

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

Gabriel Evandro Zamboni

**Feocromocitomas e Paragangliomas: Revisão Atualizada sobre o
Diagnóstico e Manejo Terapêutico**

Passo Fundo

2025

Gabriel Evandro Zamboni

**Feocromocitomas e Paragangliomas: Revisão Atualizada sobre o
Diagnóstico e Manejo Terapêutico**

Monografia apresentada à Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *Campus* Passo Fundo, RS, como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência em Clínica Médica, sob a orientação da Professora Renata Rosso.

Passo Fundo

2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de tudo, à minha família, por ser o meu alicerce em todas as etapas desta jornada. Àqueles que estiveram ao meu lado com palavras de incentivo e compreensão, nos momentos de cansaço e incerteza. Cada gesto de apoio, cada demonstração de confiança e cada sacrifício feito por mim tornaram possível a realização deste trabalho.

À minha orientadora, Professora Renata Rosso, registro minha profunda gratidão pela paciência, dedicação e disponibilidade durante todo o processo. Suas orientações foram essenciais não apenas para o desenvolvimento deste estudo, mas também para meu crescimento pessoal e profissional.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este projeto se concretizasse, familiares, amigos e colegas de jornada, deixo aqui meu sincero agradecimento e reconhecimento. Este trabalho é resultado do esforço conjunto e do apoio de cada um de vocês.

RESUMO

Os feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) são tumores neuroendócrinos raros, originados de células cromafins, com potencial maligno e risco elevado de complicações cardiovasculares. Nas últimas décadas, a compreensão dessas neoplasias evoluiu substancialmente, impulsionada pelos avanços genéticos e imagiológicos. Este estudo tem como objetivo revisar e analisar criticamente as atualizações recentes no diagnóstico e no tratamento dos PPGL, enfatizando as inovações genéticas, bioquímicas e terapêuticas que impactam a prática clínica contemporânea. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em publicações indexadas nas bases PubMed, Scielo e ScienceDirect, abrangendo os últimos cinco anos. Foram priorizados artigos originais, revisões sistemáticas e diretrizes de sociedades médicas internacionais. Observou-se uma mudança significativa no manejo dos PPGL, com a incorporação do sequenciamento genético e do uso de exames funcionais, como o PET/CT com gálio-68, que ampliaram a acurácia diagnóstica e permitiram condutas mais individualizadas. No campo terapêutico, destaca-se a integração de estratégias multimodais, associando cirurgia, preparo pré-operatório e terapias radionuclídicas ou alvo-moleculares. Apesar dos avanços, persistem desafios relacionados à padronização de protocolos, acesso desigual a tecnologias e carência de estudos multicêntricos em países de média renda. Conclui-se que o manejo dos PPGL requer abordagem multidisciplinar e políticas públicas que garantam acesso equitativo a diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Feocromocitoma. Paraganglioma. Diagnóstico por imagem. Genética. Tumores neuroendócrinos.

ABSTRACT

Pheochromocytomas and paragangliomas (PPGL) are rare neuroendocrine tumors originating from chromaffin cells, with malignant potential and a high risk of cardiovascular complications. Over the past decades, the understanding of these neoplasms has advanced substantially, driven by progress in genetic and imaging techniques. This study aims to review and critically analyze recent updates in the diagnosis and treatment of PPGL, emphasizing genetic, biochemical, and therapeutic innovations that have transformed current clinical practice. It is a narrative literature review based on publications indexed in PubMed, Scielo, and ScienceDirect databases, covering the last five years. Original articles, systematic reviews, and guidelines from international medical societies were prioritized. A significant change in PPGL management was observed, with the incorporation of genetic sequencing and functional imaging methods such as gallium-68 PET/CT, which improved diagnostic accuracy and allowed for more individualized approaches. In the therapeutic field, the integration of multimodal strategies combining surgery, preoperative preparation, and radionuclide or targeted therapies has been highlighted. Despite these advances, challenges remain regarding protocol standardization, unequal access to advanced technologies, and the lack of multicenter studies in middle-income countries. It is concluded that the management of PPGL requires a multidisciplinary approach and public health policies that ensure equitable access to diagnostic and therapeutic resources.

Keywords: Pheochromocytoma. Paraganglioma. Diagnostic Imaging. Genetics. Neuroendocrine Tumors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CVD – Ciclofosfamida, Vincristina e Dacarbazina

DOTATATE – Peptídeo análogo de somatostatina para imagem/terapia

DOTATOC – Peptídeo análogo de somatostatina para imagem

ESE – *European Society of Endocrinology* (Sociedade Europeia de Endocrinologia)

FDG – Fluordesoxiglicose (*Fluorodeoxyglucose*)

FDOPA – Fluoro-L-dihidroxifenilalanina (*Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine*)

HIF – Fator Induzível por Hipóxia (*Hypoxia-Inducible Factor*)

HRAS – Proto-oncogene HRAS

MEN2 – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (*Multiple Endocrine Neoplasia type 2*)

MIBG – Metaiodobenzilguanidina (*Metaiodobenzylguanidine*)

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NF1 – Neurofibromatose tipo 1 (*Neurofibromatosis type 1*)

NGS – Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing*)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PET/CT (ou PET-CT) – Tomografia por Emissão de Pósitrons associada à Tomografia Computadorizada (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*)

PPGL / PPGLs – Feocromocitomas e Paragangliomas (*Pheochromocytomas and Paragangliomas*)

RET – Proto-oncogene RET

RM – Ressonância Magnética

SDH – Succinato Desidrogenase (*Succinate Dehydrogenase*)

SDHA – Subunidade A da SDH

SDHAF2 – Fator de montagem 2 da SDH

SDHB – Subunidade B da SDH

SDHC – Subunidade C da SDH

SDHD – Subunidade D da SDH

SUS - Sistema Único de Saúde

TC – Tomografia Computadorizada

TMEM127 – Gene TMEM127

VHL – *Von Hippel-Lindau*

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

LISTA DE SÍMBOLOS

¹³¹I-MIBG – Iodo-131 metaiodobenzilguanidina (*Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine*)

¹⁷⁷Lu-DOTATATE – Lutécio-177 DOTATATE (*Lutetium-177 DOTATATE*)

⁶⁸Ga – Gálio-68 (*Gallium-68*)

PI3K/AKT/mTOR – Via de sinalização PI3K/AKT/mTOR

RAS/RAF/MEK/ERK – Cascata de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK

SDHx – Genes do complexo SDH (*SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD*)

