

Protocolo pré-operatório de um doente com feocromocitoma

Matos MJ, Freitas P, Oliveira AI, Medina JL

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Maria João Matos · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital S. João · Alameda Hernâni Monteiro · 4200-415 Porto
E-mail: m.joao.matos@hotmail.com

RESUMO

A ressecção cirúrgica de um feocromocitoma tem um potencial elevado de complicações pela libertação de catecolaminas durante a manipulação do tumor. A ausência de estudos randomizados, duplamente cegos e multicêntricos comparando diferentes abordagens terapêuticas, associada à baixa incidência desta patologia, faz com que não haja consenso relativamente à melhor terapêutica médica pré-operatória do feocromocitoma. A administração de bloqueadores α , adjuvados pelos bloqueadores β e antagonistas dos canais de cálcio, diminuiu o risco operatório. Neste artigo fazemos uma revisão das diferentes terapêuticas disponíveis e propomos um protocolo pré-operatório de um doente com feocromocitoma.

PALAVRAS-CHAVE

Feocromocitoma; Tratamento pré-operatório.

SUMMARY

Pheochromocytoma surgical resection has a high complication potential due to the effects of released catecholamines during tumour manipulation. The absence of large, randomized, multicenter clinical trials, associated to the low incidence of the disease, results in a lack of consensus on the best preoperative management of the pheochromocytoma patient. Administration of α -antagonists, associated with β -blockers and calcium channel antagonists, has reduced surgery risk. We review the different available therapies and propose a preoperative protocol for pheochromocytoma.

KEY-WORDS

Pheochromocytoma; Preoperative management.

INTRODUÇÃO

Designam-se por feocromocitomas os tumores secretores de catecolaminas derivados de células cromafins da medula supra-renal ou de gânglios simpáticos (estes últimos denominam-se feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas). São tumores raros, com uma incidência anual de 2-8/1000000¹, e correspondem a menos de 0,2% dos casos de hipertensão arterial². A ressecção cirúrgica, a única tera-

pêutica curativa, tem um elevado potencial de complicações intra e pós-operatórias, pela libertação de catecolaminas durante a manipulação do tumor. A terapêutica médica pré-operatória visa prevenir estas complicações graves, nomeadamente crises hipertensivas, arritmias, edema pulmonar e isquemia do miocárdio³. Tem como objectivos o controlo da tensão arterial e da frequência cardíaca e a expansão do volume intravascular, reduzido pela vasoconstricção mediada pelas catecolaminas.

PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Não há consenso relativamente à terapêutica médica pré-operatória mais adequada para um doente com feocromocitoma. Dada a baixa incidência desta patologia, a evidência disponível baseia-se em estudos retrospectivos, séries de doentes e casos clínicos. A redução substancial da mortalidade peri-operatória (de 20 a 45% para 0 a 2,9%) deveu-se não só à melhoria das técnicas cirúrgicas e anestésicas e aos avanços nos métodos de imagem (que permitiram uma maior precisão na localização do tumor), mas também à optimização do tratamento médico pré-operatório⁴. A exposição aos níveis elevados de catecolaminas durante a cirurgia de remoção do tumor pode originar crises hipertensivas e taquiarritmias, mesmo em doentes normotensos e assintomáticos⁵. Assim, o painel de peritos do 1º Simpósio Internacional de Feocromocitoma (Outubro de 2005, Bethesda, EUA) recomendou um tratamento pré-operatório adequado para todos os doentes com um tumor bioquimicamente positivo, para bloquear os efeitos das catecolaminas libertadas.

BLOQUEADORES α -ADRENÉRGICOS

FENOXIBENZAMINA

A fenoxibenzamina é um antagonista α_1 e α_2 não competitivo de semi-vida longa (24 horas), com efeito máximo 4 a 6 horas após administração. A dose inicial habitual é de 10 mg 2 vezes por dia, com aumentos de 10 a 20 mg cada 2 a 3 dias, até uma dose máxima de 80 a 100 mg/dia (1 mg/kg/dia). Dos efeitos secundários associados a este fármaco destacam-se: taquicardia reflexa (pelo bloqueio dos receptores α_2 na membrana pré-sináptica), hipotensão ortostática, sedação central, duração de acção longa (e consequente hipotensão prolongada pós-operatória).

