REVISÃO ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2008

Feocromocitoma

Liane Costa*, António Taveira Gomes*†
**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; †Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de São João, Porto*

O feocromocitoma é uma neoplasia rara, produtora de catecolaminas, cuja origem mais frequente é a medula supra-renal. Tem um amplo espectro de apresentações clínicas mas a tríade sintomática de cefaleias, palpitações e hipersudorese, acompanhada de hipertensão arterial é muito característica.
As crises hipertensivas e os eventos cardiovasculares potencialmente fatais causados por esta neoplasia decorrem do efeito potente da estimulação adrenérgica e justificam a importância de um diagnóstico célere e de uma abordagem terapêutica eficaz no controlo sintomático e na prevenção de complicações. O diagnóstico de feocromocitoma é obtido por testes bioquímicos sanguíneos ou urinários em que se evidencie excesso de catecolaminas ou dos seus metabolitos. Estes devem ser realizados em todos os doentes com clínica sugestiva, nos indivíduos assintomáticos que apresentem um incidentaloma supra-renal ou naqueles em que exista predisposição genética conhecida (p.e. síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2, doença de von Hippel Lindau, neurofibromatose tipo 1, síndrome de paragangliomas familiares).
A avaliação imagiológica de um feocromocitoma – através de TC (tomografia computorizada), RMN (ressonância magnética) ou estudos com ligandos funcionais, como a cintigrafia com MIBG-I^{131} (metaiodobenzilguanidina marcada com iodo radioactivo) – deve ser efectuada após confirmação diagnóstica e é muito útil na determinação da localização e dimensões tumorais.
O tratamento definitivo de qualquer feocromocitoma, especialmente se funcionante e sintomático, é cirúrgico e, actualmente, consiste quase sempre na adrenalectomia total laparoscópica.
O potencial de cura desta neoplasia, se diagnosticada e tratada atempadamente, é enorme mas, nos casos em que se constata invasão tumoral ou metastização, o prognóstico é bastante mais reservado.
Palavras-chave: feocromocitoma; paraganglioma; catecolaminas; metanefrinas; hipertensão arterial; adrenalectomia laparoscópica.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(6):177-87

FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

O feocromocitoma é uma neoplasia com origem em células cromafins, produtoras e metabolizadoras de catecolaminas. Cerca de 95% das neoplasias de células cromafins, produtoras de catecolaminas, ocorrem na medula da glândula supra-renal (1). No entanto existem células cromafins noutras localizações, nomeadamente nos gânglios simpáticos do sistema nervoso autónomo, que podem originar neoplasias, genética e funcionalmente relacionados com o feocromocitoma, designadas de paragangliomas. Este tipo de paragangliomas ocorre mais frequentemente no retroperitoneu, são muitas vezes designados por feocromocitomas extra-adrenais e são quase sempre secretores de catecolaminas (2). Existem também paragangliomas com origem em células não-cromafins de gânglios do sistema nervoso parassimpático, que podem surgir adjacentes ao arco aórtico, no pescoço ou na base do crânio e que são designados de acordo com a sua localização. Estes últimos, ao contrário do que acontece com os feocromocitomas e paragangliomas de células cromafins, só produzem catecolaminas em cerca de 5% dos casos (3).

Os feocromocitomas e os paragangliomas podem secretar noradrenalina e dopamina mas só os feocromocitomas podem secretar adrenalina uma vez que a enzima N-metiltransferase, necessária para converter a noradrenalina em adrenalina, apenas existe na medula da supra-renal (2).

A hipersecrecção persistente de catecolaminas pelas células cromafins do tumor leva a que se exceda a capacidade de armazenamento em vesículas e ocorra a sua acumulação no citoplasma. As catecolaminas sofrem acção do metabolismo intracelular mas o seu excesso e os seus metabolitos difundem-se para a circulação e são responsáveis por um conjunto de efeitos metabólicos e cardiovasculares característicos.

Os feocromocitomas e os paragangliomas secretores de catecolaminas são responsáveis por cerca de 0,1-1% de todos os casos de hipertensão secundária e por 0,1% de todos os novos casos de hipertensão que surgem anualmente (1,3). Estima-se que a incidência anual de feocromocitoma seja de 2-8 novos casos por 1 milhão de habitantes (3,4). O feocromocitoma parece afectar igualmente ambos os sexos, surge mais frequente na 4ª e 5ª década de vida e ocorre em todas as raças, embora mais raramente na raça negra (3,5). Em cerca de 80-90%

dos casos, os feocromocitomas são neoplasias benignas. A presença de atingimento bilateral surge em 3 a 11% dos casos, embora em algumas formas familiares possa ser mais frequente (1,6). Costumava considerar-se que cerca de 90% dos casos de feocromocitoma eram esporádicos, no entanto, adiante discutem-se novos dados que são a favor da hipótese das formas hereditárias serem mais frequentes do que se pensava.

Apesar do feocromocitoma ser um tumor relativamente raro, é de extrema importância relembrar as formas de apresentação clínica, os meios de diagnóstico mais adequados e a melhor abordagem terapêutica, uma vez que, se correctamente diagnosticado e tratado, o potencial de cura desta neoplasia é muito significativo. O tratamento adequado permite, na maioria dos casos, resolver a sintomatologia do doente e prevenir a ocorrência de crises adrenérgicas e complicações graves associadas a grande morbimortalidade.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os feocromocitomas manifestam-se pelas consequências da hipersecrecção de catecolaminas e, mais raramente, por sintomas relacionados com o próprio crescimento tumoral (7).

A suspeita de feocromocitoma surge, na maioria dos casos, no contexto de crises hipertensivas, sintomas paroxísticos sugestivos de um ataque de pânico inexplicado ou por hipertensão de difícil controlo. Em casos mais raros são situações de hipotensão ou choque inexplicado (associado a cirurgias ou trauma) que conduzem ao diagnóstico (8).