TMEM127 – Gene TMEM127

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 DA JUSTIFICATIVA	10
3 OBJETIVO GERAL	11
3.1 Objetivos Específicos	11
4 DA METODOLOGIA	12
5 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
5.1 Panorama e Epidemiologia	14
5.2 Aspectos Genéticos e Fisiopatológicos.....	16
5.2.1 Aspectos Genéticos	16
5.2.2 Aspectos Fisiopatológicos	17
5.3 Diagnóstico Bioquímico	18
5.4 Métodos de Imagem Anatômica e Funcional	18
5.4.1 Métodos de Imagem Anatômica	19
5.4.2 Métodos de Imagem Funcional.....	19
5.4.3 Integração Diagnóstica.....	20
5.5 Estratégias Terapêuticas e Tratamentos.....	21
5.5.1 Preparo Pré-Operatório	21
5.5.2 Tratamento Cirúrgico.....	22
5.5.3 Tratamentos Sistêmicos e Terapias Radionuclídicas.....	22
5.5.4 Seguimento e Vigilância	23
6 DISCUSSÃO	23
7 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1 INTRODUÇÃO

Os feocromocitomas e os paragangliomas (PPGLs) constituem um grupo raro de tumores neuroendócrinos originados das células cromafins da medula adrenal e dos paraganglios simpáticos e parassimpáticos. Apesar de apresentarem incidência global estimada entre 0,2 e 0,6 casos por 100.000 habitantes ao ano, o impacto clínico desses tumores é expressivo, sobretudo devido ao risco de crises hipertensivas, arritmias, eventos cerebrovasculares e morte súbita decorrentes da hipersecreção catecolaminérgica (Saavedra *et al.*, 2024). Nas últimas décadas, o conhecimento sobre sua biologia, epidemiologia e manejo expandiu-se de forma significativa, acompanhando os avanços da genética e da imagem funcional.

A quinta edição da Classificação de Tumores Endócrinos da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022) redefiniu o entendimento sobre o comportamento biológico dos PPGLs ao estabelecer que todas essas neoplasias possuem potencial maligno. Com isso, abandonou-se a distinção clássica entre tumores benignos e malignos, passando-se a adotar um modelo de estratificação baseado em características clínicas, bioquímicas, patológicas e moleculares (IARC, 2022). Essa mudança reforça a necessidade de vigilância prolongada mesmo após ressecção completa, dado o risco de recidiva tardia e de metástases que podem surgir anos após o tratamento inicial (Eisenhofer *et al.*, 2023).

Adicionalmente, a apresentação clínica dos PPGLs tem se modificado ao longo do tempo. Embora a tríade clássica — cefaleia, sudorese e palpitações — tenha sido tradicionalmente associada à doença, estudos recentes demonstram que tais sintomas estão ausentes na maioria dos casos. Com a ampliação do uso de métodos avançados de imagem, sobretudo tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e PET/CT, uma proporção crescente de tumores tem sido identificada incidentalmente, alterando o perfil diagnóstico contemporâneo. Gruber *et al.* (2019, p. 1386) reforçam esse cenário ao observarem que “PHEOs are primarily discovered due to incidental finding on cross-sectional imaging rather than PHEO-related symptoms”.

Do ponto de vista laboratorial, as metanefrinas plasmáticas e urinárias consolidaram-se como o padrão-ouro na triagem bioquímica, apresentando sensibilidade superior a 95% quando obtidas sob condições apropriadas de coleta (Eisenhofer; Pamporaki; Lenders, 2023). Após confirmação bioquímica, os métodos de imagem funcional, como PET/CT com gálio-68, têm desempenhado papel crescente na detecção de tumores pequenos, multifocais ou metastáticos. Em casos selecionados, a cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) permanece útil

para avaliação funcional e para definição de candidatos à terapia com ^{131}I -MIBG (Gabiache *et al.*, 2023).

O tratamento cirúrgico permanece como pilar terapêutico primário para doença localizada, sendo a ressecção completa a estratégia de maior impacto prognóstico (Gabiache *et al.*, 2023). Nos casos avançados, irresssecáveis ou metastáticos, as terapias sistêmicas - incluindo quimioterapia, terapias-alvo e radionuclídeos como ^{131}I -MIBG e ^{177}Lu -DOTATATE - têm ampliado as opções terapêuticas e melhorado o controle da doença (Prado-Wohlwend *et al.*, 2022). A compreensão crescente do microambiente tumoral, que frequentemente apresenta características imunológicas “frias”, tem impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas combinadas, capazes de modular a resposta imune e aperfeiçoar o tratamento em casos refratários (Uher *et al.*, 2024).

Outro marco no manejo contemporâneo dos PPGLs é o reconhecimento de sua forte base genética. Entre 30% e 40% dos casos estão associados a mutações germinativas em genes como SDHx, VHL, RET e NF1, o que confere implicações diretas no risco metastático, no aconselhamento familiar e na vigilância a longo prazo (Cascón; Robledo, 2024). A incorporação de técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) ampliou substancialmente a identificação de variantes somáticas e germinativas, consolidando a genética como componente essencial do diagnóstico e da estratificação de risco.

Diante desse novo cenário, caracterizado pela integração entre genética, bioquímica, imagem funcional e terapias multimodais, torna-se fundamental sistematizar as atualizações mais relevantes que orientam o diagnóstico e o manejo clínico dos PPGLs. Assim, a presente revisão tem como objetivo sintetizar os avanços recentes da literatura, oferecendo uma análise crítica que contribua para o aprimoramento da prática clínica e para a padronização de condutas assistenciais baseadas em evidências.

2 DA JUSTIFICATIVA

Apesar da baixa incidência, esses tumores figuram entre os mais desafiadores da endocrinologia clínica devido à gravidade de suas complicações e ao impacto sobre a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Esses tumores podem evoluir com crises adrenérgicas potencialmente fatais, além de apresentarem risco metastático documentado em todos os casos, independentemente de características histológicas (IARC, 2022). Tal cenário evidencia a necessidade de um manejo atualizado e padronizado, capaz de reduzir complicações e melhorar o prognóstico.

Do ponto de vista científico, a incorporação dos conhecimentos moleculares transformou a compreensão dos PPGLs. Mais de 25% desses tumores apresentam variantes germinativas de suscetibilidade, e 30–40% possuem mutações somáticas driver, conforme detalhado por Wachtel e Nathanson (2024). Esses achados evidenciam que a caracterização genética tornou-se elemento central na definição do risco, no prognóstico e na condução clínica, especialmente no contexto do rastreamento familiar e das decisões terapêuticas.

De modo geral, existe uma dimensão assistencial que deve ser considerada. Em muitos países, incluindo o Brasil, o acesso a exames funcionais de alta complexidade e a terapias inovadoras ainda é limitado, o que agrava desigualdades no cuidado. Por isso, a implementação de protocolos assistenciais deve considerar a realidade dos serviços de saúde para assegurar equidade no acesso às tecnologias diagnósticas e terapêuticas.

Dessa forma, a realização do presente estudo justifica-se pela necessidade de integrar os avanços recentes em genética, bioquímica, imagem e terapias sistêmicas, oferecendo uma análise crítica que auxilie na padronização das condutas clínicas. Ao reunir o conhecimento contemporâneo sobre os PPGLs, este trabalho visa contribuir para um manejo mais seguro, eficiente e alinhado às melhores evidências internacionais, respeitando as particularidades epidemiológicas e assistenciais do contexto brasileiro.

