou beta. Nifedipino e anlodipino são os bloqueadores dos canais de cálcio mais comumente recomendados para controle perioperatório da PA nos casos de feocromocitoma.[38]

A metirosina é um inibidor da tirosina quinase, uma enzima essencial na síntese das catecolaminas. Em pacientes com feocromocitomas, ela pode reduzir de 35% a 80% a biossíntese das catecolaminas. Isso é particularmente útil em pacientes com níveis muito altos de catecolaminas circulantes, o que pode ser citotóxico para as células miocárdicas. Geralmente, ela é reservada como tratamento adjuvante em pacientes que não respondem ao bloqueio alfa ou beta, ou quando outros agentes se mostram ineficazes. Também pode ser usada em pacientes nos quais a manipulação ou a destruição de tumores será acentuada, como pacientes com doença metastática que recebem quimioterapia.[65] Deve ser iniciada 2 semanas antes da cirurgia. Também pode ser usada quando a cirurgia é contraindicada.

Feocromocitoma benigno

A excisão cirúrgica da glândula adrenal inteira permanece a base do tratamento para feocromocitomas benignos, e é curativa em mais de 85% dos casos.[66] O tratamento de primeira escolha é a adrenalectomia laparoscópica. A doença bilateral pode ser tratada com êxito com cirurgia preservadora da glândula adrenal.[67] Deve-se também considerar adrenalectomia parcial em vez da total como tratamento de primeira linha para tumores adrenais pequenos.[38] [68] A remoção é um procedimento de alto risco, que deve ser realizado por cirurgião e anestesiista experientes. A excisão completa é essencial para evitar a disseminação do tumor e prevenir outros efeitos danosos da hipercatecolaminemia. As taxas de complicações cirúrgicas são baixas, com taxas de mortalidade de cerca de 2% a 3% e de morbidade de aproximadamente 20%.[69]

A adrenalectomia laparoscópica foi descrita pela primeira vez em 1992 e é a abordagem definitiva em pacientes com feocromocitomas intra-abdominais <8 cm de diâmetro.[70] A adrenalectomia assistida por robô é outra opção eficaz e segura de tratamento cirúrgico.[71] A adrenalectomia aberta ainda pode

ser necessária para prevenir ruptura se o tumor for muito grande, para reduzir a recorrência local de feocromocitomas invasivos, ou suspeita de malignidade.[38] [72] [73]

Paragangliomas são tumores extra-adrenais. Eles requerem abordagens cirúrgicas especializadas, dependendo dos vários locais de origem.[67]

Os pacientes com maior risco de complicações são os que apresentam hipertensão pré-operatória grave, tumores com secreção elevada de catecolaminas e aqueles submetidos a repetidas intervenções cirúrgicas.[72]

Muitos dos riscos associados à cirurgia são atribuídos ao risco de evolução de uma liberação maciça e descontrolada de catecolaminas decorrente da manipulação do tumor durante a ressecção. As complicações são menos prováveis com otimização clínica e a prática atual de controle rigoroso da PA perioperatória e expansão do volume plasmático.

No pós-operatório, a diminuição súbita dos níveis de catecolaminas pode ocasionar hipotensão e hipoglicemia. Pode haver hipoglicemia no pós-operatório, uma vez que supressão da secreção de insulina pelas catecolaminas deixa de existir. O tratamento envolve reposição de glicose intravenosa.[74]

Após remoção do feocromocitoma, a secreção de catecolaminas geralmente volta ao normal em 1 semana.

Em pacientes que não são candidatos à cirurgia, por exemplo, devido ao alto risco cirúrgico decorrente de insuficiência cardíaca simultânea, é realizado controle de longo prazo da PA com bloqueio alfa e beta, além de antagonistas dos canais de cálcio, se necessário. A metirosina é uma opção de segunda escolha para controle da hipertensão.

Feocromocitoma metastático

Os feocromocitomas malignos ou metastáticos representam 10% de todos os tumores secretores de catecolaminas. O diagnóstico baseia-se na invasão local dos tecidos adjacentes ou em metástases à distância. Como na doença benigna, a remoção/citorredução cirúrgica para melhorar os sintomas é a terapia primária; no entanto, o procedimento pode não ser viável se o tumor apresentar disseminação local extensa ou metastática.[75] A hipertensão pode ser controlada com uma combinação de bloqueio alfa e beta-adrenérgico, além de bloqueadores dos canais de cálcio, se necessário. Pacientes sintomáticos vêm sendo tratados com esquemas de quimioterapia (geralmente consistindo em ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina) ou I-131 MIBG (metaiodobenzilguanidina) no caso de resultado positivo da cintilografia com I-123 MIBG.[34] 1[C]Evidence A quimioterapia é administrada a todos os pacientes com doença metastática após cirurgia. Ela também é administrada como alternativa à cirurgia para tumores irresssecáveis ou a não candidatos à cirurgia.[77] Metástases ósseas dolorosas podem ser tratadas com radioterapia por feixe externo.[78] A ablação por radiofrequência das metástases hepáticas e ósseas também pode ser eficaz.[34] [79]