A hipertensão arterial é a manifestação mais comum de feocromocitoma, surgindo em cerca de 90% dos doentes. Esta pode ser sustentada ou paroxística, com frequência semelhante e, em ambas as formas, os níveis tensionais são muito variáveis e as crises hipertensivas paroxísticas são comuns (3,5). Os níveis de catecolaminas circulantes nem sempre se correlacionam directamente com os níveis de tensão arterial pelo que alguns doentes com feocromocitoma podem manter-se normotensos, apresentar hipertensão sustentada e estável sem paroxismos ou mesmo apresentar tendência para episódios de hipotensão ortostática (3,9). Estas situações podem ser explicadas por fenómenos de taquifilaxia ou *down-regulation* dos receptores adrenérgicos, aumento da produção de agentes vasodilatadores (p.e. prostaglandinas e dopamina) e diminuição do volume plasmático, secundária à vasoconstrição sustentada (3,9-11).

Os paroxismos hipertensivos ocorrem em cerca de 50% dos doentes, iniciam-se de forma súbita e podem ser frequentes ou esporádicos, ocorrendo com intervalos de semanas ou meses. Em cada indivíduo os sintomas que acompanham cada episódio são semelhantes mas, com o tempo, a frequência dos episódios tende a aumentar, tal como a duração e a severidade dos sintomas (1,8). As crises paroxísticas caracterizam-se por elevação da tensão arterial que pode ser muito acentuada e resultar numa emergência hipertensiva, frequentemente acompanhada de cefaleias severas, sudação profusa e palpitações. Também podem ocorrer dor torácica ou abdominal, náuseas, vómitos e palidez ou *flushing* (1,5,8).

Os sintomas descritos constituem manifestações de hiperactividade adrenérgica e podem ser pouco específicos se avaliados individualmente. No entanto, quando surgem cefaleias, palpitações e hipersudorese, acompanhadas de hipertensão arterial, a especificidade no diagnóstico de feocromocitoma pode atingir valores superiores a 90%, bem como uma sensibilidade igualmente elevada (5,12,13). Por outro lado, em situações em que a hipertensão não acompanha esta tríade de sintomas, o diagnóstico de feocromocitoma pode ser quase sempre excluído (5,14,15).

As crises paroxísticas hipertensivas podem causar diversas complicações potencialmente fatais, tais como enfarte do miocárdio, arritmias cardíacas graves e morte súbita, aneurismas dissecantes da aorta, encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral hemorrágico e edema pulmonar neurogénico.

Existem alguns factores que podem precipitar o início de paroxismos hipertensivos, como alterações no fluxo sanguíneo, necrose tumoral com libertação acentuada de catecolaminas, estímulos físicos específicos que aumentem a pressão intra-abdominal (defecação, anteflexão do tronco, palpação abdominal, exercício físico vigoroso, trauma), a micção (em tumores extra-adrenais da parede da bexiga), a manipulação cirúrgica do tumor e o uso de alguns fármacos (p.e. opiáceos, histamina, glicagina, cocaína, análogos de ACTH (*Adrenocorticotrophic Hormone*), antagonistas da dopamina, alguns produtos de contraste radiológico, anti-depressivos tricíclicos, tiramina, anfetaminas) (8,15-17).

Além dos paroxismos hipertensivos, os níveis elevados de catecolaminas e os seus efeitos em receptores α- e β-adrenérgicos podem causar diminuição da tolerância à glicose por supressão da libertação de insulina e estimulação hepática da libertação de glicose, causando situações de hiperglicemia que, em alguns casos, exige administração exógena de insulina. Outra manifestação frequente é a perda de peso, que pode atingir 10% do peso corporal (1). Em situações de vasoconstrição intensa com isquemia muscular, já foram observados casos de rabdomiólise extensa, com insuficiência renal induzida por mioglobinúria (8). Os níveis cronicamente elevados de catecolaminas levam também a que se desenvolvam diversas alterações cardíacas. É frequente observarem-se sinais electrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda decorrente da hipertensão sustentada e de difícil controlo, assim como miocardiopatias congestivas com miocardite e fibrose miocárdica. A recuperação completa das situações de miocardite pode ser possível após a exérese tumoral mas alguns casos são irreversíveis (3,8).

Alguns estudos histoquímicos revelaram que os feocromocitomas podem produzir outras substâncias, além de catecolaminas, incluindo calcitonina, peptídeos opióides, somatostatina, ACTH, VIP (*Vasoactive Intesti-*

nal Peptide), histamina, entre outros. A produção destas substâncias, embora possa modular ou neutralizar o efeito das catecolaminas, não tem tradução clínica na maior parte dos casos (10,17). No entanto, existem alguns casos relatados de feocromocitomas capazes de secretar quantidades consideráveis de ACTH, causando produção excessiva de cortisol e causando síndrome de Cushing (8).

SÍNDROMES GENÉTICOS E FEOCROMOCITOMA HEREDITÁRIO

Os feocromocitomas são, na maioria dos casos, esporádicos; no entanto, existem vários estudos recentes (baseados tanto em séries hospitalares como populacionais) que sustentam a hipótese da percentagem de casos com base hereditária ser superior ao que se pensava inicialmente (10-15%). Um estudo populacional, publicado em 2002, que analisou uma coorte de 271 doentes com feocromocitoma, aparentemente esporádicos e sem história familiar da doença, revelou que em 24% dos casos existia uma mutação germinativa num alelo de susceptibilidade de um dos genes associados a síndromes de feocromocitomas hereditários (18). Por outro lado, a percentagem total de feocromocitomas hereditários, se forem considerados os doentes com história familiar conhecida, pode mesmo atingir os 30% (2,18-21).

Até ao momento foram identificadas mutações germinativas em 6 genes responsáveis pelos casos de feocromocitoma e paragangliomas familiares: o gene VHL (*Von Hippel Lindau*) associado ao síndrome de Von Hippel-Lindau, o gene RET (*Rearranged during transfection*) causando o síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (MEN 2), o gene NF-1 (Neurofibromatose tipo 1) associado à doença de von Recklinghausen (Neurofibromatose tipo 1), os genes que codificam as sub-unidades B e D da desidrogenase do succinato mitocondrial (SDHB

Tabela 1 - **Síndromes genéticos associados a feocromocitomas e paragangliomas.**