3 OBJETIVO GERAL

Revisar e analisar criticamente as atualizações recentes no diagnóstico e no tratamento dos feocromocitomas e paragangliomas, com ênfase nas inovações genéticas, bioquímicas, imagiológicas e terapêuticas que impactam a prática clínica contemporânea, contribuindo para a padronização de condutas baseadas em evidências e adaptadas à realidade assistencial brasileira.

3.1 Objetivos Específicos

Considerando a complexidade clínica, diagnóstica e terapêutica dessa patologia, torna-se essencial delimitar objetivos que orientem a presente revisão quanto à análise das evidências científicas disponíveis e às inovações que vêm sendo incorporadas à prática médica.

Assim, a partir do objetivo geral proposto, foram definidos objetivos específicos que buscam sistematizar os principais eixos temáticos abordados neste trabalho, favorecendo uma compreensão integrada e crítica sobre o tema, sendo eles:

- Descrever os principais aspectos epidemiológicos, genéticos e fisiopatológicos dessas lesões, contextualizando sua relevância clínica e diagnóstica;

- Analisar os avanços recentes nos métodos diagnósticos bioquímicos, destacando marcadores plasmáticos e urinários de maior acurácia e sua aplicabilidade na prática hospitalar;
- Revisar as inovações em métodos de imagem anatômica e funcional (ressonância magnética, PET-CT, cintilografias radionuclídicas) e seu papel na detecção e estadiamento dessas neoplasias;
- Explorar os progressos na caracterização molecular e genética, enfatizando mutações germinativas e somáticas mais relevantes e suas implicações prognósticas e terapêuticas;
- Comparar as principais estratégias terapêuticas atuais, incluindo manejo cirúrgico, farmacológico e terapias alvo, considerando recomendações de diretrizes internacionais e adaptações à realidade brasileira;
- Avaliar os desafios e lacunas existentes na padronização do diagnóstico e tratamento, propondo perspectivas de aprimoramento das condutas clínicas baseadas em evidências.

Dessa forma, os objetivos específicos norteiam a estrutura e o desenvolvimento desta revisão, permitindo a organização lógica dos conteúdos e a discussão crítica dos avanços mais relevantes, de modo a contribuir para a consolidação do conhecimento e o fortalecimento das práticas clínicas relacionadas aos tumores.

4 DA METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, elaborada a partir da análise crítica de publicações científicas recentes sobre o diagnóstico e o tratamento das neoplasias. Esse tipo de estudo tem como finalidade reunir, sintetizar e discutir o conhecimento disponível acerca do tema, sem seguir um protocolo sistemático, mas priorizando a amplitude e a integração das evidências relevantes para a prática clínica.

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de março e julho de 2025 nas principais bases de dados científicas: PubMed (National Library of Medicine), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus e Google Scholar. Foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por operadores booleanos (“AND”, “OR”), incluindo os termos:

feocromocitoma, paraganglioma, diagnóstico, tratamento, genética molecular, imagiologia funcional, terapêutica, guidelines e updates, entre outros relacionados.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas e consensos de sociedades médicas publicados nos últimos cinco anos (2017–2025), disponíveis em texto completo e com relevância direta para o tema proposto. Trabalhos anteriores a esse período foram considerados apenas quando se tratavam de referências clássicas fundamentais, amplamente reconhecidas pela literatura médica. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem rigor metodológico, resumos sem texto integral e artigos experimentais em animais.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas: leitura dos títulos e resumos, identificação da pertinência ao tema e leitura integral das publicações elegíveis. As informações foram extraídas e organizadas conforme os eixos temáticos definidos nos objetivos específicos — aspectos epidemiológicos e genéticos, métodos diagnósticos bioquímicos e de imagem, avanços moleculares e terapias atuais.

Os dados foram analisados de forma crítica e integrativa, destacando-se as principais contribuições, inovações e controvérsias presentes na literatura recente. O conteúdo foi sistematizado em abordagem narrativa, priorizando a clareza conceitual, a qualidade metodológica das fontes e a aplicabilidade prática das evidências ao contexto assistencial brasileiro.

Por se tratar de uma revisão de literatura, este estudo não envolveu coleta de dados com seres humanos, nem implicou riscos éticos, dispensando submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

5 REVISÃO DE LITERATURA

O presente capítulo apresenta uma análise abrangente sobre os PPGL, contemplando desde a definição e classificação atualizadas até os avanços diagnósticos e terapêuticos mais recentes. Inicialmente, aborda-se a nova categorização proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2022, que redefiniu o entendimento sobre o potencial maligno dessas neoplasias.

Em seguida, são discutidos aspectos epidemiológicos, genéticos e fisiopatológicos que explicam sua diversidade clínica, além das principais estratégias diagnósticas (laboratoriais e de imagem) que orientam o manejo atual. Por fim, são descritas as modalidades terapêuticas

contemporâneas, desde o preparo cirúrgico até os tratamentos sistêmicos e radionuclídicos, enfatizando o seguimento prolongado e a padronização de condutas assistenciais segundo diretrizes internacionais recentes.

5.1 Panorama e Epidemiologia

Os feocromocitomas e paragangliomas constituem um grupo heterogêneo de tumores neuroendócrinos raros, originados das células cromafins do sistema nervoso simpático e parassimpático. Apesar da baixa incidência, apresentam grande relevância clínica, em virtude do risco de crises catecolaminérgicas e de complicações cardiovasculares potencialmente fatais. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022) revisou a classificação dessas neoplasias e passou a considerar todos os feocromocitomas e paragangliomas como tumores com potencial metastático, visto que o comportamento biológico não pode ser determinado apenas por critérios histológicos. Assim, o termo “maligno” deve ser reservado exclusivamente aos casos com metástases comprovadas em locais desprovidos de células cromafins, o que representa uma importante mudança de paradigma no entendimento biológico e na conduta clínica dessas lesões.

Essa redefinição proposta pela OMS tem implicações diretas na prática clínica e no prognóstico, ao enfatizar a necessidade de vigilância contínua mesmo em tumores aparentemente indolentes. Nesse contexto, ela reforça a importância de compreender os padrões de distribuição e comportamento epidemiológico dessas neoplasias, que variam conforme idade, sexo, fatores genéticos e contexto populacional. A análise desses aspectos é essencial para identificar grupos de risco e otimizar estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce.

Segundo Gabiache *et al.* (2023), a incidência mundial dos feocromocitomas e paragangliomas (PPGLs) é estimada entre 0,2 e 0,8 casos por 100 mil habitantes ao ano, com distribuição semelhante entre os sexos e uma proporção aproximada de 80 % de feocromocitomas e 20 % de paragangliomas. Lenders *et al.* (2023) complementam que, embora sejam tumores raros, estudos populacionais apontam que entre 0,2% e 0,6% dos indivíduos hipertensos podem apresentar um PPGL como causa secundária de hipertensão arterial, reforçando a importância do rastreamento direcionado em pacientes com crises hipertensivas paroxísticas ou refratariedade ao tratamento habitual.