Não há abordagem de tratamento padrão para feocromocitoma maligno. No entanto, o CVD (ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina) é o esquema mais utilizado e efetivo, enquanto não há evidências suficientes para dar suporte ao uso mais disseminado da radiação. A substituição da dacarbazina pela temozolomida não é comum, mas essa conduta foi avaliada em um estudo e demonstrou algum benefício em pacientes com feocromocitomas malignos e mutações de SDHB.[80]

Tumor irresssecável

Os pacientes que se inserem nesta categoria têm um tumor maligno com disseminação local extensa ou metastática, que não pode ser removido por cirurgia. No entanto, um paciente com tumor benigno que não seja candidato à cirurgia por outras razões clínicas (por exemplo, um paciente que tenha alto risco cirúrgico devido à insuficiência cardíaca) também seria inserido nesta categoria de tratamento. O controle de longo prazo da PA com tumores irresssecáveis pode ser obtido com bloqueio alfa e beta, além de antagonistas dos canais de cálcio, se necessário. A metirosina é uma opção de segunda escolha para controle da hipertensão.

Pacientes sintomáticos vêm sendo tratados com esquemas de quimioterapia (geralmente consistindo em CVD) e iodo radioativo (I-131 MIBG), embora não existam evidências suficientes para dar suporte ao uso disseminado da radiação.¹[C]Evidence

Paciente com feocromocitoma hereditário

Há evidências que favorecem a adrenalectomia com preservação cortical em pacientes com feocromocitomas hereditários.^[67] Esse método pode evitar a necessidade de corticoterapia vitalícia. No entanto, é necessário monitorar rigorosamente os pacientes no pós-operatório em relação à recorrência local.^[81] Além disso, atualmente, a cirurgia com preservação da glândula adrenal para doença bilateral pode ser realizada laparoscopicamente.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial (resumo)		
crise hipertensiva		
	1a	agentes anti-hipertensivos
Agudo (resumo)		
sem crise hipertensiva		
	1a	alfabloqueadores
	mais	betabloqueadores após bloqueio alfa
	mais	hidratação e dieta rica em sal (>5 g por dia)
	adjunto	bloqueador dos canais de cálcio ou metirosina
■ candidato à cirurgia com tumor benigno: após tratamento clínico inicial	mais	excisão cirúrgica do tumor
■ candidato à cirurgia com tumor maligno: após tratamento clínico inicial	mais	citorredução cirúrgica

Agudo		(resumo)	
		adjunto	quimioterapia pós-cirúrgica
		adjunto	radioterapia, terapia nuclear ou ablativa
■	não candidato à cirurgia com tumor benigno: após tratamento clínico inicial	mais	tratamento clínico contínuo
■	não candidato à cirurgia com tumor maligno: após tratamento clínico inicial	mais	tratamento clínico contínuo + quimioterapia
		adjunto	radioterapia, terapia nuclear ou ablativa

Opções de tratamento

Inicial

crise hipertensiva

1a

agentes anti-hipertensivos

Opções primárias

» **fentolamina**: 5-20 mg por via intravenosa em dose única

Opções secundárias

» **nitroprusseto de sódio**: 0.3 a 0.5 micrograma/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 8-10 microgramas/kg/min

» Pode ser uma característica presente ou complicação intraoperatória se o paciente não tiver recebido terapia medicamentosa pré-operatória adequada.

» Uma crise hipertensiva pode ser desencadeada por medicamentos que inibem a captação de catecolaminas, como antidepressivos tricíclicos e cocaína, opiáceos, indução de anestesia e meios de contraste radiográfico.

» O manejo da crise hipertensiva deve ser feito com fentolamina. Bloqueadores dos canais de cálcio vêm sendo usados como único agente no perioperatório. Quando administrados por via intravenosa, é possível obter um bom controle da pressão arterial (PA), com baixa morbidade e mortalidade.[82] [83] Também pode ser usada uma infusão intravenosa (IV) de nitroprussiato.[84]

» As possíveis consequências de uma crise hipertensiva são hemorragia cerebral, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio (IAM), encefalopatia e insuficiência cardíaca.[85]

Agudo

sem crise hipertensiva

1a

alfabloqueadores

Opções primárias

» **fenoxibenzamina**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 10 mg/dia em dias alternados

Agudo

de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia

Opções secundárias

» **doxazosina**: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia por 1-2 semanas inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 16 mg/dia

OU

» **prazosina**: 0.5 a 1 mg por via oral duas a três vezes ao dia por 3-7 dias inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

» Utilizado para controlar a hipertensão.

» Uma desvantagem importante da fenoxibenzamina é que ela bloqueia os receptores alfa-2 pré-sinápticos, aumentando a liberação de noradrenalina, o que resulta em taquicardia reflexa.

» Prazosina e doxazosina são antagonistas alfa-1 seletivos, vêm sendo utilizados com frequência cada vez maior, pois estudos demonstraram que eles são tão efetivos quanto a fenoxibenzamina, e que não aumentam a liberação de noradrenalina. No entanto, o tratamento com esses agentes não é utilizado de rotina no pré-operatório, por não proporcionarem bloqueio alfa-adrenérgico completo.