Síndrome genético	Gene envolvido	Manifestações clínicas típicas	Características do feocromocitoma / paraganglioma
Doença von Hippel-Lindau	Gene VHL (Cr 3p; AD)	Carcinoma de células renais; FEO; hemangioblastomas cerebrais e da retina; tumores e cistos pancreáticos.	Surge FEO em 10-20% dos afectados com o subtipo 2 da doença; frequentemente são bilaterais ou multifocais (tórax e abdómen).
Síndrome MEN 2	Gene RET (Cr 10q; AD)	Subtipo 2A; Hiperparatiroidismo primário; FEO; carcinoma medular da tiróide. Subtipo 2B: Carcinoma medular da tiróide; FEO; ganglioneuromas; *habitus* marfanóide.	É a manifestação clínica inicial em 10-30% dos doentes; FEO frequentemente é bilateral; a localização extra-adenal e a malignidade são muito raras.
Neurofibromatose tipo 1	Gene NF-1 (Cr 17q; AD)	Manchas cutâneas *café-au-lait*; neurofibromas; FEO; gliomas do nervo óptico; hamartomas da íris.	Surge FEO em apenas 5% dos doentes; em qualquer idade; a maioria são unilaterais e restritos às glândulas supra-renais.
Síndromes de paragangliomas familiares	Genes SDHB, SDHC e SDHD (Cr 1 e 11; AD)	As manifestações clínicas que dominam estes síndromes são as relacionadas com o desenvolvimento de PG e/ou FEO. Surgem muito raramente associados a outras patologias.	SPF tipo 1 (gene SDHD) - FEO e PG da cabeça e pescoço, muito frequentemente múltiplos e não produtores de catecolaminas. SPF tipo 2 (gene não identificado) SPF tipo 3 (gene SDHC) - Parece não estar associado a FEO adrenal mas apenas a PG com localizações diversas. SPF tipo 4 (gene SDHB) - FEO e PG, mais frequentemente malignos do que nos restantes SPF e associados a outras neoplasias (carcinomas de células renais e da tiróide).
Tríade de Carnet	Gene desconhecido	Apresentação em idades jovens de leiomissarcoma gástrico, condroma pulmonar e PG.	PG extra-adenais múltiplos.

Cr - cromossoma; AD - transmissão autossómica dominante; FEO - feocromocitoma(s); PG - paraganglioma(s); Síndrome MEN 2 - síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2; SPF - síndromes de paragangliomas familiares.

– *Succinate dehydrogenase complex, subunit B* e SDHD – *Succinate dehydrogenase complex, subunit D*) e mais recentemente o gene que codifica a sub-unidade C da desidrogenase do succinato mitocondrial (SDHC – *Succinate dehydrogenase complex, subunit C*) (2,19,22,23). As principais características de cada um dos síndromes genéticos associados a feocromocitomas e paragangliomas estão descritas na tabela 1 (3,8,23-25).

O facto de mais de 10% de todos os doentes com feocromocitoma ou paraganglioma apresentarem mutações germinativas nestes genes leva a que se discuta a possibilidade de realizar testes genéticos e aconselhamento a todos os doentes (18). Por um lado, nos síndromes genéticos associados a feocromocitoma surgem frequentemente outros tipos de neoplasias, pelo que a identificação precoce do síndrome permite melhor vigilância dos doentes, tratando-os mais cedo e melhorando o seu prognóstico e o de eventuais familiares afectados. Por outro lado, a identificação de uma forma familiar de feocromocitoma tem implicações terapêuticas e prognósticas, visto que estas parecem surgir em idades mais jovens, apresentar atingimento bilateral e multifocal mais frequente e maior tendência para a recidiva, embora com menor tendência para a malignidade (18,19,21). No entanto, as recomendações actuais são de que apenas sejam submetidos a testes genéticos os doentes com história familiar conhecida de síndromes associados ao feocromocitoma e aqueles que, não tendo história familiar, apresentem evidência desta neoplasia antes dos 50 anos, tumores bilaterais, multifocais ou associação com outro tipo de neoplasias (2,12,20).

DIAGNÓSTICO E ESTUDOS DE LOCALIZAÇÃO

O feocromocitoma, por se tratar de uma neoplasia rara e por alguns doentes apresentarem uma sintomatologia pouco exuberante, pode ser diagnosticado tardiamente. Apesar dos avanços das técnicas de diagnóstico disponíveis, o tempo médio desde o início dos sintomas até ao diagnóstico final de feocromocitoma é de cerca de 3 anos (28,29). Esta neoplasia representa 5% de todos os incidentalomas da supra-renal, sendo que 25% de todos os feocromocitomas são descobertos em doentes assintomáticos, durante a realização de exames imagiológicos por outros motivos (26-28). Num estudo recente, cerca de 30% dos doentes com um incidentaloma supra-renal e níveis de metanefrinas urinárias e plasmáticas ligeiramente aumentados apresentavam feocromocitoma (30).

A evidência bioquímica, no sangue ou na urina, do excesso de produção de catecolaminas ou dos seus metabolitos (normetanefrinas, metanefrinas, ácido vanilmandélico), resultantes da degradação tumoral ou extra-tumoral, é crucial e constitui a base do diagnóstico do feocromocitoma. Há evidência, comprovada em diversos estudos, que os testes mais sensíveis e específicos são: no plasma, a pesquisa de metanefrinas livres e, na urina, a pesquisa de metanefrinas fraccionadas (30-35). Os testes de pesquisa na urina de 24h de catecolaminas livres e ácido vanilmandélico continuam a ser largamente utilizados, sobretudo como testes de confirmação do diagnóstico (36). Em alguns casos em que se obtêm valores intermédios ou duvidosos nos doseamentos efectuados, pode ter utilidade a realização de testes de supressão com clonidina, antagonista α-adrenérgico, que suprime a libertação de catecolaminas por activação do sistema nervoso simpático mas que não suprime a libertação de catecolaminas pelo feocromocitoma (37). Em situações em que a clínica é altamente sugestiva de feocromocitoma mas a tensão arterial está normal ou apenas ligeiramente elevada e a elevação de catecolaminas ou metanefrinas plasmáticas não é inequívoca, pode ser realizado um teste provocativo com glicagina (9).

A avaliação imagiológica de um feocromocitoma, muito importante na determinação da sua localização e dimensões, deve ser realizada após confirmação diagnóstica por estudos bioquímicos e tem especial interesse no estudo pré-operatório do doente. Na ausência de testes bioquímicos positivos, a tentativa de diagnóstico por métodos imagiológicos só se justifica quando há forte suspeita de doença familiar, especialmente em fases iniciais da doença, em que a neoplasia pode não secretar quantidades hormonais significativas (37).

