

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2024

1. AUTORES

- Ludimila Bezerra de Vasconcelos
- Mayara Teixeira Alexandrino Sales
- Milena Silva Sousa
- Luciana Felipe Férrer Aragão
- Ana Paula Dias Rangel Montenegro
- Annelise Barreto de Carvalho

2. SIGLAS E CONCEITOS

2.1. SIGLAS

Adr - Adrenalina
 BUN - Nitrogênio da uréia no sangue
 BVS - Doença de von Hippel-Lindau
 CFU - Catecolaminas fracionadas em urina de 24 horas
 CgA - Cromogramina A sérica
 CP - Catecolaminas Plasmáticas
 FEO - Feocromocitoma
 HAS - Hipertensão arterial sistêmica
 HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência
 iMAO - Inibidores da monoamina oxidase
 LSN - limite superior da normalidade
 MIBG - metaiodo-benzilguanidina
 MLP - Metanefrinas Livres Plasmáticas
 MU - Metanefrinas urinárias de 24 horas;
 NA - Noradrenalina
 PA - Pressão Arterial
 PGL - Paraganglioma
 RM - Ressonância Magnética
 TC - Tomografia Computadorizada
 TDAH - Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
 VMA - Ácido vanilmandélico

2.2. CONCEITOS

- **Feocromocitomas (FEO)** → tumores de células cromafins da medula adrenal que produzem, armazenam, metabolizam e secretam catecolaminas.
- **Paragangliomas (PGL)** → tumores semelhantes, mas de origem extra-adrenal. Surgem de paragânglios do sistema nervoso autônomo fora da medula adrenal.
- Ambos são tumores produtores de catecolaminas, assim como o neuroblastoma. Esse tem origem de células neuroblásticas embrionárias imaturas

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2024

EPIDEMIOLOGIA:

- Prevalência estimada: 0,1-0,2% da população hipertensa;
- 0,3 casos por milhão por ano na população em geral;
- Crianças + HAS → incidência de FEO/PGL confirmado cirurgicamente de 0,8-1,7%;
- Prevalência em estudos de necropsias: 250 a 1.300 casos por 1 milhão - 75% dos diagnosticados em necropsia;
- Apresentam lento crescimento, apresentando clínica quando tumor é maior que 1,5 cm;
- Raros em crianças - Quando presentes, ocorrem entre 6-14 anos - média 11 anos.
- Tumores secretores de catecolaminas:
 - FEO = 80%
 - PGL = 20%
- Crianças + FEO/PGL são mais propensos a serem familiares, multicêntricos ou malignos.
- O diagnóstico pode ser feito incidentalmente em indivíduos assintomáticos, estando os indivíduos por vezes normotensos.
- Diagnóstico mais precoce pode ser feito em descendentes ou irmãos com mutação genéticas já detectadas, sendo muitas vezes assintomáticos e normotensos.
 - Podem ser:
 - ✓ Familiares.
 - Isolado.
 - Parte de distúrbios genéticos.
 - ✓ Esporádicos (80%).
 - Causa → obscura.
- Localização:
 - Adrenal solitário (50%).
 - Extra-adrenal (25%).
 - Adrenal bilateral (24%).
- PGL:
 - Abdome → 85%.
 - Ao longo de toda a cadeia para-ganglionar simpática:
 - Áreas para-aórticas superior e inferior (75%).
 - Bexiga (10%).
 - Tórax (10%).
 - Cabeça, pescoço e da pelve (5%).
- Tamanho é variável:
 - FEO → em média de 100 g e 4,5 cm de diâmetro.
 - PGL → em média < 5 cm.
 - Diâmetro ≥ 6 cm têm maior probabilidade de serem malignos.
- Malignidade:
 - Maioria dos FEO e PGL abdominais → benignos.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão: 17/06/2024
		Versão: 2	