» Doxazosina tem a vantagem de poder ser administrada uma vez ao dia, ao contrário da fenoxibenzamina, que precisa ser dada duas vezes ao dia.

» É recomendável que seja iniciada uma dieta rica em sal cerca de 3 dias após o início da administração do alfabloqueador.

mais betabloqueadores após bloqueio alfa

Opções primárias

» **atenolol**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **metoprolol**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

Agudo

OU

» **propranolol**: 30-60 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas

Opções secundárias

» **labetalol**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 200 mg/dia a cada 2-3 dias de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia

» A principal função dos betabloqueadores é prevenir taquicardia e arritmias. Os agentes mais usados são os beta-1 seletivos, como atenolol e metoprolol.

» Os betabloqueadores só devem ser usados depois de se obter o bloqueio alfa adequado no pré-operatório, pois podem causar estimulação de receptores alfa sem oposição, ocasionando vasoconstrição e uma possível crise hipertensiva.

» Os efeitos adversos são bradicardia, broncoespasmo, hipotensão e vasoconstrição. Desta forma, é preciso cautela ao iniciar o uso desses agentes em pacientes com asma, cardiomiopatias (esta é particularmente importante, pois a cardiomiopatia é uma complicação da exposição prolongada a catecolaminas), insuficiência cardíaca ou anormalidades da condução atrioventricular (AV) em uso de betabloqueadores.

» Labetalol é um alfa e betabloqueador amplamente utilizado no tratamento de emergências hipertensivas. No entanto, respostas hipertensivas paradoxais foram relatadas em alguns pacientes com feocromocitoma. Isso é considerado resultado do bloqueio alfa-adrenérgico incompleto. Inadequado para uso em crises hipertensivas relacionadas a feocromocitoma. Pode interferir no ensaio urinário para medição de metanefrinas e normetanefrinas, e pode causar falsas elevações das metanefrinas.[38]

mais

hidratação e dieta rica em sal (>5 g por dia)

» Todos os pacientes devem ter o volume sanguíneo expandido com solução salina isotônica. Em pacientes cirúrgicos, a hipotensão pós-operatória pode ser evitada com terapia adequada de reposição de fluidos IV no pré-operatório.

Agudo

adjunto

» No segundo ou terceiro dia após o bloqueio alfa-adrenérgico, deve ser instituída uma dieta rica em sal (>5 g por dia) para compensar a contração do volume sanguíneo induzida pelas catecolaminas e a ortostase, que podem estar associadas ao bloqueio alfa-adrenérgico.

bloqueador dos canais de cálcio ou metirosina

Opções primárias

» **nifedipino**: 10-20 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia

OU

» **anlodipino**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **metirosina**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 250-500 mg/dia de acordo com a resposta, máximo de 4000 mg/dia

» Bloqueadores dos canais de cálcio exercem um papel importante na suplementação do bloqueio alfa ou do bloqueio combinado de alfa e beta quando o controle da PA é inadequado ou o paciente tem efeitos adversos intoleráveis secundários a bloqueio alfa ou beta.

» Nifedipino e anlodipino são os bloqueadores dos canais de cálcio mais comumente recomendados para controle perioperatório da PA nos casos de feocromocitoma.[38]

» Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a PA, relaxando o músculo liso nas artérias periféricas. Isso é obtido pela inibição da liberação mediada por noradrenalina do cálcio intracelular no músculo liso vascular.

» Eles não causam hipertensão ortostática e, desta forma, exercem um papel importante em pacientes com hipertensão episódica.

» A metirosina é usada apenas como um tratamento adjuvante em pacientes que não respondem ao bloqueio alfa ou beta, ou quando outros agentes se mostram inefetivos. É particularmente útil para redução das catecolaminas em pacientes com feocromocitomas, particularmente aqueles com níveis muito altos de catecolaminas circulantes, que podem ser citotóxicas para as células miocárdicas.

Agudo

- candidato à cirurgia com tumor benigno: após tratamento clínico inicial

mais

» A metirosina deve ser iniciada 2 semanas antes da cirurgia. Também pode ser usada quando a cirurgia é contraindicada.

» Os efeitos adversos da metirosina, quase sempre, limitam o uso desse medicamento e incluem cristalúria, fadiga, diarreia, depressão, pesadelos e sinais extrapiramidais.[86] Os pacientes devem ser instruídos a manter uma ingestão de fluidos adequada para evitar a cristalúria causada pela metirosina.

excisão cirúrgica do tumor

Opções primárias

» [cirurgia por via aberta](#)

OU

» [cirurgia laparoscópica](#)

OU

» [cirurgia robótica](#)

» A hipertensão deve ser controlada primeiramente com anti-hipertensivos.

» A hipotensão pós-operatória pode ser evitada com terapia adequada de reposição de fluidos IV no pré-operatório.