No estudo de localização inicial de um feocromocitoma, a tomografia computorizada (TC) abdominal, com ou sem contraste, é o exame imagiológico mais frequentemente realizado, permitindo a visualização da glândula supra-renal em cerca de 95% dos doentes (5,38). A TC tem a vantagem de ser um exame muito acessível, seguro e rápido, que facilmente detecta tumores com mais de 1 cm. A ressonância magnética (RMN) é um método imagiológico também muito eficaz na detecção de feocromocitomas e que, tal como a TC, apresenta elevada sensibilidade diagnóstica (90-100%) (23). Em estudos de localização tumoral em grávidas, crianças e indivíduos alérgicos ao contraste radiológico usado no TC, a RMN é o exame preferido (23,39).

No entanto, a relativamente baixa especificidade destes dois exames leva a que para identificação de uma massa detectada por TC ou RMN seja utilizada a cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo radioactivo (I^{131} ou I^{121}). A MIBG é um análogo fisiológico da noradrenalina, captado e armazenado em vesículas adrenérgicas, que quando marcado com iodo radioactivo permite obter uma óptima visualização da medula supra-renal e de outros tecidos produtores de catecolaminas. A cintigrafia com MIBG tem uma especificidade de cerca de 100% e é especialmente útil em casos de tumores detectados por testes bioquímicos e cuja localização é desconhecida, nas recidivas tumorais ou quando há suspeita de feocromocitomas extra-adrenais, grandes, múltiplos ou metastáticos (1,9,40).

Nos últimos anos, têm surgido métodos imagiológicos alternativos de detecção funcional dinâmica de feocromocitomas (p.e. cintigrafia com 111-In-Octeotrídeo, PET (*Positron emission tomography*) com 18F-fluorodopamina, 11C-hidroxiefedrina e outros) que ainda não estão dis-

poníveis em todos os centros e cujo o interesse e vantagens ainda são alvo de diversos estudos (41-43).

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Tratamento cirúrgico – vias de abordagem e complicações

O tratamento definitivo de um feocromocitoma, após a confirmação diagnóstica, é cirúrgico e é indispensável em todos os feocromocitomas funcionais e sintomáticos (44). No entanto, é essencial iniciar de imediato e manter até à cirurgia, o controlo farmacológico dos efeitos adversos decorrentes dos níveis elevados de catecolaminas (45).

Em 1926, *Charles Mayo* e *César Roux*, foram os primeiros a relatar a ressecção cirúrgica bem sucedida de um feocromocitoma mas, durante décadas, esta cirurgia apresentou elevadas taxas de morbimortalidade. A instabilidade hemodinâmica associada à libertação tumoral intra-operatória de catecolaminas e as técnicas cirúrgicas que implicavam grandes incisões, medianas ou toracoabdominais, condicionavam um grande número de complicações. Actualmente, os avanços do tratamento médico e cirúrgico condicionam uma mortalidade peri-operatória por feocromocitoma inferior a 5% (46-48).

O tratamento cirúrgico actual do feocromocitoma consiste na adrenalectomia total do lado afectado pelo tumor, com excepção dos casos de feocromocitoma hereditário em que pode haver indicação para adrenalectomia bilateral profiláctica ou para realização de adrenalectomia sub-total com preservação cortical.

A adrenalectomia pode ser realizada por via aberta ou por via laparoscópica, com abordagens cirúrgicas por via transabdominal (anterior ou lateral pelo flanco) ou retroperitoneal (posterior) (49). Contudo, os avanços tecnológicos e imagiológicos recentes e a evolução das técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, com todos os benefícios daí decorrentes, vieram contribuir para que via laparoscópica se tenha estabelecido como o *gold standard* da cirurgia da glândula supra-renal.

Apesar disto, devido à baixa frequência com que surge o feocromocitoma, a exequibilidade, eficácia e a segurança da adrenalectomia laparoscópica nesta neoplasia, só recentemente têm vindo a ser documentadas em estudos com dimensão e períodos de seguimento alargados (50-53).

Assim, a aplicação da via laparoscópica em cirurgias por feocromocitoma era inicialmente vista com preocupação pelas possíveis complicações cardiovasculares e instabilidade hemodinâmica peri-operatórias relacionadas com o pneumoperitoneu que é induzido e com as características da manipulação e dissecção do tumor por esta via. Contudo, verificam-se, em diversos estudos, morbilidades peri-operatórias mínimas, ausência de mortalidade e de recidivas tumorais, para além dos benefícios decorrentes da técnica minimamente invasiva (50-52,54-64).

Na tabela 2 estão resumidas as principais vantagens da utilização da abordagem laparoscópica na exérese de um feocromocitoma, bem como as

Tabela 2 - **Vantagens e contra-indicações da adrenalectomia laparoscópica por feocromocitoma.**

Vantagens relativamente à via aberta	Contra-indicações relativas	Contra-indicações absolutas
- Tempos operatórios mais curtos - Menores perdas sanguíneas - Incisões cirúrgicas menores - Diminuição da dor pós-operatória - Redução da morbilidade intra- e pós-operatória - Diminuição do tempo de internamento pós-operatório - Recuperação e retorno mais rápido aos níveis de actividade pré-operatórios	- Trauma ou cirurgia abdominal prévia (sobretudo envolvendo baço, fígado, rim ou cauda do pâncreas) - Presença de adesões e bridas intra-abdominais - Obesidade mórbida - Grandes quantidades de gordura retroperitoneal - Tumores muito volumosos‡ - Tumores bilaterais - Coagulopatias não corrigidas	- Suspeita de malignidade (invasão local ou metastática) - Insuficiência cardio-respiratória que impossibilite a criação de pneumoperitoneu

‡ Não existe consenso quanto ao tamanho máximo do tumor que pode/deve ser ressecado por via laparoscópica.

principais contra-indicações relativas e absolutas desta técnica (48,50-54,65-67).