- 10% dos FEO e 15-35% dos PGL → malignos.
- Se mutações no gene da succinato desidrogenase B (SDHB) → Essa porcentagem pode ser maior!
- Crianças e adolescentes estão em risco de doença maligna maior que adultos.
 - Histologicamente, não se pode diferenciar FEO malignos de benignos.
 - Presença de um foco metastático em tecido normalmente desprovido de células cromafins → única prova irrefutável de malignidade.
 - Marcadores histológicos, imuno-histoquímicos e moleculares podem ser utilizados.
- Locais de metástases são:
 - Esqueleto (40-50%).
 - Fígado (35-50%).
 - Linfonodos regionais (30-40%).
 - Pulmão (25-30%).
 - Sistema nervoso central (10%).
 - Pleura (10%).
 - Rins (5%).
 - Pâncreas (2%).
 - Omento (2%).
- Regra dos 10%:
 - 10% são malignos (até 36%, se incluídos os paragangliomas).
 - 10% são bilaterais.
 - 10% são extra-adrenais.
 - 10% são extra-abdominais.
 - 10% ocorrem em crianças.
 - 10% cursam sem hipertensão.
 - 10% recidivam após a retirada cirúrgica.
 - 10% se apresentam como incidentalomas adrenais.
- Genética:
 - Herança autossômica dominante.
 - 1/3 de todos os pacientes têm uma mutação germinativa.
 - Mutações no SDHB → doença metastática em >ou = 40%.
 - Possibilidade de diagnóstico e tratamento precoces em familiares.
 - Os FEO de origem genética correspondem a 24% dos casos.
- NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIFbeta, SDH%/ SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX e HIF2alfa.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.006
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA		Emissão: 17/06/2024
			Versão: 2
			Próxima revisão: 17/06/2024

Substâncias produzidas pelo FEO:

Tabela 1 - Substâncias Produzidas pelo Feocromocitoma

Pequenos tumores intra-adrenais	Predominantemente adrenalina
Tumores maiores	Produzem mais noradrenalina
Maioria dos PGL	Apenas noradrenalina * Podem captar a metaiodo-benzilguanidina (MIBG) ou secretar cromogranina A (CgA)
Tumores malignos	Preferencialmente dopamina

Os FEO podem secretar uma grande variedade de peptídeos. Alguns sem efeito biológico e outros peptídeos ativos que levam a manifestações atípicas.

Fatores que podem iniciar a liberação de catecolaminas na circulação:

- ✓ Secreção espontânea;
- ✓ Exercícios;
- ✓ O ato de curvar-se para a frente;
- ✓ Pressão sobre o abdome;
- ✓ Palpação do tumor;
- ✓ Micção (se tumor na bexiga), defecação;
- ✓ Esforço físico;
- ✓ O ato de fumar;
- ✓ Fármacos (betabloqueadores; agentes anestésicos; contrastes radiológicos; metoclopramida; glucagon; antidepressivos tricíclicos; fenotiazinas; histamina; tiramina; guanetidina; naloxona; droperidol; ACTH; fármacos citotóxicos; saralasin; glicocorticoides).

3. OBJETIVOS

- ✓ Produção de protocolo para diagnóstico e manejo clínico, laboratorial e de imagem de pacientes com diagnóstico de Feocromocitoma.

4. JUSTIFICATIVAS

- Doença potencialmente letal;
- Diagnóstico precoce e tratamento precoce na criança e seus familiares.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Critérios de Inclusão: pacientes com diagnóstico de Feocromocitoma.
- Critérios de Exclusão: pacientes sem diagnóstico de Feocromocitoma.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão: 17/06/2024
		Versão: 2	

6. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

- Clínica muito variável - Causados pela hipersecreção de noradrenalina, epinefrina e dopamina do tumor.
- Tríade clássica:
 - Dor de cabeça episódica;
 - Sudorese;
 - Taquicardia.
- Geralmente acompanhadas de hipertensão (60 a 90%).
 - Paroxístico (+ comum) ou persistente (60%) ou grave e/ou refratária aos anti-hipertensivos.
 - Súbita ↑ da pressão arterial pode ocorrer durante procedimentos.
 - Tumores secretores de NA → HAS mantida.
 - Tumores secretores de ↑NA + Adr → HAS episódica.
 - Tumores secretores apenas de Adr → Hipotensão → choque cardiogênico.
 - 10-13% → normotensos.
- 10% são assintomáticos:
 - Doença familiar.
 - Tumores císticos grandes (> 50 g).
- As catecolaminas produzidas são metabolizadas dentro do tumor.
- Sudorese episódica, taquicardia ou palpitações (50 a 60%).
- Cefaleia (50 a 80%).
- Dor ou distensão abdominal ou dor nas costas (30%).
- Outros sintomas nas crianças:
 - Ataques de pânico ou outros distúrbios psiquiátricos (TDAH).
 - Hipotensão ortostática (↓ volume plasmático).
 - Palidez.
 - Constipação.
 - Visão turva.
 - Papiledema + hemorragias + exsudatos + constrição arterial (avaliação Oftalmológica).
 - Perda de peso (apetite preservado).
 - Poliúria + Polidipsia (↓ insulina - ↑ glicemia e intolerância à glicose).
 - Hematúria.
 - Cardiomiopatia dilatada.
 - Edema e eritema de mãos são bem característicos de crianças.
 - Raramente, mosqueamento da pele.
 - Achado mais característico: paroxismos (“crises” ou “ataques”).
 - Causado pela liberação de catecolaminas pelo tumor → estimulação dos receptores adrenérgicos.
 - Muitas vezes, estão ausentes nas crianças.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2024