» As opções de tratamento cirúrgico incluem a adrenalectomia total aberta ou laparoscópica, a adrenalectomia parcial ou com preservação da glândula adrenal. A adrenalectomia assistida por robô é outra opção eficaz e segura de tratamento cirúrgico.[71]

» Há evidências que favorecem a adrenalectomia com preservação cortical em pacientes com feocromocitomas hereditários.[38] [67] Esse método pode evitar a necessidade de corticoterapia vitalícia; no entanto, é necessário um monitoramento pós-operatório rigoroso dos pacientes quanto à recorrência local.[81] Além disso, atualmente, a cirurgia com preservação da glândula adrenal para doença bilateral pode ser realizada laparoscopicamente.

» Um estudo demonstrou que a recorrência ocorreu após mais de 10 anos em 16% dos pacientes que tiveram evidências bioquímicas de erradicação do tumor no pós-operatório.[87] A recorrência foi mais frequente em pacientes com feocromocitomas hereditários ou

Agudo

- candidato à cirurgia com tumor maligno: após tratamento clínico inicial

mais

paragangliomas, tumores adrenais direitos e tumores extra-adrenais. Se viável, é indicada a excisão da doença localmente recorrente.

citorredução cirúrgica

» Como na doença benigna, a remoção/citorredução cirúrgica para melhorar os sintomas é a terapia primária; no entanto, o procedimento pode não ser viável se o tumor apresentar disseminação local extensa ou metastática.[75]

» Um estudo demonstrou que a recorrência ocorreu após mais de 10 anos em 16% dos pacientes que tiveram evidências bioquímicas de erradicação do tumor no pós-operatório.[87] A recorrência foi mais frequente em pacientes com feocromocitomas hereditários ou paragangliomas, tumores adrenais direitos e tumores extra-adrenais. Se viável, é indicada a excisão da doença localmente recorrente e da metástase.

adjunto

quimioterapia pós-cirúrgica**Opções primárias**

» ciclofosfamida

-e-

» vincristina

-e-

» dacarbazina

» A quimioterapia pós-cirúrgica é administrada a pacientes sintomáticos e com doença metastática.[34]

» Não há abordagem de tratamento padrão para feocromocitoma maligno. No entanto, o esquema CVD (ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina) demonstrou uma taxa de resposta completa e parcial de 57%. [88] 1[C]Evidence Pacientes que responderam ao esquema apresentaram melhoras no controle da PA e na capacidade funcional. A substituição da dacarbazina pela temozolomida não é comum, mas essa conduta foi avaliada em um estudo e demonstrou algum benefício em pacientes com feocromocitomas malignos e mutações de SDHB.[80]

» A quimioterapia é administrada ciclicamente a cada 21 a 28 dias.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto

radioterapia, terapia nuclear ou ablativa

Agudo

■ não candidato à cirurgia com tumor benigno: após tratamento clínico inicial

mais

» A I-131 MIBG (metaiodobenzilguanidina) poderá ser considerada em pacientes sintomáticos se o resultado da cintilografia com I-123 MIBG for positivo.[34] 1[C]Evidence

» Metástases ósseas dolorosas podem ser tratadas com radioterapia por feixe externo.[78]

» A ablação por radiofrequência das metástases hepáticas e ósseas também pode ser eficaz.[34] [79]

tratamento clínico contínuo

» Pacientes com tumores benignos, que não podem se submeter à cirurgia (por exemplo, devido a um alto risco cirúrgico decorrente de insuficiência cardíaca) devem receber controle de longo prazo da PA com alfa e betabloqueadores, além de antagonistas dos canais de cálcio, se necessário. A metirosina é uma opção de segunda escolha para controle da hipertensão.

» Um estudo demonstrou que a recorrência ocorreu após mais de 10 anos em 16% dos pacientes que tiveram evidências bioquímicas de erradicação do tumor no pós-operatório.[87] A recorrência foi mais frequente em pacientes com feocromocitomas hereditários ou paragangliomas, tumores adrenais direitos e tumores extra-adrenais.

■ não candidato à cirurgia com tumor maligno: após tratamento clínico inicial

mais

tratamento clínico contínuo + quimioterapia

Opções primárias

» ciclofosfamida

-e-

» vincristina

-e-

» dacarbazina

» Pacientes sintomáticos com disseminação local extensa ou metastática devem receber controle de longo prazo da PA por meio de alfa e betabloqueadores, além de antagonistas dos canais de cálcio, se necessário. A metirosina é uma opção de segunda escolha para controle da hipertensão.