Vários estudos retrospectivos sugerem que o tratamento pré-operatório com fenoxibenzamina resultou numa redução significativa da mortalidade operatória⁶⁻⁸. O uso sistemático da fenoxibenzamina não é, contudo, universalmente aceite, já que: 1) a expansão do volume intra-vascular com bloqueador α demora 2 a 3 semanas; 2) pode ocorrer aumento significativo da tensão arterial intra-operatoriamente (sobre-

tudo com a manipulação do tumor) apesar do bloqueio dos receptores α ; 3) pode mascarar a redução da tensão arterial que indica à equipa cirúrgica a remoção completa do tumor; 4) está associado aos efeitos adversos acima referidos (sobretudo taquicardia reflexa e hipotensão pós-operatória prolongada)⁴. Alguns estudos retrospectivos comparando doentes com feocromocitoma tratados pré-operatoriamente com antagonistas α versus doentes não tratados não mostraram diferenças na morbi-mortalidade perioperatória. Num estudo conduzido por Boutros, nenhum dos 29 doentes não tratados pré-operatoriamente com bloqueadores α morreu, sofreu acidente vascular cerebral ou enfarte agudo do miocárdio. Contudo, foram administrados antagonistas α e β durante a cirurgia nos 2 grupos quando indicados. Este autor conclui que avanços anestésicos, técnicas de monitorização mais sofisticadas e drogas de acção rápida capazes de corrigir alterações hemodinâmicas súbitas limitaram a necessidade de bloqueio adrenérgico α pré-operatório⁹.

É conhecido, todavia, que doentes com feocromocitoma não diagnosticado, submetidos a cirurgia (logo, sem preparação pré-operatória), têm mortalidade elevada por crises hipertensivas letais e falência multiorgânica. Por outro lado, noutra pequena série, 2 dos 7 doentes aos quais não foram administrados bloqueadores α morreram após crise hipertensiva⁷.

Num outro estudo, de Goldstein *et al*, 69% dos doentes sem bloqueio adrenérgico α pré-operatório tiveram complicações peri-operatórias versus apenas 3% dos doentes com bloqueio¹⁰.

De acordo com 2 outras análises, não há correlação entre a duração do tratamento com fenoxibenzamina (menos do que uma semana versus períodos mais longos) e a estabilidade cardiovascular intra-operatória^{8,11}.

Podemos concluir, assim, que o bloqueio α adrenérgico pré-operatório é prática comum e está geralmente recomendado, embora não seja unanimemente considerado indispensável. Na maioria das instituições, este bloqueio é iniciado 7 a 14 dias antes da data prevista para a cirurgia¹²⁻¹⁶, embora seja provavelmente suficiente iniciar a fenoxibenzamina apenas 4 a 7 dias antes da mesma¹⁷.

ANTAGONISTAS α_1 SELECTIVOS

Os bloqueadores α_1 selectivos, como a

doxazosina e a prazosina, não originam taquicardia reflexa (pela ausência de afinidade para os receptores α_2 pré-sinápticos) e têm duração de acção mais curta (inibição competitiva), permitindo uma titulação de dose mais rápida com um período de risco de hipotensão pós-operatória mais breve.

A doxazosina tem uma semi-vida de 16 a 30 horas, e administra-se em dose única diária entre 1 a 16 mg/dia. A prazosina tem uma semi-vida de 2 a 3 horas e a sua posologia é de 2 a 5 mg 3 a 4 vezes por dia.