OBSERVAÇÃO:

- Criança + HAS + sintomatologia do TDAH → descartar FEO/PGL antes do tratamento com medicamentos estimulantes pois podem exacerbar as crises hipertensivas.
- Criança + FEO + NEM2 → 50% é assintomática e ½ tem HAS.
- NEM2B caracterizado por cancer medular de tireoide e lesões extraendócrinas típicas, apresenta risco de 50% de desenvolver feocromocitoma. A idade média de diagnóstico do NEM2B foi 10,6 anos; enquanto a de FEO foi 15, 2 anos (variando de 10 a 25 anos)
- Criança + FEO + Doença de von Hippel-Lindau(BVS) → 35% são assintomáticos, têm PA normal e testes normais de catecolaminas

7. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

Quem rastrear?

- Manifestações clínicas típicas da doença
- História familiar de FEO ou carcinoma medular da tireoide
- Jovens com HAS
- HAS de difícil controle
- HAS desencadeada por trabalho de parto, indução anestésica etc
- Paciente com um incidentaloma adrenal - evidência radiológica de massa adrenal

Exames Gerais

- Resultados normais de exames laboratoriais de rotina
 - Hemograma, eletrólitos, nitrogênio da uréia no sangue (BUN), Creatinina
 - Sumário de urina ou com proteinúria pela HAS
 - VHS e PCR podem estar elevados
 - 40% dos adultos → hiperglicemia
- Ação contra-reguladora das catecolaminas
- Crianças → hiperglicemia é menos comum

Teste Cardíaco

- Anormalidades nos testes cardíacos são comuns em pacientes adultos sintomáticos com FEO ou PGL:
 - ECG - Adultos
 - Normal (53%)
 - Hipertrofia de VE (33%)
 - Taquicardia sinusal (8,3%)
 - Padrão isquêmico (3%)
 - Taquicardia supraventricular (3%)

Ecocardiograma

- Indicação: sintomáticos
- Normal em assintomáticos (62,1%)
- Hipertrofia concêntrica do VE com função sistólica normal do VE (27,6%)

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.006
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA		Emissão: 17/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão: 17/06/2024	

- Disfunção sistólica do VE (10,3%)

Exames Específicos

Deve-se levar em consideração que crianças tem dificuldade em seguir as recomendações pre-analíticas

- Demonstram ↑ catecolaminas (plasma ou urina) ou de seus produtos de degradação (urina).
- 2 testes \geq 2 ocasiões diferentes.
- Laboratórios de referência:
 - 1) Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).
 - 2) Espectrometria de massa em tandem.
- Tipos de Testes:
 - Testes plasmáticos:
 - Metanefrinas (preferencialmente) e catecolaminas livres. Tem precisão superior às medições urinárias
 - Testes urinários:
 - Catecolaminas livres e seus dois principais metabólitos: as metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) e o ácido vanilmandélico (VMA).

OBS: Creatinina urinária deve ser medida na amostra para verificar uma coleta adequada.

- Acurácia dos exames laboratoriais para diagnóstico varia:
 - Tipo de ensaio.
 - Pontos de corte utilizados.
 - Padrão secretor dos tumores.
- Tumor < 50 g \rightarrow taxa de turnover rápida \rightarrow liberam catecolaminas não metabolizadas na circulação \rightarrow ↓ concentração de seus metabólitos na urina.
- Tumores pequenos \rightarrow ↑ sintomas \rightarrow Dx melhor pela medida das catecolaminas plasmáticas.
- Tumor > 50 g \rightarrow lenta taxa de turnover \rightarrow liberam catecolaminas metabolizadas.
- Tumores grandes \rightarrow ↓ sintomas \rightarrow ↓ concentração de catecolaminas circulantes livres e ↑ metabólitos urinários.
- Metanefrinas Urinárias
 - Valores de metanefrinas totais:
 - > 1.300 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ => indicativos de FEO.
 - > 1.800 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ => altamente sugestivos.
 - VR: 90 a 690 em homens e 95 a 475 em mulheres.
 - Resultados falso-positivos são pouco comuns:
 - Associados ao uso de clorpromazina, inibidores da monoamina oxidase (iMAO), buspirona, simpaticomiméticos, antidepressivos tricíclicos, levodopa ou betabloqueadores (Descontinuados 7 dias antes da coleta do exame).
 - Associados à interrupção abrupta de substâncias como álcool, benzodiazepínicos e clonidina.
- Ácido Vanilmandélico:

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.006
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA		Emissão: 17/06/2024
			Versão: 2
			Próxima revisão: 17/06/2024

- Simples e barato.
- Pouco confiável - ↑ frequência de falso-negativos (sensibilidade 64-81% especificidade 88-96%).
- Uso não recomendado.
- Catecolaminas Livres Urinárias (noradrenalina, adrenalina e dopamina)
 - Sensibilidade de 84-93% e especificidade de 88-99,5%.
 - ↑ NA e/ou Adr urinárias ocorre com bastante frequência.
 - Dopamina é pouco sensível (até 93% de falso-negativos) e especificidade de 99-100%.
- FEO + dopamina e/ou seu metabólito (ácido homovanílico) normais → tumor benigno.
 - Falso-positivos: compostos altamente fluorescentes (tetraciclina, quinidina), levodopa, metildopa, etanol e alimentos ou fármacos contendo catecolaminas.
- Catecolaminas Plasmáticas (CP)
 - Valores normais → descartam diagnóstico de FEO em hipertensos.
 - Podem estar normais em casos de FEO + HAS esporádica ou secreção hormonal episódica.
 - Falso-positivos são comuns - condições e substâncias que estimulam a elevação das CP.
 - ↓ CP: fármacos (clonidina, reserpina e alfametil-paratiroxina), neuropatia autonômica ou deficiência congênita da atividade da dopamina-β-hidroxilase.
 - Reservar exame para pacientes com forte suspeita clínica e exames urinários normais ou pouco alterados.
 - Paciente deve estar em jejum antes da coleta e que permaneça em repouso por 15-30 minutos.
 - Níveis de CP > 2.000 pg/mL ou 2 ng/dL (NA + Adr) → confirmam o diagnóstico de FEO.
 - Níveis < 500 pg/mL ou 0.5 ng/dL → excluem FEO.
- Metanefrinas Livres Plasmáticas (MLP)
 - Método de rastreamento ideal para o diagnóstico bioquímico do FEO.
 - Maior sensibilidade em comparação com os outros exames
 - Elevado valor preditivo negativo das MLP (até 100%) - resultado normal → exclui FEO.
 - Sensibilidade de 96-100% e especificidade de 82-97%.
 - Falso-positivos: idosos, uso de paracetamol, anti-depressivos tricíclicos e fenoxibenzamina.
 - Noite de jejum e após repouso de pelo menos 15 minutos na posição supina.
 - MLP não disponíveis → de início medir as MU.
- Cromogranina A sérica
 - Proteína da matriz solúvel dos grânulos cromafins das células e tumores neuroendócrinos - estocada e liberada com as catecolaminas pela medula adrenal e vesículas neuronais simpáticas durante a excitação.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão: 17/06/2024
		Versão: 2	

- Boa sensibilidade e baixa especificidade.
- Discreta disfunção renal → aumento significativo nos níveis da CgA.

Testes farmacológicos

- Realizar quando os exames anteriores não definirem diagnóstico.
- Testes provocativos:
 - Não são mais recomendados → risco de desenvolverem crise adrenérgica.
- Testes de supressão:
 - O teste mais utilizado é o da clonidina (0.3mg).
 - Indicado quando MLP basais estiverem discretamente elevadas (1-2 ng / dL).
 - Suspender medicamentos simpaticolíticos, como betabloqueadores, pelo menos 48 h.
 - Se após 3 horas da clonidina houver uma queda menor que 40% das MLP em relação ao basal → teste foi positivo para FEO/PGL.

