

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA
CENTRO DE ENSINO E TREINAMENTO – HUCAM**

PAULA GONÇALVES ROMANO CRUZ RIBEIRO

**A DIFERENÇA ENTRE O BLOQUEIO ALFA SELETIVO E NÃO SELETIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À ADRENALECTOMIA POR FEOCROMOCITOMA:
REVISÃO LITERÁRIA**

**Vitória – ES
2019**

PAULA GONÇALVES ROMANO CRUZ RIBEIRO

**A DIFERENÇA ENTRE O BLOQUEIO ALFA SELETIVO E NÃO SELETIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À ADRENALECTOMIA POR FEOCROMOCITOMA:
REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e Centro de Ensino e Treinamento do HUCAM/UFES para obtenção do Título de Especialista em Anestesiologia.

Prof. Doutor Erick Freitas Curi

Orientador

**Vitória – ES
2019**

PAULA GONÇALVES ROMANO CRUZ RIBEIRO

**A DIFERENÇA ENTRE O BLOQUEIO ALFA SELETIVO E NÃO SELETIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À ADRENALECTOMIA POR FEOCROMOCITOMA:
REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e Centro de Ensino e Treinamento do HUCAM/UFES para obtenção do Título de Especialista em Anestesiologia no dia 08 de janeiro de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Erick Freitas Curi

Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto

Prof. Dra. Sigmar Aurea Cabral Pereira

AGRADECIMENTOS

A Deus pôr ter me dado a oportunidade de alcançar o meu sonho de ser anesthesiologista.

Aos meus familiares e amigos que me apoiaram e incentivaram.

Aos professores que formam o corpo da residência médica em anesthesiologia da Universidade Federal do Espírito Santo, Dr. Antônio Roberto Carraretto, Dr. Erick Freitas Curi, Dr. Marcos Célio Brocco e Dr^a Sigmar Áurea Cabral, por todo o conhecimento passado a mim e dedicação.

RESUMO

Introdução: A avaliação pré-operatória de pacientes que serão submetidos a adrenalectomia para feocromocitoma é extremamente necessária, porém as estratégias ainda deixam dúvidas. A preparação do paciente tem objetivo de prevenir instabilidades hemodinâmicas no peroperatório, diminuir os efeitos colaterais das catecolaminas e reduzir os custos hospitalares. O objetivo desse estudo foi elaborar uma revisão de literatura médica especializada para melhor esclarecimento da utilização de bloqueadores alfa seletivos ou não seletivos no pré-operatório de pacientes portadores de feocromocitoma submetidos a adrenalectomia.

Métodos: Revisão de literatura sobre a escolha do uso de bloqueador alfa seletivo e não seletivo no pré-operatório de pacientes portadores de feocromocitoma que serão submetidos a adrenalectomia. Utilizou-se a base de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e dois livros texto.

Discussão: Apesar de ainda não haver consenso, acredita-se que o bloqueio alfa seletivo é de extrema importância para o preparo do paciente que será submetido a adrenalectomia devido ao seu controle pressórico no peroperatório. A avaliação pré-operatória individualizada é de extrema relevância na diminuição da morbidade e mortalidade cirúrgica.

Conclusões: Foram revisados 11 (onze) importantes referências sobre o uso de bloqueadores alfa seletivos e não seletivos em pacientes portadores de feocromocitoma que foram submetidos a adrenalectomia, e se concluiu que a terapia exclusiva com alfa bloqueadores não é suficiente para o preparo pré-operatório.

ABSTRAC

Introduction: *The preoperative evaluation of patients who will undergo adrenalectomy for pheochromocytoma is extremely necessary, but the strategies still leave doubts. The preparation of the patient has the goal of stabilizing hemodynamically the intraoperative and postoperative, reducing the side effects of the catecholamines and reducing the hospital costs. The objective of this study was to create a review of specialized medical literature to better clarify the use of selective or non-selective alpha blockers in the preoperative period of patients with pheochromocytoma undergoing adrenalectomy..*

Methods: *Literature review on the choice of the use of selective and non-selective alpha blockers in the preoperative period of patients with pheochromocytoma who will undergo adrenalectomy. We used the Scientific Eletronic Library Online (SciELO) database and two textbooks.*

Discussion: *Although there is still no consensus, it is believed that selective alpha blockade is extremely important for the preparation of patients who will undergo adrenalectomy due to their intraoperative pressure control. The individualized preoperative evaluation is extremely relevant in the reduction of mortality and surgical morbidity.*

Conclusions: *Eleven important references on the use of selective and non-selective alpha blockers in patients with pheochromocytoma who underwent adrenalectomy were reviewed, and it was concluded that exclusive therapy with alpha blockers is not sufficient for pre- operative.*

Lista de gráficos e tabelas

Gráfico 1 – Valor médio da pressão arterial.

Tabela 1 - Pressão arterial sistólica pré e pós-adrenalectomia.

Tabela 2 - Pressão arterial diastólica pré e pós-adrenalectomia.

*Adaptações de ROCHA, 2015.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
2. OBJETIVOS	10
3. MÉTODOS	11
4. DISCUSSÃO	12
5. CONCLUSÃO	19
6. REFERÊNCIAS.....	20

1. INTRODUÇÃO

O feocromocitoma é um tumor secretório que se desenvolve a partir das células de cromafins do sistema endócrino (glândulas adrenais) e responde por cerca de 0,1% dos casos de hipertensão no adulto. O conhecimento de sua fisiopatologia é de grande relevância para os anesthesiologistas.