Num estudo retrospectivo de Prys-Roberts *C et al*, com 35 doentes com feocromocitoma, 8 dos quais tratados pré-operatoriamente com fenoxibenzamina (20-120 mg/dia) *versus* 27 tratados com doxazosina (2-16 mg/dia), não se observou diferença na taxa de mortalidade entre os 2 grupos. A todos os doentes do grupo da fenoxibenzamina foi administrado β -bloqueador *vs* a apenas 9 do grupo da doxazosina. A doxazosina associou-se a: tensão arterial diastólica (78 *vs* 92 mmHg) e a frequência cardíaca intra-operatórias mais baixas (78 *vs* 94 bpm); maior necessidade de fentolamina intra-operatória (11,1 *vs* 9,6 mg, não significativo), embora a menor necessidade de labetalol (15,8 *vs* 33,1mg, $p=0,080$); tensão arterial pós-operatória mais alta (116/64 *vs* 100/55 mmHg); menor necessidade de fluidoterapia endovenosa¹⁸. Noutro estudo retrospectivo, porém, não houve diferenças entre a fenoxibenzamina, a doxazosina e a prazosina no controlo da tensão arterial ou na necessidade de fluidoterapia endovenosa no pós-operatório¹⁹.

Em algumas instituições, a fenoxibenzamina é inicialmente usada na preparação pré-operatória, sendo posteriormente substituída por um antagonista α_1 antes da cirurgia, de modo a reduzir a hipotensão pós-operatória²⁰.

Em conclusão, tanto a fenoxibenzamina como os antagonistas α_1 selectivos são eficazes na preparação pré-operatória do feocromocitoma, estando a escolha do bloqueador α dependente sobretudo da experiência das equipas médicas²¹.

BLOQUEADORES β

Os bloqueadores β (propranolol, atenolol, metoprolol) estão absolutamente contra-indi-

cados na ausência de bloqueio α eficaz, uma vez que a estimulação não contrariada da vasoconstrição mediada por receptores α e a perda da vasodilatação mediada pelos receptores β pode originar uma subida acentuada da tensão arterial. O labetalol e o carvedilol, embora sejam antagonistas α e β , têm uma actividade antagonista β muito superior à α , pelo que podem originar igualmente crises hipertensivas^{22,23}. Além disso, o labetalol reduz significativamente a captação de ¹³¹I-MIBG pelo que não deve ser administrado nas 2 semanas anteriores à realização da cintigrafia com ¹³¹I-MIBG²⁴. Por estes motivos, o labetalol e o carvedilol não devem ser usados neste contexto. Conclui-se, assim, que os β bloqueantes estão indicados em caso de taquicardia/taquiarritmia induzidas pelas catecolaminas ou pelos bloqueadores α , mas que nem sempre são eficazes na prevenção de arritmias intra-operatórias.

O objectivo da utilização de bloqueadores β na preparação pré-operatória do doente com feocromocitoma é a prevenção de arritmias cardíacas. Contudo, num estudo de Orchard *et al* com 108 doentes com feocromocitoma, 5 dos 95 doentes tratados pré-operatoriamente com antagonistas α e β desenvolveram arritmia, apesar do bloqueio β ⁶. Noutra observação de Perry *et al*, a frequência de arritmias cardíacas no grupo de doentes tratados com bloqueadores β e α foi semelhante à do grupo tratado apenas com bloqueadores α ²⁵.

ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os antagonistas dos canais de cálcio promovem o relaxamento do músculo liso arterial, através da inibição do influxo de cálcio estimulado pela noradrenalina. Embora influenciem a libertação de catecolaminas *in vitro*, tal efeito não foi demonstrado *in vivo*.

Esta classe de fármacos demonstrou eficácia no controlo da tensão arterial em doentes com feocromocitoma, e tornou-se numa opção na preparação pré-operatória²⁶⁻²⁹. Num estudo de Ulchaker *et al*, 29 de 113 doentes com feocromocitoma submetidos a cirurgia foram tratados eficazmente com antagonistas dos canais de cálcio³⁰. Noutra série de 105 doentes tratados pré-operatoriamente com antagonistas dos canais de

cálcio, verificou-se bom controlo tensional e taxa de mortalidade intra-operatória relativamente baixa (2,8%)³¹. A utilização intra-operatória de nicardipina associou-se a uma redução de 42% na resistência vascular sistémica e a um controlo eficaz da tensão arterial, apesar de um aumento significativo nos níveis de catecolaminas durante a manipulação do tumor²⁷.