Exames para localizar o tumor

- USG renal ou abdominal:
 - ↓ sensibilidade.
 - Grandes tumores ocasionalmente são descobertos durante uma avaliação de rotina para HAS secundária.
 - Massa heterogênea com componente cístico associado e área sólida com vascularização ao estudo Doppler colorido.
 - Uso não recomendado.
- TC de abdome e pelve:
 - Sensibilidade 93-100% e ↓ especificidade (70%).
 - Massa arredondada ou oval > 3 cm, com margens bem definidas, textura heterogênea e áreas císticas - Calcificações em 10 a 15% dos casos.
 - 1/3 dos FEO → aspecto inespecífico.
 - Suspeitar → massa adrenal + componente cístico (necrose central ou hemorragia).
 - Se nenhuma massa abdominal for visualizada → TC pode ser estendida (tórax e pescoço) + cintilografia com I¹²³-MIBG ou I¹³¹-MIBG.
 - Falso-positivos → incidentalomas.
- Ressonância Magnética de abdome e pelve:
 - ↑ sensibilidade (93 a 100%) para dç. adrenal.
 - Não utiliza contraste iodado - ↓risco de uma crise hipertensiva.
 - Hipersinal em T2 (comparação com fígado) → 75% dos FEO .
 - Lesões brilhantes (sinal da “lâmpada acesa”) → hemorragias ou hematomas, adenomas, carcinomas e lesões metastáticas.
 - Considerar → RM de corpo inteiro para avaliar os PGL.
 - Detecção dos PGL → RM > TC.
 - Escolha em crianças, gestantes e indivíduos com alergia aos contrastes iodados.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão: 17/06/2024
		Versão: 2	

- Cintilografia com MIBG:
 - MIBG é um análogo da guanetidina com estrutura semelhante à noradrenalina e se acumula nas células cromafins.
 - A MIBG é marcada com I^{123} ou I^{131} .
 - Seguro e permite uma imagem de corpo inteiro.
 - Boa para detectar tumores extra-adrenais ou recorrentes, metástases e tumores pequenos (< 0,5 a 1 cm).
 - FEO aparentemente não funcionantes captam a MIBG.
 - Sempre solicitar nos casos com diagnóstico laboratorial de FEO, mas sem lesões detectadas por outros métodos de imagem, ou nos pacientes com incidentalomas adrenais e testes bioquímicos normais ou pouco alterados ou para TODOS!
 - Melhor sensibilidade do I^{123}/I^{131} -MIBG para tumores adrenais benignos, unilaterais e esporádicos.
- Cintilografia com ^{111}In pentetretotida (OctreoScan®):
 - Melhor para detectar FEO malignos e suas metástases.
- Tomografia com emissão de pósitrons (PET)
 - Indicação: exames de imagem antes citados não conseguissem visualizar o tumor.
 - PET com [F]fluoro-L-deidro-xifenilalanina (F-DOPA) é superior aos exames de imagem convencionais e à PET com [F]fluoro-dopamina (F-FDA) ou ([F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose, F-FDG).
 - F-FDG PET/CT é o exame de eleição em indivíduos com FEO/PGL metastáticos.
 - F-DOPA PET: sensibilidade de 84,6% e especificidade de 100% e uma precisão de 92% (FEO).
- Cateterismo venoso
 - Permite coletar amostras seletivas de sangue para dosagem das catecolaminas/ metanefrinas nas veias adrenais e em vários locais ao longo da veia cava inferior e superior.
 - Uso excepcional:
 - Clínica + laboratório altamente sugestivas de FEO/PGL + sem tumor à imagem.
 - Confirmar ou descartar a possibilidade de FEO bilateral em pacientes com imagens bilaterais à TC ou RM + status secretório incerto + cintilografia com MIBG negativa ou inconclusiva.

Testes Genéticos

- É imperativo que todas as crianças que apresentam esses distúrbios sejam submetidas a testes genéticos.

8. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

Inicialmente, estabilização clínica do paciente, seguida de retirada cirúrgica do tumor.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2024

8.1. Tratamento Clínico

- Controle clínico adequado da pressão arterial e dos sintomas cardiovasculares.
- Tratamento anti-hipertensivo para todos.
- Não há consenso no preparo de crianças.
- Se não há emergência → 30 dias.
- Preparo < 15 d. → instabilidade hemodinâmica e ↑ UTI (média 7 dias).
- Tu. maiores → mais complicações.
- Alfabloqueadores adrenérgicos
- Escolha: fenoxibenzamina (FBA).
- Alfabloqueador não específico de ação prolongada.
- Controle da PA + ↓ súbita liberação excessiva de catecolaminas durante a intervenção.
- Complicações peri-operatórias podem ocorrer.
- Alternativa: antagonistas seletivos do receptor α_1 -adrenérgico (prazosina, doxazosina e terazosina).
- Não causam taquicardia reflexa.
- Ação mais curta - rápido ajuste de dose.
- Causa menos hipotensão no pós-operatório imediato.