Actualmente, a cirurgia do feocromocitoma por via aberta, pelas claras vantagens associadas à abordagem laparoscópica, cinge-se às raras situações em que a segunda está contra-indicada. Assim, opta-se pela via aberta, sobretudo, quando há suspeita de malignidade e em casos de tumores bilaterais ou paragangliomas, estes últimos pela sua elevada tendência para a malignidade. Isto porque, nestas situações, podem existir múltiplos locais ou nódulos com invasão metastática e pode haver necessidade de exploração de todo o abdómen ou de ressecção de estruturas adjacentes (50,66,67). A necessidade de realizar gestos cirúrgicos específicos, difíceis por via laparoscópica, ou sempre que surjam dificuldades técnicas que representem um risco para a estabilidade do paciente, ainda conduzem em alguns casos à conversão cirúrgica da via laparoscópica para a via aberta, terminando o procedimento com garantia de completa remoção da glândula e estabilidade intra-operatória (47,50,54). A crescente experiência dos cirurgiões no uso de técnicas laparoscópicas avançadas tem sido responsável pela diminuição das taxas de conversão cirúrgica que passaram de 22% para 0 a 4% (47,64,66).

O tamanho do tumor produtor de catecolaminas que pode ser ressecado por via laparoscópica com segurança é uma questão que ainda suscita controvérsia. Há estudos que defendem que, com o ganho de prática da equipa cirúrgica e precauções acrescidas, tumores com mais de 6-10 cm sem sinais de invasão local podem ser ressecados com segurança por via laparoscópica, sem maior número de complicações (47,50,51,56). No entanto, cada caso deve ser avaliado individualmente, tendo em consideração que, quanto maior for o tumor, maiores serão as dificuldades técnicas e o risco cirúrgico de fractura da cápsula tumoral e contaminação peritoneal (54).

Como já foi dito, os feocromocitomas hereditários, por apresentarem uma maior tendência para serem bilaterais, levantam questões particulares no que respeita ao tratamento mais adequado. Durante décadas, o tratamento clássico de um feocromocitoma bilateral consistia em adrenalectomia bilateral, seguida de terapêutica de substituição vitalícia com glicocorticóides e mineralocorticóides, com todos os inconvenientes daí decorrentes, nomeadamente o desenvolvimento prematuro de osteoporose, hipertensão e diabetes (1). Além disto, verifica-se que os doentes submetidos a adrenalectomia total bilateral apresentam taxas de mortalidade de cerca de 3% e que cerca de 35% desenvolvem, em algum momento, Síndrome de Addison (insuficiência supra-renal), apesar de tratamento de substituição adequado (68-70).

Assim, com vista a evitar estas complicações, diversos autores sugerem que em doentes que apresentem tumores unilaterais mas com risco elevado de tumores bilaterais, deva ser realizada adrenalectomia unilateral, e vigilância atenta da glândula contralateral, através de testes bioquímicos e imagiológicos frequentes (71). Em casos de tumores bilaterais de pequenas dimensões é proposta a realização de adrenalectomia total unilateral com adrenalectomia sub-total contra-lateral, preservando uma porção vascularizada do córtex da glândula supra-renal *in situ*. Esta técnica permite evitar a necessidade de terapêutica de substituição com corticóides e minimiza o risco de insuficiência supra-renal (68-70,72). No entanto, é importante ter em consideração que

Tabela 3 - **Complicações intra-operatórias na cirurgia de feocromocitoma.**

Complicações específicas por feocromocitomas	**Complicações gerais**
- Hipertensão arterial grave pela indução anestésica, *stress* cirúrgico ou manipulação do tumor - Instabilidade hemodinâmica pela insuflação abdominal (aumento nos níveis de catecolaminas séricas por aumento do tónus simpático, aumento da resistência vascular periférica e redução do retorno venoso) - Arritmias cardíacas - Hipotensão peri-operatória - Hipoglicemia	- Hemorragias ou danos na veia cava inferior e vasos renais ou em órgãos vizinhos (fígado, pâncreas, baço ou estômago) durante a dissecção cirúrgica - Enfisema subcutâneo - Pneumotórax - Infecção da ferida operatória - Infecções do tracto urinário - Trombose venosa profunda

se aumenta o risco de recidiva tumoral na porção de glândula preservada e de metastização, por excisão incompleta do tumor (21,68,69,72). Neste momento, é ainda difícil avaliar os resultados da técnica de preservação cortical, uma vez que são necessários mais estudos e séries mais alargadas, com avaliação a longo-prazo, que documentem melhor os resultados deste procedimento, tendo em conta os diversos factores que podem influir no risco de recidiva tumoral, nomeadamente, a idade do doente e variações da técnica cirúrgica.

As complicações associadas à cirurgia do feocromocitomas são apresentadas na tabela 3 (40,46,49,53,73,74). Em estudos recentes, o relato de complicações cirúrgicas varia entre 7 e 22% dos casos (75,76). Estes valores, bastante inferiores aos que se registavam há algumas décadas atrás, devem-se à preocupação em assegurar sempre uma adequada preparação médica pré-operatória, bom controlo anestésico e cuidados cirúrgicos com manipulação directa mínima da glândula e laqueação precoce dos pedículos vasculares.

Tratamento médico, anestesia e cuidados peri-operatórios

A preparação médica pré-operatória assume, no caso dos tumores produtores de catecolaminas, uma importância fulcral. Os seus objectivos principais são a correcção da hipovolemia que se estabelece no curso da doença e que é causa de hipotensão ortostática e de hiperaldosteronismo secundário, a normalização dos valores de tensão arterial, impedindo uma crise hipertensiva grave e as suas potenciais complicações e a prevenção de arritmias cardíacas, corrigindo a hipocalemia (72).

O controlo da hipertensão e sintomas associados, num doente com feocromocitoma, requer a utilização de antagonistas α- e β-adrenérgicos. No período anterior à introdução destas classes de fármacos, as taxas de mortalidade na cirurgia variavam entre 24 e 50% (39). O fármaco mais utilizado é a fenoxibenzamina, um antagonista α-adrenérgico não selectivo com longa duração de acção, cujas doses devem ser aumentadas até que desapareçam os sinais de estimulação catecolamínica e o volume sanguíneo normal seja restabelecido (77). Este fármaco, por promover um bloqueio irreversível dos receptores α, com inibição dos receptores pré-sinápticos α_2, causa taquicardia reflexa. Para evitar este efeito, actualmente são muitas vezes preferidos antagonistas selectivos α_1, com menor duração de acção, como a prazosina e seus derivados (78).