Nesse contexto, o diagnóstico costuma ocorrer entre a quarta e quinta décadas de vida, com discreto predomínio no sexo feminino. Taieb *et al.* (2019), Cascón e Robledo (2024) descrevem que as formas hereditárias podem manifestar-se em idades mais precoces, frequentemente associadas a mutações germinativas em genes relacionados à síndrome de von

Hippel–Lindau (VHL), neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2), neurofibromatose tipo 1 (NF1) e ao complexo succinato-desidrogenase (SDH). Estima-se que até 40% dos PPGL possuam origem hereditária, o que torna o aconselhamento genético uma etapa fundamental do manejo clínico. Estudos recentes evidenciam que entre 25% e 40% dos PPGLs apresentam variantes genéticas germinativas patogênicas, que desempenham papel relevante na patogênese e influenciam o comportamento biológico e o risco metastático dessas neoplasias (Lima Jr. *et al.*, 2023).

Já, nos últimos anos, observou-se um aumento progressivo no número de diagnósticos, atribuído parcialmente à melhoria dos métodos de imagem e à incorporação de testes genéticos em protocolos de rastreamento. Lenders *et al.* (2023) destacam que o uso de exames como PET-CT com ⁶⁸Ga-DOTATATE, ressonância magnética ponderada em T2 e dosagens plasmáticas de metanefrinas tem permitido detectar tumores de menor volume e apresentações subclínicas. Esse avanço tecnológico não apenas ampliou a sensibilidade diagnóstica, mas também possibilitou correlações mais precisas entre genótipo, fenótipo e risco de metástase, consolidando a abordagem personalizada como tendência no manejo dos PPGL.

Do ponto de vista epidemiológico, observa-se a existência de variações geográficas e étnicas relevantes. Taieb *et al.* (2019) relatam que mutações em genes do complexo SDHB apresentam maior prevalência em populações europeias, enquanto alterações em VHL são mais frequentemente observadas em países da Ásia e América Latina. Essas diferenças reforçam a importância de estratégias regionais de rastreamento e vigilância. De acordo com Lenders *et al.* (2023), séries contemporâneas demonstram que cerca de 10% a 15% dos casos são diagnosticados de forma incidental, em exames realizados por outros motivos clínicos, o que evidencia o papel crescente da radiologia de alta resolução na descoberta precoce dessas lesões.

Apesar dos avanços, esses tumores seguem potencialmente letais quando não reconhecidos precocemente. A fisiopatologia catecolaminérgica pode levar a picos hipertensivos, arritmias e eventos cerebrovasculares, configurando situações de urgência médica. Nessa perspectiva, além dos aspectos epidemiológicos, o entendimento dos mecanismos genéticos e fisiopatológicos tem se mostrado determinante para explicar a variabilidade clínica e o comportamento biológico dessas lesões. Assim, compreender seu perfil epidemiológico e genético é essencial para estabelecer estratégias de rastreamento em populações de risco, reduzir atrasos diagnósticos e aprimorar os desfechos clínicos a longo prazo.

5.2 Aspectos Genéticos e Fisiopatológicos

Os avanços genômicos da última década transformaram o entendimento sobre os PPGL. Tais avanços permitiram mapear essas mutações e compreender como elas influenciam o comportamento tumoral, a secreção hormonal e o risco de metástases. Segundo Taieb *et al.* (2019), essa nova perspectiva transformou o diagnóstico e o manejo clínico, permitindo uma medicina cada vez mais personalizada.

5.2.1 Aspectos Genéticos

Estima-se que até 40% dos PPGL tenham origem hereditária, um número incomumente alto entre os tumores humanos. Taïeb *et al.* (2019) e Cascón e Robledo (2024) explicam que essas mutações se distribuem em dois grandes grupos: a **via pseudohipóxica**, ligada ao metabolismo mitocondrial e à resposta à hipóxia, e a **via de sinalização quinásica**, associada ao crescimento e à proliferação celular. Cada uma dessas vias determina não apenas o comportamento molecular do tumor, mas também seu padrão clínico e bioquímico.

Na via pseudohipóxica, as mutações nos genes da succinato-desidrogenase (SDHx) levam à disfunção do complexo mitocondrial II e ao acúmulo de succinato, que inibe as enzimas prolil-hidroxilases (PHDs) responsáveis pela degradação do fator induzível por hipóxia (HIF-1 α). Conforme demonstrado por Atallah *et al.* (2022), essa inibição promove a estabilização do HIF-1 α , induzindo a expressão de genes angiogênicos, como o VEGF, e de vias de adaptação celular que aumentam a sobrevivência tumoral. De forma convergente, Yamaguchi *et al.* (2022) observaram que a excessiva indução do HIF decorrente das mutações em SDH está diretamente relacionada à tumorigênese de feocromocitomas e paragangliomas, caracterizando o fenômeno de pseudohipóxia que sustenta o crescimento tumoral.

Entre essas mutações, o gene SDHB merece destaque, pois está fortemente associado a comportamento clínico agressivo e maior risco metastático. Conforme demonstrado por Taïeb *et al.* (2024), pacientes portadores de variantes patogênicas germinativas em *SDHB* apresentam maior probabilidade de desenvolver doença metastática e necessitam de acompanhamento prolongado e rastreamento ativo para recorrência. Essa observação é corroborada por Cascón e Robledo (2024), que destacam o papel do *SDHB* como marcador genético determinante do comportamento maligno nos feocromocitomas e paragangliomas.

A segunda categoria, chamada via de sinalização quinásica, envolve mutações em genes como *RET*, *NF1*, *HRAS* e *TMEM127*. Essas alterações ativam de forma contínua as cascatas intracelulares **RAS/RAF/MEK/ERK** e **PI3K/AKT/mTOR**, que promovem crescimento e

proliferação celular. Lenders *et al.* (2023) relatam que esses tumores geralmente se localizam nas adrenais e produzem predominantemente adrenalina, apresentando curso clínico mais estável.

Nos últimos anos, técnicas de sequenciamento genético de nova geração (NGS) têm ampliado a identificação de mutações somáticas em casos antes considerados esporádicos. Cascón e Robledo (2024) relatam que mutações em genes epigenéticos, como ATRX e SETD2, estão associadas à instabilidade cromossômica e maior risco de comportamento agressivo nos PPGLs. Essas descobertas reforçam a importância de incluir o estudo molecular no protocolo diagnóstico, tanto para definir o risco metastático quanto para orientar o aconselhamento familiar.