- Fenoxibenzamina - 0,25-1,0 mg/kg/dia ou 10 mg 1x/dia - com ↑ da dose a cada poucos dias até controle de sintomas e PA
 -Prazosina - 0,5 mg/dia (máx. 10 mg 2x/ dia)
 -Doxazosina - 1-16 mg/dia
 -Terazosina - 1-20 mg/dia

Betabloqueadores adrenérgicos

2-3 dias de bloqueio alfa-adrenérgico adequado → iniciar bloqueio beta-adrenérgico para controlar a taquicardia.

Não deve ser iniciado primeiro que os alfabloqueadores.

Bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos periféricos (vasodilatadores) + estimulação não-oposta do receptor alfa-adrenérgico → elevação adicional da PA.

Indicação: persistência ou surgimento de taquicardia ou arritmias na vigência de um bloqueio alfa-adrenérgico adequado.

Medicamentos: Propranolol, metoprolol e labetalol.

Alternativa: lidocaína ou amiodarona.

-Propranolol - 10 mg 3-4x/dia, e ↑ dose até controle da frequência cardíaca

Bloqueadores dos canais de cálcio

Mais bem tolerados, não provocam hipotensão excessiva ou hipotensão ortostática

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão: 17/06/2024
		Versão: 2	

Considerado em alguns centros a opção anti-hipertensiva de escolha HAS resistentes → prazosina ou similar + BCC
 Medicamentos: anlodipino, felodipino, isradipino, nifedipino etc
 Outros fármacos
 Podem ser necessários outros medicamentos para controle da PA:
 Inibidores da ECA (lisinopril, trandolapril etc.)
 Bloqueadores do receptor da angiotensina (telmisartana, candesartana etc.)
 Alisquireno (Rasilez®), um inibidor direto da renina
 Alfametilparatirosina
 Inibição da tirosina-hidroxilase → bloqueia a síntese de catecolaminas
 ↓ excreção de catecolaminas em 35 a 80%
 ↑ EC (sedação, transtornos psiquiátricos, sintomas extrapiramidais, urolitíase etc.) → reservar para HAS + tumores inoperáveis OU metástases OU pré-operatório + fármacos já mencionados não possibilitam um controle adequado da PA

-Alfametilparatirosina: 250 mg, 4x/dia, com ajustes a cada 3-4 dias (máx. 4 g/dia)

Tratamento da Crise Hipertensiva
 Nitroprussiato de sódio
 0,5 a 1 g/kg/min, em infusão contínua intravenosa
 Redução gradativa e controlada da PA
 Nifedipino
 Opção ao Nitroprussiato de sódio
 10 mg, sublingual
 Bloqueador não seletivo alfa1/alfa2
 Fentolamina (1 mg em bolus, seguido de infusão contínua)

8.2. Tratamento cirúrgico

Manuseio operatório
 Risco de HAS (liberação de catecolaminas) e hipotensão (após retirada do tumor).
 Expansão no pré-operatório imediato - SF0.9% ou plasma.
 No 2-3 dia do bloqueio alfa-adrenérgico - dieta com alto teor de sódio.
 Abordagem cirúrgica
 FEO: Laparoscópica > cirurgia aberta convencional.
 PGL: cirurgia aberta é mais realizada.
 FEO bilaterais pequenos: ressecção laparoscópica seletiva do tumor + poupar o córtex adrenal.
 Cuidados pós-operatórios
 Cirurgia → restauração da PA e catecolaminas para valores da normalidade em 1 sem.
 Níveis da PA em geral reduzem para cerca de 90 × 60 mmHg.
 Retorno tardio da hipertensão → Doenças recorrentes.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2024

Hipotensão persistente ou má perfusão periférica → hemorragia, aumento súbito na capacitância venosa, reposição volumétrica inadequada ou efeitos residuais do bloqueio alfa-adrenérgico pré-operatório → Tto.: expansão volumétrica.

HAS > 2 semanas → tecido tumoral residual ou metástases.

Hipoglicemia pode ocorrer dentro de várias horas após a cirurgia - secundária à hiperinsulinemia de rebote - transitória.

Infusão de solução glicosada a 5% nas primeiras 24 a 48 horas do pós-operatório.