Os bloqueadores β são frequentemente adicionados após a instalação do bloqueio dos receptores α, com vista a diminuir a taquicardia induzida e evitar a génese de arritmias cardíacas. No entanto, o bloqueio β isolado está contra-indicado, por poder aumentar os efeitos das catecolaminas nos receptores α-adrenérgicos e causar aumento, ainda mais marcado, das resistências vasculares periféricas (39,78). Alguns autores defendem que juntamente com os bloqueadores adrenérgicos, pode ser utilizada a α-metilparatirosina (inibidor da tirosina hidroxílase que diminui a síntese de catecolaminas) mas a experiência clínica com este fármaco é muito limitada e parece associar-se com frequência a efeitos laterais consideráveis (67,78). Quando o controlo tensional através do uso de antagonistas adrenérgicos se torna insuficiente, pode ser necessário adicionar fármacos anti-hipertensores de outras classes como bloqueadores dos canais de cálcio, sobretudo as diidropiridinas, e/ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina II. Em alguns centros europeus foi documentada a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio como primeira escolha na preparação pré-operatória (53).

A equipa de anestesia que assiste à intervenção cirúrgica de um feocromocitoma, deve dedicar especial atenção ao controlo do sistema cardiovascular, mantendo sob monitorização atenta diversos parâmetros como o registo electrocardiográfico contínuo, a tensão arterial (linha arterial com medição contínua), o registo do débito urinário e da pressão venosa central. No caso de doentes que apresentem disfunção ventricular esquerda pode ser usado um catéter de *Swan-Ganz* para medição da pressão de encravamento pulmonar (47,67).

Para indução da anestesia geral é frequente recomendar-se uma abordagem combinada, usando-se um agente intravenoso como o tiopental ou o propofol, seguido de um agente por via inalatória, sendo o isoflurano o fármaco de eleição por não apresentar efeitos depressores cardíacos (67,78). No momento de indução da anestesia pode ocorrer uma resposta de vasoconstrição marcada. Durante a intubação, a incisão peritoneal, a manipulação intra-operatória e a desvascularização do tumor podem também ocorrer grandes variações da tensão arterial e arritmias graves. Assim, devem estar disponíveis bloqueadores adrenérgicos α e β para administração endovenosa, sendo geralmente recomendado o uso de fentolamina, por ser um antagonista α de curta duração de acção, ou o nitroprussiato de sódio, vasodilatador potente de acção rápida (78).

Os cuidados pós-operatórios imediatos devem incluir monitorização atenta dos sinais vitais e do débito urinário. A hipotensão arterial, que pode surgir após a remoção cirúrgica do tumor, deve ser tratada com fluídos e cristalóides. Esta situação ocorre menos frequentemente se for efectuada uma boa preparação farmacológica pré-operatória e uma boa reposição de volume circulatório no período pós-operatório (67). A glicemia dos doentes deve ser controlada nas primeiras 24 horas pelo risco de hipoglicemia por hiperinsulinemia *rebound* (71).

A maioria dos doentes operados por via laparoscópica tem alta 24 a 48 horas após a intervenção, sem restrições à sua actividade física (71).

A evidência bioquímica de cura de um feocromocitoma não é obtida de imediato e o nível de catecolaminas permanece elevado, embora decrescendo, durante a primeira semana após a ressecção cirúrgica. Esta situa-

ção corresponde à depleção do *pool* extra-tumoral de catecolaminas, sendo que a normalização plasmática e urinária dos níveis de metanefrinas deve ser verificada cerca de 10 dias após a cirurgia (6).

Feocromocitoma maligno

Os feocromocitomas são neoplasias benignas na maioria dos casos, mas podem ter um comportamento maligno que condiciona maiores dificuldades na sua ressecção, nomeadamente por laparoscopia, dada a maior aderência ao hilo renal ou a outras estruturas (64). Em geral, demonstra-se malignidade em cerca de 10 a 20% dos feocromocitomas esporádicos (10,64,79). As formas familiares de feocromocitoma parecem ser menos frequentemente malignas. O contrário parece verificar-se com feocromocitomas de grandes dimensões que apresentam maior para tendência para se comportarem como malignos (21).

Contudo, o potencial maligno de um feocromocitoma é muito difícil de prever, visto que os critérios histológicos de malignidade frequentemente aplicados noutras neoplasias, como invasão da cápsula, invasão vascular ou linfática, atipia nuclear e actividade mitótica, não se aplicam ao feocromocitoma (1,80,81). O diagnóstico de feocromocitoma maligno é estabelecido pela demonstração da invasão de estruturas adjacentes ou pela documentação de metastização ganglionar ou à distância (mais frequentemente para o osso, fígado, gânglios linfáticos, pulmões e sistema nervoso central) (71,80).

Além disto, a malignidade de um feocromocitoma pode não ser aparente no momento da cirurgia. Um estudo baseado na experiência clínica de *Goldstein et al*, durante 48 anos, documenta que 8 a 9% dos feocromocitomas, sem critérios de malignidade na cirurgia, vieram a demonstrar-se como malignos após várias anos ou décadas livres de doença (82).

A sobrevida geral dos doentes com feocromocitoma maligno, aos 5 anos, é de 36 a 60%. O diagnóstico precoce e a ressecção alargada do tumor e das metástases constituem factores associados a maior sobrevida (6,83). A presença de metastização pulmonar difusa associa-se a pior prognóstico (3).

Actualmente, o tratamento do feocromocitoma maligno passa pela ressecção cirúrgica do tumor e das metástases e pelo controlo médico da hipertensão que, em muitos casos, se mantém após a cirurgia. Durante a cirurgia, deve ter-se especial cuidado para evitar lesões e rupturas da cápsula da glândula que podem estar na génese de disseminação tumoral iatrogénica. Em casos de metastização óssea, a radioterapia contribui para a diminuição da dor (36). A terapia ablativa com MIBG-I^{131} produz respostas parciais em alguns doentes mas não é curativa (3,49,84,85). Em geral, a radioterapia e a quimioterapia têm apenas efeitos paliativos (14,84,86). Quando há recidiva de um feocromocitoma já operado, e quando o tumor que recorre é pequeno e tem pedículo vascular acessível, pode ser considerada nova intervenção cirúrgica ou embolização terapêutica, realizada por radiologia de intervenção (6).