5.2.2 Aspectos Fisiopatológicos

Do ponto de vista fisiopatológico, os PPGLs se destacam pela produção excessiva e desregulada de catecolaminas, o que explica grande parte de seus sintomas. Essa produção hormonal não é aleatória: ela depende diretamente do tipo de mutação que o tumor apresenta. Conforme descrevem Antonio *et al.* (2020), tumores ligados a mutações como NF1, RET, TMEM127 e HRAS produzem mais adrenalina, pois apresentam maior atividade da enzima PNMT, responsável por converter noradrenalina em adrenalina. Já os tumores com mutações do grupo pseudohipóxico, como, SDHx, FH, MDH2, IDH, VHL e EPAS1, que tendem a liberar principalmente noradrenalina e, às vezes, dopamina, mantendo níveis de metanefrina mais baixos. Essas diferenças ajudam a entender por que alguns pacientes apresentam crises hipertensivas intensas, enquanto outros têm sintomas mais leves ou passam longos períodos praticamente assintomáticos.

Desse modo, o excesso de catecolaminas afeta múltiplos sistemas orgânicos. A estimulação adrenérgica contínua pode causar hipertensão sustentada ou paroxística, taquiarritmias, cefaleia e sudorese profusa. Em alguns casos, há miocardiopatia induzida por catecolaminas, resultado do estresse oxidativo sobre o miocárdio e da vasoconstrição coronariana prolongada, como descrevem Antonio *et al.* (2020).

Em termos prognósticos, Segundo Nölting *et al.* (2022), o perfil genético dos PPGLs, distribuído em clusters com diferentes variantes, está fortemente associado ao risco metastático e à sobrevida. Complementarmente, Saavedra *et al.* (2024) relataram que variantes em genes como RET e VHL têm taxas de metastização inferiores (~12%) quando comparadas a variantes em SDHx (até ~75%). Por isso, a compreensão da base molecular e fisiopatológica dos PPGLs é essencial para definir o plano terapêutico e o acompanhamento a longo prazo

5.3 Diagnóstico Bioquímico

O diagnóstico bioquímico dos PPGL é o primeiro passo fundamental para a confirmação clínica dessas neoplasias. A dosagem das metanefrinas e normetanefrinas livres plasmáticas representa o método de maior sensibilidade diagnóstica disponível, frequentemente acima de 95%, conforme demonstrado por Eisenhofer *et al.* (2023). De acordo com Lenders, Pacak e Eisenhofer (2023), esses marcadores são recomendados como teste de primeira linha para triagem bioquímica dos PPGL. O uso de metodologias de alta precisão, como a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS), minimiza interferências analíticas e permite quantificação exata, especialmente em pacientes com secreção intermitente.

A coleta deve ser realizada em condições padronizadas: o paciente deve permanecer em repouso por, pelo menos, 20 minutos em posição supina antes da venopunção, evitando estresse, cafeína, nicotina e medicamentos simpatomiméticos. Valores aumentados acima de três vezes o limite superior de referência é fortemente sugestivo de PPGL, devendo ser complementados por exames de imagem direcionados (Eisenhofer *et al.*, 2023).

Em situações de dúvida diagnóstica, pode-se utilizar a dosagem de metanefrinas urinárias de 24 horas ou o teste de supressão com clonidina, útil para diferenciar resultados falso-positivos em pacientes com níveis levemente elevados. Recentes avanços bioquímicos, segundo Eisenhofer *et al.* (2023), a 3-metoxitiramina é um marcador sensível para tumores dopaminérgicos e auxilia na identificação de formas metastáticas.

O diagnóstico bioquímico, portanto, é essencial para a confirmação laboratorial dos PPGL, permitindo triagem adequada antes da investigação por imagem e guiando a conduta terapêutica subsequente.

5.4 Métodos de Imagem Anatômica e Funcional

Após a confirmação laboratorial do excesso de catecolaminas, os exames de imagem são fundamentais para localizar e caracterizar o tumor. A European Society of Endocrinology (2023) recomenda escolher o método conforme o contexto clínico e o perfil genético do paciente. O conhecimento das bases genéticas e fisiopatológicas dos PPGL permite compreender também sua expressão bioquímica e morfológica, fundamentos essenciais para a escolha adequada dos métodos de imagem utilizados no diagnóstico.

5.4.1 Métodos de Imagem Anatômica

Os métodos de imagem anatômica, como, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), são a primeira etapa na avaliação morfológica dos PPGL. A *Endocrine Society* recomenda que esses exames sejam realizados após a confirmação bioquímica, evitando achados incidentais que possam gerar interpretações equivocadas (Lenders *et al.*, 2023).

A tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve com contraste, como demonstrado por Ctvrtlík *et al.* (2018), apresenta excelente resolução espacial e ampla disponibilidade, sendo frequentemente o primeiro método empregado na avaliação morfológica dos feocromocitomas. A TC permite detectar a maioria dos tumores adrenais com sensibilidade superior a 95%, embora não consiga diferenciar de forma confiável lesões benignas de malignas. Já a ressonância magnética (RM), segundo Taïeb *et al.* (2021) e Lenders *et al.* (2023), oferece melhor contraste entre o tumor e o parênquima adjacente nas sequências ponderadas em T2, sendo recomendada para pacientes jovens, gestantes e portadores de síndromes hereditárias.

A ressonância magnética, também, é especialmente útil para paragangliomas da cabeça e do pescoço, que costumam apresentar o aspecto típico em “sal e pimenta”, decorrente da combinação de áreas hemorrágicas e fluxo vascular intenso. Segundo Thelen *et al.* (2019), a presença de sinal hiperintenso em T2 com realce homogêneo após contraste é característica desses tumores, auxiliando na diferenciação de outras massas neurogênicas.

Em resumo, os métodos anatômicos constituem o primeiro passo na avaliação dos PPGL, permitindo excelente detecção e caracterização morfológica. Contudo, apresentam limitações na diferenciação entre lesões benignas e malignas e na identificação de focos metastáticos. Diante disso, as técnicas de imagem funcional surgem como ferramenta complementar essencial, capazes de avaliar a atividade metabólica e o comportamento fisiológico desses tumores com maior precisão.

5.4.2 Métodos de Imagem Funcional

Enquanto as imagens anatômicas identificam a estrutura tumoral, os exames funcionais revelam sua biologia. Eles permitem visualizar o metabolismo, a captação de radiofármacos e a expressão de receptores específicos, tornando-se indispensáveis no estadiamento de tumores hereditários, multifocais ou metastáticos.

O exame funcional mais clássico é a cintilografia com MIBG (metaiodobenzilguanidina), que usa uma substância semelhante à noradrenalina para identificar

as células tumorais. Esse exame é bastante disponível e ajuda a confirmar se o tumor é ativo, mas pode falhar em alguns casos, especialmente quando há mutações genéticas do tipo *SDHB* ou em tumores que já se espalharam. Por isso, nos últimos anos, ele vem sendo substituído por técnicas mais modernas.