De acordo com Pacak²¹, as principais indicações para os antagonistas dos canais de cálcio em doentes com feocromocitoma são: coadjuvação dos bloqueadores adrenérgicos em doentes com controlo inadequado da tensão arterial; substituição dos bloqueadores adrenérgicos em doentes com efeitos secundários intoleráveis; prevenção da hipotensão induzida por bloqueadores adrenérgicos em doentes com hipertensão apenas intermitente. Em algumas instituições, os antagonistas dos canais de cálcio são os fármacos de primeira linha na preparação pré-operatória em doentes normotensos³⁰ e/ou de baixo risco²¹.

α -METILPARATIROSINA

A metirosina (α -metilparatirosina), um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase, é considerado um agente de segunda linha, sendo utilizado sobretudo quando a tensão arterial não é controlada com antagonistas α e β . É administrada na dose de 0,5 a 4 g/dia. Entre os efeitos secundários da metirosina destacam-se fadiga, diarreia, ansiedade, humor depressivo e cristalúria¹⁷. Estudos retrospectivos sugerem que a associação de metirosina à fenoxibenzamina conduz a melhor controlo intra-operatório da tensão arterial, a menor necessidade de fentolamina intra-operatória e de vasopressores no pós-operatório^{7,32}.

EXPANSÃO DO VOLUME INTRAVASCULAR

O volume intravascular está reduzido num doente com feocromocitoma, pela vasoconstricção mediada pelas catecolaminas. A normalização do volume plasmático diminui a possibilidade de hipotensão prolongada pós-operatória resultante da vasodilatação súbita associada à remoção cirúrgica do tumor²¹. Quando a tensão

arterial é controlada e o doente é submetido a uma dieta rica em sal, (em regra 3 dias após o início do bloqueador α), o volume plasmático habitualmente normaliza. Contudo, a terapêutica apenas com bloqueadores α resulta numa normalização do volume plasmático em apenas 60% dos doentes³³.

Parece que a fluidoterapia endovenosa (habitualmente 1 a 2 litros), iniciada na véspera da cirurgia, aumenta a expansão plasmática e diminui o risco de hipotensão pós-operatória grave²¹. Contudo, os estudos que suportam esta prática clínica são limitados³⁴.

Após esta breve revisão bibliográfica, os autores propõem o seguinte **protocolo de preparação pré-operatória de um doente com feocromocitoma**.

1. BLOQUEADOR α -FENOXIBENZAMINA

- Iniciar fenoxibenzamina 14 dias antes da data prevista para cirurgia, em ambulatório
- Dose inicial: 10 mg 2 vezes/dia, p.o.
- Titulação: aumentos de 10 a 20 mg cada 2 a 3 dias, conforme necessário para controlar tensão arterial e sintomas hiperadrenérgicos
- Dose final: 20 a 100 mg/dia p.o. (máximo 1 mg/Kg/dia)
- O doente deve ser advertido para a necessidade de se levantar da posição de sentado ou deitado de forma progressiva. Se sentir tonturas, deve deitar-se para evitar lipotímias e depois sentar-se por uns momentos antes de retomar o ortostatismo. Deve evitar ainda o álcool, o ortostatismo prolongado, o exercício e o calor, já que aumentam a probabilidade de lipotímias.
- Vigar efeitos secundários: hipotensão ortostática, taquicardia; cefaleias, astenia; diarreia, náuseas, vômitos, xerostomia; miose; congestão nasal
- Monitorizar tensão arterial 2 vezes por dia em ambulatório, com o doente sentado e em pé; objectivo: tensão arterial < 120/80 mmHg (sentado) e tensão arterial sistólica > 90 mmHg (em pé)

Nota: os objectivos devem ter em consideração a idade e co-morbilidades do doente

- Alternativa à fenoxibenzamina nos doentes intolerantes: doxazosina (dose inicial 1 mg/dia; dose máxima 16 mg/dia). O risco de hipotensão grave nas primeiras tomas pode ser minorado se o doente tomar o medicamento antes de se deitar. O doente deve ser avisado para se manter deitado enquanto sentir tonturas, sudação e cansaço.