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Os pacientes submetidos a ressecção total e precoce da neoplasia apresentam, em geral, remissão total dos sintomas e valores de tensão arterial normais. No entanto, até cerca de 50% dos doentes podem manter-se hipertensos em consequência da hipertrofia vascular remanescente ou de alterações funcionais renais, necessitando de controlo clínico (12). Em alguns casos, a manutenção de hipertensão pode ser justificada pela persistência de tumores extra-adrenais, existência de focos metastáticos ou recidivas tumorais, exigindo a realização de mapeamento cintilográfico para localização desses focos tumorais. A vigilância cardiovascular, com controlo e tratamento agressivo dos factores de risco cardiovascular (incluindo obviamente o controlo dos níveis de tensão arterial), é muito importante e deve ser realizada em todos os doentes, devido ao maior risco de mortalidade cardiovascular que estes apresentam, quando comparados com a população geral (3,87).

Os doentes com maior risco de recidiva tumoral, nomeadamente aqueles que apresentem feocromocitomas familiares, de grandes dimensões, extra-adrenais ou bilaterais, devem ser observados anualmente durante toda a vida; nos doentes com baixo risco de recidiva, avaliações de 2 em 2 anos, durante um mínimo de 10 anos, podem ser suficientes (12,88).

O seguimento a longo prazo de qualquer doente com feocromocitoma, tanto de natureza esporádica como familiar, deve incluir diversas avaliações seriadas das concentrações plasmáticas de metanefrinas. Os estudos imagiológicos usados no diagnóstico devem, como já foi dito, constituir a base da avaliação de todos os doentes em que surja hipertensão recorrente, níveis elevados de metanefrinas ou outra evidência de recidiva tumoral.

O prognóstico a longo-prazo após a excisão cirúrgica de um feocromocitoma é excelente, sendo a sobrevida aos 5 anos superior a 95%, com taxas de recidiva que são, geralmente, inferiores a 10% (8). Apesar de todos os avanços médicos e cirúrgicos e do tratamento actual do feocromocitoma ser curativo na maioria dos casos, todos os doentes devem ter um seguimento atento e por períodos alargados, visto que a recidiva após excisão cirúrgica pode ocorrer tardiamente (58,89).

REFERÊNCIAS

1 - McClellan M, Walther Harry R, Marston Linehan RW. Pheochromocytoma: Evaluation, diagnosis, and treatment. World J Urol 1999;17:35-9.
2 - Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: No longer the 10% tumor. J Surg Oncol 2005;89:193-201.

3 - Fitzgerald PA. Adrenal Medulla & Paraganglia. In: Gardner DG, Shoback D, editores. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8ª edição. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007.
4 - Beard CM, Sheps, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. Mayo Clin Proc 1983;58:802-4.
5 - Klingler HC, Klingler PJ, Martin Jr JK, Smallridge RC, Smith SL, Hinder RA. Pheochromocytoma. Urology 2001; 57:1025-32.
6 - Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. Orphanet J Rare Dis 2006;1:49.
7 - Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP, La Batide Alanore A, Salenave S, Duclos JM. Evolving concepts in the diagnosis, prognosis, and treatment of pheochromocytoma. Rev Med Interne 2000;21:1075-85.
8 - Landsberg L, Young JB. Pheochromocytoma. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16ª edição. The McGraw-Hill Companies; 2005.
9 - Bravo EL. Pheochromocytoma: Current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004;48:746-50.
10 - Pereira MA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. Pheochromocytoma. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004;48:751-75.
11 - Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. diagnostic and pathophysiologic implications. N Engl J Med 1979;301:682-6.
12 - Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet 2005;366:665-75.
13 - Plouin PF, Degoulet P, Tugaye A, Ducrocq MB, Menard J.[Screening for phaeochromocytoma in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's trans)]. Nouv Presse Med 1981;10:869-72.
14 - Manger WM. Diagnosis and management of pheochromocytoma - recent advances and current concepts. Kidney Int 2006;70 (suppl.104):S30-5.
15 - Sutton St. JM, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin Proc 1981;56:354-60.
16 - Keiser HR. Pheochromocytoma and other diseases of the sympathetic nervous system. In: Becker KL, editor. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 2ª edição. Philadelphia: JB Lippincott;1995.
17 - Landsberg L, Young JB. Catecholamines and the adrenal medulla: pheochromocytoma. In: Wilson JD, Foster DW , editors. Williams' Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders;1992.
18 - Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002; 346:1459-66.
19 - Bauters C, Vantyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, et al. Hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas: A study of five susceptibility genes. J Med Genet 2003;40:c75.
20 - Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: The expanding genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst 2003;95:1196-204.
21 - Inabnet WB, Caragliano P, Pertsemlidis D, Udelsman R, Lennard T, Proye C, et al. Pheochromocytoma: Inherited associations, bilaterality, and cortex preservation. Surgery 2000;128:1007-12.
22 - McNicol AM. Pheochromocytoma and extra-adrenal paragangliomas. Pathol Case Rev 2006;11:292-7.
23 - Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, et al. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. J Med Genet 2002; 39:178-83.
24 - Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. J Intern Med 1995; 238:363-7.
25 - Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD and gene mutations. J Am Med Assoc 2004; 292:943-51.
26 - Way LW, Doherty GM, editores. Cirurgia – Diagnóstico e Tratamento. 11ª edição. McGraw-Hill Companies;2003.
27 - Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004; 25:309-40.
28 - Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2110-6.
29 - Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. Eur J Endocrinol 1999;141:619-24.
30 - Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma. Arch Surg 2007;142:870-3.
31 - Widimsky Jr. J. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Kidney Blood Press Res 2006;29:321-6.
32 - Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? J Am Med Assoc 2002;287:1427-34.
33 - Phillips RA, Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. J Clin Hypertens 2002;4:62-72.
34 - Davidson FD. Phaeochromocytoma with normal urinary catecholamines: The potential value of urinary free metadrenalines. Ann Clin Biochem 2002;39:557-66.
35 - Lenders JWM, Eisenhofer G, Armando I, Keiser HR, Goldstein DS, Kopin IJ. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. Clin Chem 1993;39:97-103.
36 - Pederson LC, Lee JE. Pheochromocytoma. Curr Treat Options Oncol 2003;4:329-37.
37 - Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2656-66.
38 - Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:479-91.
39 - Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Nalther MM, Goldstein DS. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001;134:315-29.
40 - Malachias MV. Feocromocitoma – diagnóstico e tratamento. Rev Bras Hipertens 2002;9:160-4.