Por isso, uma dessas técnicas é o PET/CT com gálio-68 (^{68}Ga -DOTATATE ou DOTATOC), que revolucionou o diagnóstico dos PPGL. Esse exame é mais sensível e consegue detectar até 95% dos tumores, inclusive os pequenos ou metastáticos, tornando-se, hoje, o preferido em centros especializados.

Outro exame funcional é o PET/CT com fluorodopa (^{18}F -FDOPA), especialmente útil para tumores localizados na cabeça e no pescoço, que não produzem muita adrenalina. Já o PET/CT com glicose marcada (^{18}F -FDG) é mais indicado para tumores mais agressivos ou menos diferenciados, pois identifica áreas com metabolismo acelerado.

Na prática, a escolha entre esses métodos depende das características genéticas do paciente e do tipo de tumor. Essa avaliação personalizada é o que garante maior precisão no diagnóstico. Além disso, os mesmos exames que servem para diagnosticar também orientam o tratamento, já que indicam se o tumor capta determinadas substâncias usadas em terapias com radionuclídeos, como o ^{131}I -MIBG ou o ^{177}Lu -DOTATATE. Por isso, o exame funcional se torna uma ferramenta dupla: ele ajuda tanto a identificar quanto a tratar o tumor.

5.4.3 Integração Diagnóstica

A integração entre os métodos anatômicos e funcionais é o que garante o diagnóstico mais preciso dessa patologia. Enquanto a TC e a RM mostram a forma e a localização do tumor, os exames funcionais como o PET/CT e a cintilografia revelam seu comportamento metabólico e a presença de possíveis metástases.

De acordo com a *Endocrine Society* (Lenders *et al.*, 2023), combinar essas técnicas aumenta a sensibilidade diagnóstica e reduz o risco de erros, especialmente em pacientes com mutações genéticas ou múltiplos tumores. Essa abordagem integrada permite identificar lesões pequenas, determinar a extensão da doença e planejar o tratamento de forma mais individualizada.

Atualmente, essa combinação de exames é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico dos PPGL. Ela não apenas localiza o tumor, mas ajuda a compreender sua biologia e seu potencial de agressividade. Esse avanço representa uma mudança importante na prática médica,

aproximando o diagnóstico por imagem da medicina de precisão, em que cada paciente recebe uma avaliação personalizada e direcionada às suas características genéticas e funcionais.

Uma vez estabelecido o diagnóstico preciso, a escolha terapêutica deve considerar as particularidades genéticas e funcionais de cada tumor, buscando o equilíbrio entre eficácia e segurança. Essa abordagem individualizada é fundamental, pois mutações em genes como *SDHB*, *RET*, *VHL* e *NFI* influenciam o comportamento biológico, o padrão secretor e o risco de malignidade. O conhecimento do perfil molecular orienta tanto a indicação cirúrgica quanto o acompanhamento clínico, permitindo estratégias mais seguras e eficazes, sempre com suporte de uma equipe multidisciplinar.

5.5 Estratégias Terapêuticas e Tratamentos

O tratamento dessa patologia deve ser individualizado, considerando a localização do tumor, o perfil genético, o risco de metástase e as condições clínicas do paciente. O manejo ideal envolve uma equipe multidisciplinar com endocrinologistas, cirurgiões, anestesiológicos e especialistas em medicina nuclear.

De forma geral, a cirurgia é o tratamento de escolha, precedida por cuidadoso preparo clínico para prevenir complicações hemodinâmicas. Em casos avançados, metastáticos ou irresssecáveis, são indicadas terapias sistêmicas, incluindo agentes adrenolíticos, quimioterapia, terapias-alvo e opções radionuclídicas.

5.5.1 Preparo Pré-Operatório

O preparo pré-operatório tem como objetivo evitar crises hipertensivas, arritmias e colapsos circulatórios durante o procedimento cirúrgico. Segundo a Endocrine Society (Lenders *et al.*, 2023), todos os pacientes com PPGL devem receber bloqueio adrenérgico antes da cirurgia, independentemente da pressão arterial basal.

Sendo assim, o bloqueio inicial é feito com alfabloqueadores não seletivos, como a *fenoxibenzamina*, ou seletivos, como *doxazosina* e *prazosina*. O uso dessas drogas por 7 a 14 dias permite normalizar a pressão arterial e expandir o volume plasmático. Após o controle pressórico, pode-se associar um betabloqueador para controlar taquicardia reflexa, sempre após o bloqueio alfa, a fim de evitar crise hipertensiva paradoxal.

Ainda, a hidratação vigorosa e o aumento moderado da ingestão de sal são recomendados para prevenir hipotensão pós-operatória. Em casos selecionados, o bloqueio adicional com *mietiltirosina* pode ser usado para reduzir a síntese de catecolaminas.

Ressalta-se que durante a indução anestésica e a manipulação cirúrgica, é fundamental o monitoramento hemodinâmico contínuo, pois as variações pressóricas podem ser bruscas, principalmente em tumores volumosos ou com alta atividade secretora (Taieb *et al.*, 2019).

5.5.2 Tratamento Cirúrgico

A adrenalectomia laparoscópica é considerada o padrão-ouro para feocromocitomas adrenais benignos. Esse método é minimamente invasivo, proporciona recuperação mais rápida e reduz complicações hemorrágicas. Entretanto, em tumores maiores que 6 cm, invasivos ou suspeitos de malignidade, recomenda-se a abordagem aberta (ESE, 2024).

Já, nos paragangliomas, a ressecção depende da localização e da relação com estruturas vasculares e nervosas. A cirurgia deve ser conduzida por equipe experiente, pois a manipulação inadequada pode precipitar liberação maciça de catecolaminas. Em tumores bilaterais ou hereditários, busca-se preservar o córtex adrenal sempre que possível, para evitar insuficiência adrenal permanente.

Após o procedimento, é fundamental monitorar a glicemia e os níveis pressóricos, já que a retirada abrupta da fonte de catecolaminas pode levar a hipotensão ou hipoglicemia transitória. O seguimento inclui dosagens periódicas de metanefrinas e exames de imagem, pois recidivas podem ocorrer mesmo após ressecções completas (Lenders *et al.*, 2023).

5.5.3 Tratamentos Sistêmicos e Terapias Radionuclídicas

Em casos metastáticos, não ressecáveis ou recorrentes, o tratamento visa controle hormonal e redução da massa tumoral. As principais opções incluem:

- ¹³¹I-MIBG (metaiodobenzilguanidina radioativa) é uma opção para PPGL metastáticos que captam o radiofármaco nos exames funcionais. Segundo Antonio *et al.* (2020), sua formulação de alta atividade específica pode proporcionar controle clínico prolongado e estabilização da doença em grande parte dos pacientes, sendo útil quando outras terapias não são suficientes;
- ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (terapia com radionuclídeo de receptores de somatostatina) é recomendado para PPGL metastáticos que apresentam taxas relevantes de controle tumoral, conforme demonstrado em diretrizes internacionais (Taïeb *et al.*, 2019) e revisões sistemáticas recentes (Prado-Wohlwend *et al.*, 2022);

- Terapias sistêmicas convencionais, como o esquema CVD (ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina), ainda são utilizadas em casos de progressão rápida ou falha de tratamento radionuclídico;

- Terapias-alvo, como *sunitinibe* e *cabozantinibe*, vêm ganhando espaço no controle da doença metastática. De acordo com as Diretrizes Clínicas da European Society of Endocrinology (Lenders *et al.*, 2020) e da Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors (NCCN, 2024), esses fármacos atuam inibindo a angiogênese e a sinalização tumoral, contribuindo para o controle da progressão em casos avançados.