» Além disso, esquemas de quimioterapia (geralmente, consistindo em ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina) devem ser administrados ciclicamente a cada 21 a 28 dias. Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.1[C]Evidence A substituição da

Agudo

dacarbazina pela temozolomida não é comum, mas essa conduta foi avaliada em um estudo e demonstrou algum benefício em pacientes com feocromocitomas malignos e mutações de SDHB.[80]

» Um estudo demonstrou que a recorrência ocorreu após mais de 10 anos em 16% dos pacientes que tiveram evidências bioquímicas de erradicação do tumor no pós-operatório.[87] A recorrência foi mais frequente em pacientes com feocromocitomas hereditários ou paragangliomas, tumores adrenais direitos e tumores extra-adrenais.

adjunto **radioterapia, terapia nuclear ou ablativa**

» A I-131 MIBG (metaiodobenzilguanidina) pode ser considerada em pacientes sintomáticos com disseminação local extensa ou metastática se o resultado da cintilografia com I-123 MIBG for positivo.[34] 1[C]Evidence

» Metástases ósseas dolorosas podem ser tratadas com radioterapia por feixe externo.[78]

» A ablação por radiofrequência das metástases hepáticas e ósseas também pode ser eficaz.[34] [79]

Novidades

Sensibilização do tumor à I-131 MIBG

Há relatos de remissão de feocromocitomas malignos com a I-131 MIBG (metaiodobenzilguanidina);¹[\[C\]Evidence](#) esses relatos encorajaram a investigação de novas terapias destinadas a preparar o tumor para os efeitos da I-131 MIBG. Esses agentes podem funcionar aumentando a expressão dos transportadores de catecolamina que facilitariam a entrada e o acúmulo de I-131 MIBG nas células tumorais. Além disso, doses mais altas de I-131 MIBG vêm mostrando efeitos promissores.^[89] Ensaios clínicos que combinam altas doses de I-131 MIBG com esquemas quimioterápicos constituem uma área para exploração futura. O 3-iodobenzilguanidina Ultratrace® é o agente radioterapêutico mais recente sendo investigado em um ensaio clínico de fase 2 para tratar feocromocitomas metastáticos ávidos por iobenguano ou recorrentes.

Inibidores da HSP90

Pesquisas recentes indicaram que a proteína de choque térmico 90 (HSP90) se encontra superexpressada em feocromocitomas malignos. Foram desenvolvidos novos medicamentos para inibir especificamente a HSP90 que, no futuro, poderão ter papel importante no tratamento de feocromocitomas malignos.^[90]

Análogos da somatostatina

O desenvolvimento de novos análogos terapêuticos da somatostatina demonstrou resultados promissores no manejo de feocromocitomas malignos.^[75]

Recomendações

Monitoramento

No período pós-operatório imediato, os níveis de catecolamina ainda podem permanecer altos. O paciente requer avaliação das metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas em 2-6 semanas após a cirurgia, para verificar a normalização.[40] Se estes estudos do plasma forem positivos, haverá necessidade de um exame de imagem aos 3 meses para avaliar a presença de tumor persistente.[40] Atualmente, é recomendável que os pacientes tenham acompanhamento anual por, no mínimo, 10 anos para verificar se há recorrência local ou metastática ou novos tumores.[1] [40] Como os pacientes com história de feocromocitoma têm um risco geral de morte maior, alguns especialistas defendem acompanhamento e rastreamento vitalícios de tumores recorrentes em casos esporádicos e de tumores associados em casos hereditários.[40] [94]

Com base em dados mais recentes, o risco de doença recorrente após a ressecção completa de um feocromocitoma pode ser de apenas 5 eventos por 100 pacientes acompanhados por 5 anos; portanto, o acompanhamento vitalício pode não ser necessário em alguns casos esporádicos. O monitoramento anual deve ser ajustado ao risco de recorrência do paciente.[95]

O acompanhamento consiste em, pelo menos, uma medição da pressão arterial (PA) uma vez ao ano, além da medição de metanefrina e normetanefrina. A cromogranina A é um marcador inespecífico da presença de um tumor neuroendócrino, e pode ser usada como ferramenta de rastreamento para detectar recorrências.[39] Os exames de imagem devem ser realizados a cada 1-2 anos em pacientes com feocromocitoma bioquimicamente inativo para verificar se há recorrências ou novos tumores.[40] No futuro, talvez seja possível adaptar o acompanhamento de acordo com características moleculares específicas de um tumor, que podem agir como marcadores para doença recorrente. No entanto, atualmente, há características conhecidas que podem indicar recorrência: mais precisamente, doença bilateral ocorrida em idade precoce, tumores maiores e feocromocitomas hereditários.

Até 35% dos feocromocitomas são hereditários em adultos; no entanto, o teste genético é indicado para todos os pacientes com feocromocitoma para identificar distúrbios de tumores hereditários em potencial que precisariam de avaliação mais detalhada e acompanhamento.[2] [3] [4] [41] [42] [43] Exames específicos indicados podem ser orientados pelas características do tumor, pelos hormônios produzidos, além das comorbidades e da história familiar.