41 - Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Li S-, Goldstein DS. 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. Hypertension 2001;38:6-8.
42 - Hoegerle S, Nitzsche E, Altehoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET—initial results. Radiology 2002;222:507-12.
43 - Trampal C, Engler H, Juhlin C, Bergstrom M, Langstrom B. Pheochromocytomas: detection with 11C hydroxyephedrine PET. Radiology 2004;230:423-28.
44 - Beltran S, Borson-Chazot T. Pheocromocytome. Encycl Méd Chir EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Endocrinologie-Nutrition 2007;10-015-B50. .
45 - Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma - recent progress in its management. Br J Anaesth 2000;85:44-57.
46 - Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: Analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1480-6.
47 - Kercher KW, Park A, Matthews BD, Rolband G, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Surg Endosc 2002;16:100-2.
48 - Gagner M, Pomp A, Todd Heniford B, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: Lessons learned from 100 consecutive procedures. Ann Surg 1997;226:238-47.
49 - Brunicardi FC, editor. Schwartz Principles of Surgery. 8ª edição. McGraw-Hill Companies; 2008.
50 - Solorzano CC, Lew JI, Wilhelm SM, et al. Outcomes of pheochromocytoma management in the laparoscopic era. Ann Surg Oncol 2007;14:3004-10.
51 - Toniato A, Boschin IM, Opocher G, Guolo A, Pelizzo M, Mantero F. Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment? Surgery 2007;141:723-7.
52 - Edwin B, Kazaryan AM, Mala T, Pfeffer PF, Tønnessen TI, Fosse E. Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. BMC Surg 2001;1:1-5.
53 - Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. World J Surg 2000; 24:574-8.
54 - Toniato A, Boschin I, Bernante P, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: Is it really more difficult? Surg Endosc 2007;21:1323-6.
55 - Naya Y, Ichikawa T, Suzuki H, et al. Efficacy and safety of laparoscopic surgery for pheochromocytoma. Int J Urol 2005;12:128-33.
56 - Kalady MF, McKinlay R, Olson Jr. JA, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: A comparison to aldosteronoma and incidentaloma. Surg Endosc 2004; 18:621-5.
57 - Cherki S, Causeret S, Lifante JC, et al. Current management of pheochromocytoma: About 50 cases. Ann Chir 2003;128:232-6.
58 - Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients. World J Surg 2006;30:899-908.
59 - Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, Quasebarth MA, DeBenedetti M, Moley JF. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. Ann Surg 2002;235:713-21.
60 - Fernandez-Cruz L, Saenz A, Kuriansky J, Astudillo E, Cardona V. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Acta Chir Austriaca 1999;31:203-6.
61 - Kim HH, Kim GH, Sung GT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: Comparison with conventional open adrenalectomy. J Endourol 2004;18:251-5.
62 - Sprung J, O'Hara Jr JF, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. Urology 2000; 55:339-43.
63 - Bentrem DJ et al. Contemporary surgical management of pheochromocytoma. Am J Surg 2002;184:621-4.
64 - Kercher KW et al. Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. Ann Surg 2005;241:919-26.
65 - Alves Pereira C, Henriques J. Cirurgia: Patologia e Clínica. 2ª edição. McGraw Hill; 2006.
66 - Duclos JM. Chirurgie de la glande surrénale. Encycl Méd. Chir, Techniques chirurgicales – Urologie 2003;41-496. Elsevier Paris.
67 - Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editores. Campbell's Urology, vol 4. 8ª edição. Saunders Editors; 2006.
68 - Asari R et al. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2. Arch Surg 2006;141: 1199-205.
69 - Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. J Am Coll Surg 2004; 198:525-34.
70 - De Graaf JS, Dullaart RPF, Zwierstra RP. Complications after bilateral adrenalectomy for phaeochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 - A plea to conserve adrenal function. Eur J Surg 1999;165:843-6.
71 - Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox K, editores. Sabiston Textbook of Surgery. 17ª edição. Elsevier Saunders; 2004.
72 - Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2608-10.
73 - Kazaryan AM, Kuznetsov NS, Shulutko AM, Beltsevich DG, Edwin B. Evaluation of endoscopic and traditional open approaches to pheochromocytoma. Surg Endosc 2004;18:937-41.
74 - Rocha MF, Faramarzi-Roques R, Tauzin-Fin P, Vallee V, Leitao De Vasconcelos PR, Ballanger P. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma. Eur Urol 2004; 45:226-32.
75 - Gonzalez R et al. Laparoscopic approach reduces likelihood of perioperative complications in patients undergoing adrenalectomy. Am Surg 2004;70:668-74.
76 - Jaroszewski DE et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 2003;78:1501-4.
77 - Brouwers FM, Lenders JWM, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. Rev Endocr Metab Disord 2003;4:121-8.
78 - Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002;16:359-69.
79 - Kudva YC, Sawka AM, Young Jr. WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The mayo clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4533-9.
80 - Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editores. Robbins Basic Pathology. 7ª edição. Saunders; 2003.
81 - Thompson LDR. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol 2002; 26:551-66.

82 - Goldstein RE, O'Neil JA Jr, Halcomb GW 3rd, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg 1999;229.755-64.
83 - Van Heerden JA, Steps SG, Hamberger B. Pheochromocytoma: Current status and changing trends. Surgery 1982;91:367-373.
84 - Edstrom Elder E, Hjelm Skog AL, Hoog A, Hamberger B. The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. Eur J Surg Oncol 2003;29:278-83.
85 - Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. Trends Endocrinol Metab 2001;12:469-75.
86 - Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HPH. Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment. J Hypertens 2006;24:2331-9.
87 - Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, Oden A, Jansson S. Mortality associated with pheochromocytoma in a large swedish cohort. Eur J Surg Oncol 2004;30:556-9.
88 - Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. Hypertension 1997;29:1133-9.
89 - Noshiro T, Shimizu K, Watanabe T, et al. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. Am J Hypertens 2000;13(1 II suppl.):35-43.

Correspondência:
Drª. Liane Costa
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: liane@med.up.pt