5.5.4 Seguimento e Vigilância

Após o tratamento, recomenda-se seguimento clínico e laboratorial prolongado, uma vez que até 15% dos pacientes podem apresentar recidiva ou metástase tardia. O acompanhamento deve incluir dosagens semestrais ou anuais de metanefrinas plasmáticas e urinárias, além de exames de imagem conforme risco individual (Taieb *et al.*, 2019).

Por isso, pacientes com mutações em *SDHB* exigem vigilância vitalícia, devido à maior taxa de recorrência e comportamento agressivo. O aconselhamento genético familiar é indispensável, permitindo rastreamento precoce de portadores assintomáticos.

Dessa forma, a padronização das condutas clínicas e terapêuticas é essencial para reduzir complicações e otimizar o cuidado. A seguir, apresenta-se o Protocolo Clínico-Assistencial para o manejo dos PPGLs, elaborado segundo as diretrizes internacionais mais recentes e adaptado à realidade assistencial brasileira.

6 DISCUSSÃO

O manejo dos feocromocitomas e paragangliomas tem evoluído substancialmente nas últimas décadas, acompanhando o avanço das técnicas moleculares e de imagem, o que permitiu uma compreensão mais ampla de sua biologia tumoral. Em conformidade com Cascón e Robledo (2024), o reconhecimento de mais de vinte genes relacionados à susceptibilidade hereditária redefiniu a classificação dos PPGL e permitiu estabelecer correlações genótipo-fenótipo com impacto prognóstico direto. Essa visão genética integrada, consolidada também por Lima Jr. *et al.* (2023), ampliou o rastreamento familiar e possibilitou o diagnóstico precoce de mutações germinativas em genes como *SDHB*, *VHL*, *RET* e *NF1*, frequentemente associadas a maior risco metastático e comportamento clínico agressivo.

Apesar dessas conquistas, ainda persistem lacunas importantes na aplicação clínica desses achados. Enquanto a literatura europeia e norte-americana aponta ampla disponibilidade de testes genéticos de painel estendido, o acesso em países de média renda permanece restrito. O acesso desigual a métodos de imagem avançados e terapias de alta complexidade permanece um desafio significativo em muitos sistemas de saúde, impactando o tempo diagnóstico e as possibilidades terapêuticas (Gabiache *et al.*, 2023), especialmente em sistemas públicos de saúde. Tal cenário reforça a necessidade de políticas nacionais voltadas à incorporação progressiva da genotipagem nos protocolos de referência do SUS, com priorização de casos familiares e metastáticos.

No âmbito diagnóstico, a acurácia dos métodos bioquímicos e de imagem tem sido objeto de constante revisão. A dosagem de metanefrinas livres plasmáticas, considerada o padrão-ouro para triagem bioquímica, apresenta sensibilidade superior a 95%, conforme demonstrado por Eisenhofer *et al.* (2023). Todavia, resultados falso-positivos ainda podem ocorrer em situações de estresse ou uso de determinados fármacos, o que demanda coleta sob condições rigorosamente controladas. De acordo com Eisenhofer *et al.* (2023), a introdução de marcadores emergentes como a 3-metoxitiramina tem aprimorado a detecção de tumores dopaminérgicos e contribuído para identificar formas metastáticas, ampliando o espectro de diagnóstico bioquímico.

Em relação à imagem, a escolha do método ideal deve ser individualizada conforme o perfil genético e a suspeita clínica. Enquanto a tomografia computadorizada e a ressonância magnética permanecem como modalidades de primeira linha, o uso de radiofármacos específicos, como o ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, tem demonstrado superioridade diagnóstica, sobretudo em portadores de mutações *SDHB* (Taïeb *et al.*, 2019). Essa integração entre achados genéticos e imagem funcional representa um dos maiores avanços no diagnóstico contemporâneo dos PPGL, permitindo abordagem direcionada e planejamento terapêutico mais preciso.

Os avanços na medicina nuclear têm ampliado as opções terapêuticas para feocromocitomas e paragangliomas avançados. As diretrizes da European Association of Nuclear Medicine demonstram que o PET/CT com traçadores somatostatinérgicos permite identificar com precisão os pacientes elegíveis ao PRRT, especialmente ao ^{177}Lu -DOTATATE, indicado em tumores metastáticos com alta expressão de receptores de somatostatina (Taïeb *et al.*, 2019). Em consonância, a revisão sistemática de Prado-Wohlwend *et al.* (2022) identificou taxas consistentes de controle tumoral e prolongamento da sobrevida livre de progressão com o uso do

^{177}Lu -DOTATATE, superando o desempenho do ^{131}I -MIBG em diversos estudos, o que reforça seu papel como alternativa eficaz em doença inoperável ou refratária.

A despeito dos avanços, a literatura aponta importantes limitações na homogeneidade das amostras e na padronização dos critérios de resposta terapêutica. Gruber *et al.* (2019) observam que as diferenças metodológicas entre estudos comprometem a comparação direta dos desfechos, reforçando a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos que integrem dados genéticos, metabólicos e radiológicos. De modo semelhante, Saavedra *et al.* (2024) ressaltam que, embora a medicina personalizada venha redefinindo o tratamento dos PPGL, a ausência de protocolos nacionais limita a aplicabilidade prática dos achados internacionais no contexto brasileiro.

No contexto da saúde pública, o desafio central consiste em equilibrar o acesso a tecnologias de ponta com as limitações estruturais e orçamentárias do sistema. Embora Gabiache *et al.* (2023) não abordem diretamente a política de implementação de centros regionais, os autores ressaltam que o manejo dos feocromocitomas e paragangliomas depende de abordagens multidisciplinares e colaboração entre centros especializados, capazes de integrar métodos avançados de imagem, genética e terapias de precisão. A articulação entre universidades, hospitais de ensino e serviços de referência seria, portanto, uma estratégia coerente com essa perspectiva, favorecendo o diagnóstico precoce e o tratamento individualizado.

Por fim, é imprescindível fomentar estudos colaborativos nacionais que correlacionem perfis genômicos, características clínicas e resposta terapêutica em populações diversas, fortalecendo a construção de diretrizes adaptadas à realidade brasileira. Portanto, integrar pesquisa e prática assistencial é fundamental para consolidar um modelo de atenção de alta complexidade mais eficiente e equitativo.