2. EXPANSÃO DO VOLUME INTRAVASCULAR

- Iniciar dieta rica em sal (> 5 g/dia) no 3º dia de bloqueio α -adrenérgico
Nota: este grau de expansão do volume intravascular pode estar contra-indicado em doentes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal

3. BLOQUEADORES β (QUANDO NECESSÁRIO)

- Iniciar se houver taquicardia e apenas após atingido adequado bloqueio α (habitualmente 2 a 3 dias após início de bloqueador α)
- Absolutamente contra-indicados na ausência de bloqueadores α (podem exacerbar a hipertensão arterial, uma vez que contrariam a vasodilatação produzida pelos receptores β)
- Introdução cuidadosa e em baixa dose: propranolol 10 mg 6/6 h
- *Se o doente tolerar, no 2º dia de tratamento mudar para um bloqueador β de administração única diária (ex: atenolol)*
- Titular a dose até controlar a taquicardia (objectivo: frequência cardíaca entre 60 e 80 bpm)

4. ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO (QUANDO NECESSÁRIO)

- Indicações:
 - Suplementar o protocolo de bloqueio α e β quando o controlo da tensão arterial é inadequado
 - Substituir o protocolo de bloqueio α se houver efeitos laterais intoleráveis (baixa morbi-mortalidade peri-operatória mesmo quando usados isoladamente para controlo da TA em indivíduos com baixo risco)

- Nicardipina (libertação prolongada) – 30 mg 2 vezes por dia
- Nifedipina 30-90 mg/dia
- Amlodipina 10-20 mg/dia

5. INTERNAR O DOENTE 1 A 2 DIAS ANTES DA DATA DA CIRURGIA

- Monitorizar tensão arterial e frequência cardíaca
- Iniciar fluidoterapia endovenosa na véspera da cirurgia (1000 a 2000 cc de infusão salina)
- Administrar uma dose extra de fenoxibenzamina à meia-noite da véspera da cirurgia (o doente deve permanecer no leito para prevenção de quedas pela hipotensão)
- Não administrar fenoxibenzamina na manhã da cirurgia

6. AVALIAÇÃO DA PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

- **Crítérios de Roizen³⁴** (sugerem óptima condição pré-operatória, associando-se a mais baixas morbidade e mortalidade peri-operatórias):
 - Nenhum registo de tensão arterial > 160/90 mmHg nas 24 h que antecedem a cirurgia
 - Hipotensão ortostática > 80/45 mmHg
 - Ausência de alterações do segmento ST ou da onda T na semana que precede a cirurgia
 - ≤ 1 extra-sístole ventricular por cada 5 minutos