Instruções ao paciente

Pacientes que tiveram um feocromocitoma removido cirurgicamente precisarão de acompanhamento periódico de longo prazo e devem ser orientados a buscar atenção médica na recorrência de sintomas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
crise hipertensiva aguda	curto prazo	alta
Uma crise hipertensiva pode ser desencadeada por: medicamentos que inibem a captação de catecolaminas, como antidepressivos tricíclicos e cocaína, opiáceos, indução de anestesia e meios de contraste radiográfico. O manejo da crise hipertensiva deve ser feito com fentolamina. Também pode ser usada uma infusão intravenosa de nitroprussiato.[84] As possíveis consequências de uma crise hipertensiva são hemorragia cerebral, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, encefalopatia e insuficiência cardíaca.[85]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações neurológicas	curto prazo	média
Uma crise hipertensiva induzida por feocromocitoma pode desencadear uma encefalopatia hipertensiva, caracterizada por sinais e sintomas neurológicos focais, estado mental alterado e convulsão. Uma hemorragia intracerebral pode ocorrer secundariamente a uma crise hipertensiva. Acidentes vasculares cerebrais secundários a fenômenos isquêmicos e embólicos também foram descritos.		
complicações pós-operatórias	curto prazo	média
A hipotensão pós-operatória pode ser evitada com terapia adequada de reposição de fluidos IV no pré-operatório. Na ocorrência do evento, é necessário manejá-lo com expansão do volume intravascular com expansores do volume sanguíneo ou plasmático. Ocasionalmente, inotrópicos e o uso de vasopressina podem ser necessários no contexto da hipotensão resistente a catecolaminas após excisão do feocromocitoma. [93]		
Arritmias pós-operatórias devem ser tratadas com lidocaína ou esmolol.		
Em uma série de casos, observou-se hipoglicemia pós-operatória em 13% de 45 pacientes, decorrente de efeito rebote da hiperinsulinemia após remoção do feocromocitoma, exigindo reposição de glicose intravenosa. [74]		

Prognóstico

Doença benigna

A cirurgia é um tratamento curativo em mais de 85% dos casos. Na doença benigna, há uma sobrevida de 5 anos de 95%. As recorrências podem ser benignas ou malignas. É recomendado um acompanhamento mínimo de 10 anos após a remoção de um feocromocitoma.[\[91\]](#) Tumores hereditários têm maior probabilidade de recorrência. Deste modo, exigem acompanhamento de longo prazo. Na doença benigna, no entanto, ainda há um risco considerável de morbidade e mortalidade secundárias às complicações associadas à hipercatecolaminemia. Em pacientes com doença benigna, mas que não toleram a cirurgia, é necessário acompanhamento para manejo de longo prazo da pressão arterial (PA).

Doença metastática

Não há tratamentos curativos para a doença metastática que, sem tratamento, apresenta sobrevida de 5 anos de 50%. A doença metastática, no entanto, é imprevisível. Há relatos de pacientes com doença metastática que sobreviveram por até 20 anos após o diagnóstico. Fatores considerados capazes de prolongar a sobrevida são o diagnóstico precoce e a excisão do tumor primário. No futuro, com o surgimento de marcadores da doença maligna, talvez seja possível prever o comportamento do tumor maligno, permitindo, assim, determinar com precisão a duração adequada do acompanhamento.[\[92\]](#)

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2014

The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the management and treatment of neuroendocrine tumors

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2013

Laboratory endocrine testing guidelines: pheochromocytoma

Publicado por: Towards Optimized Practice Program

Última publicação em:
2008; reviewed 2014

Diretrizes de tratamento

Europa

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma

Publicado por: European Society of Endocrinology

Última publicação em:
2016

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2014

América do Norte

The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the management and treatment of neuroendocrine tumors

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2013

Nível de evidência

1. Taxa de resposta tumoral e toxicidade da terapia: há evidências de baixa qualidade que mostram que a radioterapia com I-131 MIBG (metaiodobenzilguanidina) e a quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina são comparáveis em relação à taxa de resposta tumoral e à toxicidade em pacientes com feocromocitomas malignos.^[76] No entanto, não está claro atualmente se a combinação das duas modalidades de tratamento pode melhorar o desfecho.

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013 May;42(4):557-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174(5):G1-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001 Feb 20;134(4):315-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Pacak KL, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):92-102. [Resumo](#)
- Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2009 Sep;41(9):687-96. [Resumo](#)

Referências

- Lenders JW, Eisenhofer G, Manelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):665-75. [Resumo](#)
- Mazzaglia PJ. Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Surg Oncol*. 2012 Oct 1;106(5):580-5. [Resumo](#)
- Canu L, Rapizzi E, Zampetti B, et al. Pitfalls in genetic analysis of pheochromocytomas/paragangliomas - case report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul;99(7):2321-6. [Resumo](#)
- Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014 Jan-Feb;38(1):7-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al, eds. WHO classification of tumours of endocrine organs: WHO classification of tumours. 4th ed., Vol. 10. Lyon, France: International Agency of research on Cancer (IARC); 2017.
- Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. *Endocr Pathol*. 2017 Sep;28(3):213-27. [Resumo](#)
- Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*. 1994 Jun;15(3):356-68. [Resumo](#)