8.3. Tratamento de Tumores Malignos

Curso clínico bastante variável

Morte precoce ↔ sobrevida de 20 anos ou mais

Sobrevida em 5 anos → em geral, < 50%

Metástases mais comuns: esqueleto, pulmões, fígado e linfonodos

Não há terapia universalmente efetiva

Maioria dos tratamentos é paliativa

Tratamento intervencionista

Tabela 2- Possíveis Tratamentos intervencionistas

Metástases de FEO ou PGL	Objetivo ↓ tumoral e ↓ HAS
Metástases restritas ao fígado e não ressecáveis	Transplante (considerar)
Dores ósseas	Radioterapia
Outros	Embolização seletiva transcaterter Quimioembolização Crioablação Ablação com radiofrequência

Tratamento Clínico

Tabela 3 - Possíveis Tratamentos Clínicos

Tratamento medicamentoso	Fenoxibenzamina ou prazosina + propranolol Falha: alfametilparatrosina
Tratamento com 131I-MIBG Atravessa a membrana celular - estocado nos grânulos citoplasmáticos, (VMAT 1 e 2)	Diversos protocolos terapêuticos - melhor se limitada e metástases de partes moles Deve haver captação do radioisótopo nas cintilografias diagnósticas com 123I/131I-MIBG

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão: 17/06/2024
		Versão: 2	

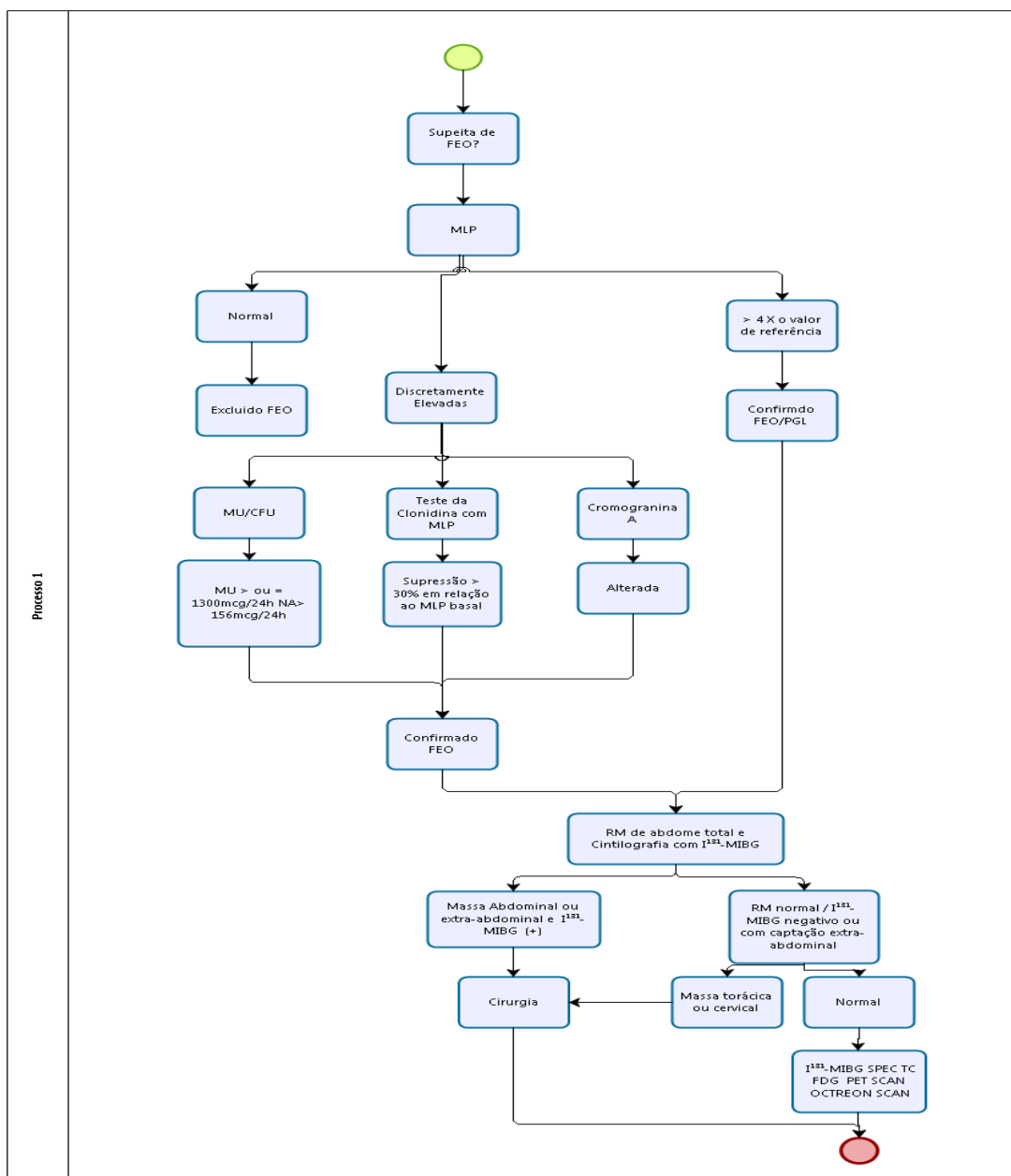
Tratamento com análogos somatostatínicos radioativos 111In-pentetreótida/111In-DOTA-octreótida, 90Y-DOTA-octreótida, 177 Lu-DOTA-octreótato, 111In e 90Y-DOTA-lanreótida	Expressão de recept. da somatostatina no tumor Radiofármacos similares aos análogos da somatostatina (octreótida e lanreótida) Deve ter elevada captação à cintilografia Octreótida não marcada é ruim
Combinações de radiofármacos	MIBG radiomarcado + análogo somatostatínico radiomarcado
Quimioterapia	Se: tumor inoperável e/ou doença residual extensa Ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD) → remissão parcial e melhora sintomática transitória (50%)
Terapias novas e emergentes	Temozolomida + talidomida → respostas BQ (40%) e radiológica (30%) Inibidores da proteína 17-alilamino (17-demetoxi-geldanamicina) Inibidores da mTOR (everolimo) Inibidores da tirosinoquinase com atividade anti-VEGF Fatores antiangiogênicos Terapia gênica

9. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

Paciente gravemente enfermo, com sinais de instabilidade hemodinâmica e no momento de realizar adrenalectomia.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.006
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA		Emissão: 17/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão: 17/06/2024	

10. FLUXOGRAMAS



11. MONITORAMENTO/INDICADORES

- Indicado para TODOS - risco de doenças malignas ou recorrentes.
- Dosar catecolaminas e/ou metabólitos urinários, 1x/ano pelo menos 5 anos pós cirurgia.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2024

- Vigilância com RM se:
 - FEO ou PGL não funcionantes (não possuem um marcador tumoral).
 - Alto risco de desenvolver PGL não funcionantes (portadores de variantes patogênicos SDHx ou VHL; exceto se MEN2 ou NF1).
 - Pacientes com qualquer variante patogênica do SDHx → RM periódica do abdômen, pelve, base do crânio e pescoço (a cada dois a três anos).

12. REFERÊNCIAS

1. Eisenhofer G, Peitzsch M, Bechmann N, Huebner Biochemical Diagnosis of Catecholamine-Producing Tumors of Childhood: Neuroblastoma, Pheochromocytoma and Paraganglioma. A.Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 26;13:901760. doi: 10.3389/fendo.2022.901760. eCollection 2022.
2. LIMA JÚNIOR, José Viana et al. Feocromocitoma e Paraganglioma: diagnóstico e tratamento. In: VILAR, Lúcio (ed.). Endocrinologia Clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Cap. 39. p. 414-434.
3. Makri A, Akshintala S, Derse-Anthony C, Del Rivero J, Widemann B, Stratakis CA, Glod J, Lodish M. Pheochromocytoma in Children and Adolescents With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jan 1;104(1):7-12. doi: 10.1210/jc.2018-00705.
4. Young WF. (2020). Pheochromocytoma and paraganglioma in children. In A. Hoppin(Ed.), UpToDate. Acesso 14 de junho de 2020 por "https://www.uptodate.com/contents/pheochromocytoma-and-paraganglioma-in-children?csi=31721950-653b-4c2f-9bd4-bdd0f57ab38d&source=contentShare".
5. VUGUIN, Patricia Myriam. Pediatric Pheochromocytoma. 2019. Disponível em: https://emedicine.medscape.com/article/988683-overview. Acesso em: 15 jun. 2020 (MEDSCAPE)

13. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO
1	29/10/2020	
2	17/06/2024	Antigo POP.PED.007

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.006	
Título do Documento	FEOCROMOCITOMA EM PEDIATRIA	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2024

ELABORAÇÃO	
Ludimila Bezerra de Vasconcelos Mayara Teixeira Alexandrino Sales Milena Silva Sousa Luciana Felipe Férrer Aragão Annelise Barreto de Carvalho Ana Paula Dias Rangel Montenegro	
VALIDAÇÃO	
Maria de Fátima Bastos Nóbrega de Almeida Enfermeiro/Unidade de Gestão da Qualidade	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.
APROVAÇÃO	
Daniel Willian Lustosa de Sousa Chefe da Unidade da Criança e Adolescente do HUWC	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.
Geísa Maria Evangelista Leal Chefe da Divisão de Gestão do Cuidado do HUWC	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. 2023, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados www.ebserh.gov.br