Em síntese, os PPGL configuram-se como um paradigma da medicina moderna, na qual a convergência entre genética, imagem e terapêutica redefine os limites entre diagnóstico, tratamento e cura.

7 CONCLUSÃO

Os feocromocitomas e paragangliomas (PPGLs) configuram neoplasias raras e complexas, cujo manejo exige integração entre avaliação bioquímica de alta sensibilidade, caracterização genética detalhada, métodos avançados de imagem e estratégias terapêuticas individualizadas. A literatura contemporânea demonstra que o conhecimento acerca desses

tumores evoluiu substancialmente, permitindo compreender com maior precisão seus mecanismos fisiopatológicos, fatores preditivos de agressividade e trajetórias evolutivas.

Os avanços em bioquímica e imagem funcional, especialmente o PET/CT com ^{68}Ga -DOTATATE, ampliaram a acurácia diagnóstica e favoreceram a detecção precoce de formas hereditárias, multifocais ou metastáticas. Paralelamente, a elevada prevalência de variantes germinativas (notadamente em genes como SDHB, VHL, RET e NF1) consolidou o papel central da avaliação genética na estratificação de risco e no acompanhamento longitudinal. Esses progressos sustentam o modelo atual de medicina de precisão, no qual dados moleculares e funcionais orientam decisões clínicas de forma mais acurada e personalizada.

Do ponto de vista terapêutico, a cirurgia permanece como o principal método curativo para doença localizada, enquanto abordagens sistêmicas como ^{131}I -MIBG, ^{177}Lu -DOTATATE e terapias-alvo expandiram as possibilidades de controle tumoral em casos metastáticos ou irresssecáveis. Entretanto, limitações estruturais, econômicas e tecnológicas, especialmente no contexto brasileiro, ainda restringem o acesso amplo a essas modalidades, evidenciando desigualdades assistenciais que impactam desfechos.

A análise crítica desenvolvida ao longo deste trabalho reforça que o cuidado ideal dos PPGLs depende de uma abordagem verdadeiramente multidisciplinar, que una endocrinologia, genética, radiologia, medicina nuclear, cirurgia e oncologia. Também evidencia a urgência de políticas públicas que ampliem o acesso a exames de alta complexidade, fortaleçam centros de referência e promovam capacitação contínua dos profissionais de saúde. A criação de diretrizes nacionais adaptadas à realidade brasileira representa passo fundamental para a padronização das condutas e para a equidade no cuidado.

Percebe-se, portanto, que o avanço científico e tecnológico só se traduzirá em benefícios concretos quando acompanhado de estratégias assistenciais consistentes, capazes de integrar evidências de alta qualidade ao cenário real da saúde pública. Os PPGLs, ao reunirem desafios diagnósticos e terapêuticos tão singulares, reafirmam a medicina de precisão como eixo estruturante de um cuidado mais individualizado, efetivo e sustentável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONIO, Karren; *et al.* Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. **Gland Surgery**, v. 9, n. 1, p. 105-123, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2019.10.25>. Acesso em: 04 ago. 2025.

ATALLAH, R.; OLSCHESKI, A.; HEINEMANN, Á. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: roles of SDH, HIF1 α and SUCNR1. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, e3089, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123089>. Acesso em: 21 out. 2025.

CASCÓN, A.; ROBLEDO, M. Clinical and molecular markers guide the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1879, p. 189141, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189141>. Acesso em: 03 set. 2025.

CTVRTLIK, Filip; *et al.* Current diagnostic imaging of pheochromocytomas and implications for therapeutic strategy. **Exp Ther Med**, v. 15, n. 4, p. 3151-3160, apr. 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.5871. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545830/>. Acesso em: 03 set. 2025.

EISENHOFER, Graeme; PAMPORAKI, Christina; LENDERS, Jacques W. M. Biochemical assessment of pheochromocytoma and paraganglioma. **Endocrine Reviews**, v. 44, n. 5, p. 862–909, oct. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad011>. Acesso em: 03 set. 2025.

GABIACHE, G.; *et al.* Medicina de precisão guiada por imagem no diagnóstico e tratamento de feocromocitomas e paragangliomas. **Cancers**, v. 15, n. 18, p. 4666, sep. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers15184666>. Acesso em: 05 out. 2025.

GRUBER, L. M.; *et al.* Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 5, p. 1386-1393, may. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01707>. Acesso em: 04 ago. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours**. 5. ed. Lyon: IARC Press, 2022, v. 10.

LENDERS, J. W. M.; PACAK, K.; EISENHOFER, G. Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: FEINGOLD, K. R. et al. (eds.). **Endotext [Internet]**. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2023. Disponível em: <https://www.endotext.org>. Acesso em: 05 out. 2025.

LIMA JR, J.V.; *et al.* Germline genetic variants in pheochromocytoma/paraganglioma: single-center experience. **Endocrine Oncology**, v. 3, n. 1, e220091, may. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EO-22-0091>. Acesso em: 04 ago. 2025.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors - Version 1.2024**. Pensilvania: NCCN, 2024. Disponível em: <https://www.nccn.org>. Acesso em: 01 set. 2025.

NÖLTING, Svenja; *et al.* Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. **Endocrine Reviews**, v. 43, n. 2, p. 199-239, apr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab019>. Acesso em: 05 out. 2025.

PRADO-WOHLWEND, Stefan; *et al.* Response to targeted radionuclide therapy with [¹³¹I]MIBG and [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE according to adrenal vs. extra-adrenal primary location in metastatic paragangliomas and pheochromocytomas: a systematic review. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 957172, oct. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957172>. Acesso em: 05 out. 2025.

SAAVEDRA, J. S. T.; *et al.* Pheochromocytoma: an updated scoping review from clinical presentation to management and treatment. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, n. 1433582, p. 01-10, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1433582>. Acesso em: 05 out. 2025.

TAIEB, D.; *et al.* Diretriz de Prática da Associação Europeia de Medicina Nuclear/Padrão de Procedimento da Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular de 2019 para imagem com radionuclídeos de feocromocitoma e paraganglioma. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 46, p. 2112-2137, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>. Acesso em: 05 ago. 2025.

UHER, O.; *et al.* The immune landscape of pheochromocytoma and paraganglioma: current advances and perspectives. **Endocrine Reviews**, v. 45, n. 4, p. 521-552, jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae005>. Acesso em: 03 set. 2025.

WACHTEL, Heather; NATHANSON, Katherine L. Molecular Genetics of Pheochromocytoma/Paraganglioma. **Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research**, v. 36, n. 100527, sep. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2024.100527>. Acesso em: 05 ago. 2025.

YAMAGUCHI, Y.; *et al.* Succinate dehydrogenase-deficient malignant paraganglioma complicated by succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. **IJU Case Reports**, v. 5, n. 6, p. 480-483, aug. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/iju5.12520>. Acesso em: 08 set. 2025.