8. Sinnott B, Wu S, Sarne D, et al. Presentation of an unsuspected pheochromocytoma as acute aortic valvular insufficiency and diabetes mellitus type 2. *Endocrinologist*. 2006 Nov/Dec;16(6):335-9. [Texto completo](#)
9. Towards Optimized Practice Program (Canada). Laboratory endocrine testing guidelines: pheochromocytoma. Jan 2008; reviewed May 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytomas: review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc*. 1981 Jun;56(6):354-60. [Resumo](#)
11. Yeo H, Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol*. 2005 Jan;17(1):13-8. [Resumo](#)
12. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002 May 9;346(19):1459-66. [Resumo](#)
13. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol*. 1992 Jan;147(1):1-10. [Resumo](#)
14. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:30-7. [Resumo](#)
15. Eisenhofer G. Screening for pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Apr;14(2):130-7. [Resumo](#)
16. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int*. 1991 Sep;40(3):544-56. [Resumo](#)
17. Pattarino F, Bouloux PM. The diagnosis of malignancy in phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Feb;44(2):239-41. [Resumo](#)
18. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8812-8. [Resumo](#)
19. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, et al. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis, and treatment. *J Hypertens*. 2006 Dec;24(12):2331-9. [Resumo](#)
20. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, et al. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol*. 2012;2012:872713. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Nov 14;1:45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Feb;48(2):195-200. [Resumo](#)
23. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med*. 2004 Dec;4(8):833-42. [Resumo](#)

24. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med. 1981 Dec 31;305(27):1617-27. [Resumo](#)
25. Astuti D, Douglas F, Lennard TW, et al. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. Lancet. 2001 Apr 14;357(9263):1181-2. [Resumo](#)
26. Sinnott B, Hatipoglu B. Adrenal incidentaloma in pregnancy. Endocrinologist. 2005 Jul/Aug;15(4):205-8. [Texto completo](#)
27. Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB, et al. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. Endocrinologist. 1999 Mar;9(2):77-80. [Texto completo](#)
28. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. J Clin Pathol. 2008 Nov;61(11):1168-73. [Resumo](#)
29. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):637-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003 Mar 4;138(5):424-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al; French Society of Endocrinology Consensus. Exploration and management of adrenal incidentalomas. Ann Endocrinol (Paris). 2008 Dec;69(6):487-500. [Resumo](#)
32. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2009 Jul-Aug;15(5):450-3. [Resumo](#)
33. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev. 2003 Aug;24(4):539-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. Pancreas. 2013 May;42(4):557-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Feb;88(2):553-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA. 2002 Mar 20;287(11):1427-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Eisenhofer G, Golstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun;88(6):2656-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)

38. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. Clin Endocrinol. 2006 Sep;65(3):287-93. [Resumo](#)
40. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016 May;174(5):G1-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma: increasing importance for clinical decision making. Ann N Y Acad Sci. 2006 Aug;1073:94-103. [Resumo](#)
42. Rana HQ, Rainville IR, Vaidya A. Genetic testing in the clinical care of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Jun;21(3):166-76. [Resumo](#)
43. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. Genet Med. 2015 Jan;17(1):70-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Havekes B, King K, Lai EW, et al. New imaging approaches to phaeochromocytomas and paragangliomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Feb;72(2):137-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. J Clin Hypertens (Greenwich). 2002 Jan-Feb;4(1):62-72. [Resumo](#)
46. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. Curr Hypertens Rep. 2004 Dec;6(6):477-84. [Resumo](#)
47. Pacak K, Del Rivero J. Pheochromocytoma. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Terzolo M, Ali A, Pia A, et al. Cyclic Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion by an adrenal pheochromocytoma. J Endocrinol Invest. 1994 Dec;17(11):869-74. [Resumo](#)
49. Bayraktar F, Kebapcilar L, Kocdor MA, et al. Cushing's syndrome due to ectopic CRH secretion by adrenal pheochromocytoma accompanied by renal infarction. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006 Sep;114(8):444-7. [Resumo](#)
50. Stenström G, Sjöström L, Smith U. Diabetes mellitus in phaeochromocytoma: fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with phaeochromocytoma. Acta Endocrinol (Copenh). 1984 Aug;106(4):511-5. [Resumo](#)
51. Smith SL, Slappy AL, Fox TP, et al. Pheochromocytoma producing vasoactive intestinal peptide. Mayo Clin Proc. 2002 Jan;77(1):97-100. [Resumo](#)

52. Bravo EL, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993 Jun;22(2):329-41. [Resumo](#)
53. Martin SS, Karra R, Mark DB. Pheochromocytoma presenting as a fever of unknown origin. *Am J Med*. 2011;124:e5-6. [Resumo](#)
54. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):553-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Václavík J, Stejskal D, Lacnáč B, et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. *J Hypertens*. 2007 Jul;25(7):1427-31. [Resumo](#)
56. Drenou B, Le Tulzo Y, Caulet-Maugendre S, et al. Pheochromocytoma and secondary erythrocytosis: role of tumor erythropoietin secretion. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1995;37(3):197-9. [Resumo](#)
57. Sjöberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma: a review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med*. 1992 Jun;152(6):1193-7. [Resumo](#)
58. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001 Feb 20;134(4):315-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, et al. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2596-606. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Sarathi VL, Lila AR, Bandgar TR, et al. Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocr Pract*. 2010 Mar-Apr;16(2):300-9. [Resumo](#)
61. Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin Pharmacokinet*. 1984 May-Jun;9(3):239-51. [Resumo](#)
62. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. *Int Surg*. 2002 Jul-Sep;87(3):191-4. [Resumo](#)
63. Nicholson JP Jr, Vaughn ED Jr, Pickering TG, et al. Pheochromocytoma and prazosin. *Ann Int Med*. 1983 Oct;99(4):477-9. [Resumo](#)
64. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with phaeochromocytoma. *World J Surg*. 2002 Aug;26(8):1037-42. [Resumo](#)
65. Tada K, Okuda T, Yamashita K. Three cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine combination chemotherapy and alpha-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia. *Horm Res*. 1998;49(6):295-7. [Resumo](#)
66. Cryer PE. Diseases of the sympathochromaffin system. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*, 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:525-51.