CONCLUSÕES

Apesar de não haver consenso relativamente ao tratamento pré-operatório mais adequado de um doente com feocromocitoma, estudos retrospectivos sugerem que os bloqueadores α são os fármacos de eleição^{8,17,20}. Os bloqueadores β e os antagonistas dos canais de cálcio são usados como adjuvantes quando a tensão arterial alvo não é atingida ou em casos de taquicardia/taquiarritmia³⁵. A metirosina é considerada um agente de segunda linha. A expansão pré-operatória do volume plasmático também está recomendada⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young Jr WF. Pheochromocytoma and Paraganglioma, In: Williams Textbook of Endocrinology, 11^a ed, 2007 Saunders Elsevier 507-522.
2. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-329.
3. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-675.
4. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359-369.
5. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.
6. Orchard T, Grant CS, van Heerden JA, Weaver A. Phaeochromocytoma – continuing evolution of surgical therapy. *Surgery* 1993; 114: 1153-1158.
7. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED Jr. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997; 157: 901-906.
8. Russell WJ, Metcalfe IR, Tonkin AL, Frewin DB. The Preoperative management of pheochromocytoma. *Anaesth Intens Care* 1998; 26: 196-200.
9. Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with phaeochromocytoma *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 613-617.
10. Goldstein RE, O'Neill Jr JA, Holcomb 3rd GW et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 755-764.
11. Hack HÁ, Brown TC. Preoperative management of pheochromocytoma – a paediatric perspective *Anaesth Intens Care* 1999; 27: 112-113.
12. Young Jr WF. Pheochromocytoma: issues in diagnosis, treatment. *Compr Ther* 1997; 23:319-326.
13. Shapiro B, Fig L. Management of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 443-481.
14. Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Phaeochromocytoma – views on current management. *Eur J Surg Oncol* 2003; 2: 321-329.
15. Manger WM, Gifford Jr RW. Pheochromocytoma: current diagnosis and management. *Cleve Clin North Am* 1993; 18: 443-481.
16. Manelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 405-416.
17. Van der Horst-Schivers ANA, Kerstens MN, Wolffenbuttel BHR. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. *The Neth Journal of Med* 2006; 64: 290-295.
18. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002; 26: 1037-1042.
19. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with phaeochromocytomas. *Int Surg* 2002; 87: 191-194.
20. Malchoff CD, MacGillivray D, Shichman S. Pheochromocytoma treatment in Mansoor GA, ed. Secondary hypertension. Totowa NJ: Humana Press 2004; 235-249.
21. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(11): 4069-4079.
22. Kanto J. Current status of labetalol and other agents that block both α - and β -blocking agents. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 617-628.
23. Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma. *Lancet* 1978; 1: 1045-1046.
24. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13: 513-521.
25. Perry LB, Gould AB Jr. The anesthetic management of phaeochromocytoma effect of preoperative adrenergic blocking drugs. *Anesth Analg* 1972; 51: 36-40.
26. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24(4): 539-553.
27. Proye C, Thevenin D, Cecat P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of phaeochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery* 1989; 106: 1149-1154.
28. Takahashi S, Nakai T, Fujiwara R, Kutsumi Y, Tamai T, Miyabo S. Effectiveness of long-acting nifedipine in pheochromocytoma. *Jpn Heart* 1989; 30: 751-757.

29. Serfas D, Shoback DM, Lorell BH. Pheochromocytoma and hypertrophic cardiomyopathy: apparent suppression of symptoms and noradrenaline secretion by calcium-channel blockade. *Lancet* 1983; 2: 711-713.
30. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999; 161: 764-767.
31. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005; 60: 439-444.
32. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann Surg* 1990; 212: 621-628.
33. Grosse H, Schroder D, Schober O, Hausen B, Dralle H. The importance of high-dose receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma. *Anaesthesist* 1990; 39: 313-318.
34. Roizen MF, Schreider BD, Hassan SZ. Anesthesia for patients with pheochromocytoma. *Anesthesiol Clin North Am* 1987; 5: 269-275.
35. Balabaud-Pichon V, Bopp P, Levy F, et al. Excision of adrenal pheochromocytoma and coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 344-346.
36. Pacak K, Keiser HR, Eisenhofer G. Pheochromocytoma. In: DeGroot LJ, Jamenson JL, eds. *Endocrinology*. 5th ed 2006; Philadelphia: Elsevier Saunders; 2501-253.
37. Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Learoyd DL, Delbridge LW, Sidhu SB. Pheochromocytoma: current concepts. *Med J Aust* 2005; 183(4): 201-4.
38. Pereira MA, Souza BF, Freire DS, et al. Feocromocitoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48/5: 751-775.