67. Petri BJ, van Eijck CH, de Herder WW, et al. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Br J Surg*. 2009 Dec;96(12):1381-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Kaye DR, Storey BB, Pacak K, et al. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):18-25. [Resumo](#)
69. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002 Jun;16(3):359-69. [Resumo](#)
70. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. 2004 Oct;91(10):1259-74. [Resumo](#)
71. Brandao LF, Autorino R, Laydner H, et al. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1154-61. [Resumo](#)
72. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1480-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Pacak KL, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):92-102. [Resumo](#)
74. Akiba M, Kodama T, Ito Y, et al. Hypoglycemia induced by excessive rebound secretion of insulin after removal of pheochromocytoma. *World J Surg*. 1990 May-Jun;14(3):317-24. [Resumo](#)
75. Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2009 Sep;41(9):687-96. [Resumo](#)
76. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1217-25. [Resumo](#)
77. Edström Elder E, Hjelm Skog AL, Höög A, et al. The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Apr;29(3):278-83. [Resumo](#)
78. Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 Dec;12(10):469-75. [Resumo](#)
79. Pacak K, Fojo T, Goldstein DS, et al. Radiofrequency ablation: a novel approach for treatment of metastatic pheochromocytoma. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18;93(8):648-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer*. 2014 Dec 1;135(11):2711-20. [Resumo](#)
81. Yip L, Lee JE, Shapiro SE. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2004 Apr;198(4):525-34. [Resumo](#)

82. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia*. 2005 May;60(5):439-44. [Resumo](#)
83. Proye C, Thevenin D, Cecat P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery*. 1989 Dec;106(6):1149-54. [Resumo](#)
84. Kizer JR, Koniaris LS, Edelman JD, et al. Pheochromocytoma crisis, cardiomyopathy, and hemodynamic collapse. *Chest*. 2000 Oct;118(4):1221-3. [Resumo](#)
85. Radtke WE, Kazmier FJ, Rutherford BD, et al. Cardiovascular complications of pheochromocytoma crisis. *Am J Cardiol*. 1975 May;35(5):701-5. [Resumo](#)
86. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, et al. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med*. 1997 Apr 28;157(8):901-6. [Resumo](#)
87. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):2110-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med*. 1988 Aug 15;109(4):267-73. [Resumo](#)
89. Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Ann NY Acad Sci*. 2006 Aug;1073:465-90. [Resumo](#)
90. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Sep;11(3):423-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Huang KH, Chung SD, Chen SC, et al. Clinical and pathological data of 10 malignant pheochromocytomas: long-term follow up in a single institution. *Int J Urol*. 2007 Mar;14(3):181-5. [Resumo](#)
92. Ohji H, Sasagawa I, Iciyanagi O, et al. Tumor angiogenesis and Ki-67 expression in pheochromocytoma. *BJU Int*. 2001 Mar;87(4):381-5. [Resumo](#)
93. Tan SG, Koay CK, Chan ST. The use of vasopressin to treat catecholamine-resistant hypotension after pheochromocytoma removal. *Anaesth Intensive Care*. 2002 Aug;30(4):477-80. [Resumo](#)
94. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, et al. Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. *J Intern Med*. 2005 Jul;258(1):55-66. [Resumo](#)
95. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW, et al. Management of endocrine disease: Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016 Oct;175(4):R135-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)

96. Bernini GP, Vivaldi MS, Argenio GF, et al. Frequency of pheochromocytoma in adrenal incidentalomas and utility of the glucagon test for the diagnosis. J Endocrinol Invest. 1997 Feb;20(2):65-71. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos 10,00
	Numerais de 4 dígitos 1000
	Numerais < 1 0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 14, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Bridget Sinnott, MD

Associate Professor of Medicine

Medical College of Georgia, Augusta, GA

DIVULGAÇÕES: BS declares that she has no competing interests.

Acknowledgements,

Dr Bridget Sinnott would like to gratefully acknowledge Dr Sidhbh Gallagher, the previous contributor to this monograph.

DIVULGAÇÕES: SG declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Betul A. Hatipoglu, MD

Clinical Endocrinologist and Research Scientist

Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: BAH declares that she has no competing interests.