O feocromocitoma secreta noradrenalina acompanhada de pequena quantidade de adrenalina, numa proporção de 16:3; mas pode também ter predominância na secreção de adrenalina ou dopamina. Quando o tumor secreta noradrenalina predominantemente, vai ocorrer maior efeito alfa adrenérgico com níveis altos da pressão arterial e bradicardia reflexa. Quando secretam adrenalina que tem maior efeito beta adrenérgico, os pacientes apresentam hipertensão sistólica, hipotensão diastólica e taquicardia reflexa¹.

Os sintomas clássicos incluem taquicardia episódica, sudorese, cefaleia e sinais de hipertensão paroxística. As crises podem ser precipitadas por alterações posturais, emoção, micção e uso de algumas outras drogas como corticosteroides, histamina, hormônio adrenocorticotrófico, metoclopramida, fenotiazina, antidepressivos tricíclicos ou agentes anestésicos². Crises hipertensivas também podem ocorrer como consequência da administração de um bloqueador de receptor beta sem administração preventiva de um bloqueador de receptor alfa⁴. Esses sintomas nem sempre estão presentes e sua presença nem sempre evidencia tal diagnóstico¹.

Para o controle da pressão arterial, o uso de agentes bloqueadores de receptores alfa tem sido estudado. As vantagens teóricas da fenoxibenzamina (um agente bloqueador de receptor alfa inespecífico) relacionam-se com a sua capacidade de permitir a manutenção do volume vascular e bloquear os receptores alfa que dificultam de forma não competitiva a ação das catecolaminas no receptor. No entanto, a fenoxibenzamina produz hipotensão ortostática significativa e taquicardia reflexa. Além disso, pode prolongar e contribuir para a hipotensão que se segue à remoção do tumor¹⁰. Finalmente, apesar do adequado bloqueio alfa, a eliminação total de distúrbios

cardiovasculares é raramente alcançada, e elevações significativas da pressão arterial devem ser antecipadas durante a manipulação do tumor¹.

Clinicamente, dois tipos de bloqueio alfa adrenérgico são amplamente utilizados: seletivos e não seletivos. Os efeitos do bloqueio alfa adrenérgico não seletivo são irreversíveis, inibindo receptores alfa-1 e alfa-2. Este bloqueio tem uma meia-vida de 24h. O bloqueio alfa adrenérgico seletivo inibe competitivamente apenas os receptores alfa 1, causando menos efeitos colaterais. No entanto, a inibição competitiva pode ser superada por níveis elevados de catecolaminas tornando o efeito anti-hipertensivo não tão potente².

No manuseio perioperatório devem ser evitadas as manobras e o uso de fármacos que podem provocar a liberação de catecolaminas, ou potencializar seus efeitos. No intraoperatório há momentos críticos para a ocorrências de crises hipertensivas e/ou arritmias: indução anestésica, intubação, incisão cirúrgica e manuseio do tumor¹.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Revisar a literatura médica especializada referente à utilização de bloqueadores alfa adrenérgicos seletivos ou não seletivos no pré-operatório de pacientes portadores de feocromocitoma que serão submetidos à adrenalectomia.

2.2 ESPECÍFICO

Fomentar protocolo para escolha de utilização de bloqueadores alfa adrenérgicos seletivos ou não seletivos em pacientes que irão se submeter ao procedimento acima.

3. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura sobre a escolha do uso de bloqueadores alfa adrenérgicos seletivos ou não seletivos para pacientes portadores de feocromocitoma que irão se submeter a adrenalectomia. Utilizou-se a base de dados da Scientific Eletronic Library Online (SciELO), onde foram separados artigos entre os anos de 1998 a 2017, através de uma busca que relacionou os seguintes termos na língua inglesa e portuguesa: “feocromocitoma”, “pré-operatório de feocromocitoma”, “adrenalectomia”, “bloqueio α seletivo”. Foram encontrados, com disponibilidade de leitura na íntegra, 09 (nove) artigos. Somou-se à nossa base de informações o Tratado de Anestesiologia – SAESP (7^a Ed.) e o Pharmacology e Physiology in Anesthetic Practice (5^a Ed.).

.

4. DISCUSSÃO

O tratamento definitivo de um feocromocitoma, após a confirmação diagnóstica, é cirúrgico e indispensável⁵. No manuseio perioperatório devem ser evitadas as manobras e o uso dos fármacos que podem provocar a liberação de catecolaminas, ou potencializar seus efeitos¹. Deve-se visar a adequada manutenção da volemia e controle pressórico, se necessário, com drogas vasoativas, como bloqueadores alfa e beta adrenérgicos e nitroprussiato de sódio⁷. Após a ligadura da drenagem venosa do tumor, pode ocorrer um súbito declínio da pressão arterial, por causa da diminuição dos níveis de catecolaminas circulantes e bloqueio alfa e beta residual. Habitualmente, faz-se vigorosa reposição de volume e tratamento com vasopressor de ação direta, como a fenilefrina. A vasopressina pode ser útil¹.

Vários estudos avaliaram os diferentes efeitos de bloqueios alfa seletivo e não seletivo na hemodinâmica intra e pós-operatória. No entanto, a maioria dos estudos tem várias limitações².

Apesar da fenoxibenzamina ter sido recomendada na literatura como bloqueador alfa-adrenérgico não específico, mais recentemente tem sido utilizado a prazosina ou a dazosina⁵. Antagonistas do receptor adrenérgico alfa-1 pós-sinápticos seletivos (prazosina, terazosina, doxazosina) foram utilizados para contornar algumas das desvantagens da fenoxibenzamina. Essa classe de medicamentos não produz taquicardia reflexa e tem duração de ação mais curta, permitindo ajuste mais rápido da dose e diminuindo o bloqueador alfa-adrenérgico e beta-adrenérgico. Foi relatada como eficaz no controle da pressão arterial e manifestações clínicas associadas ao feocromocitoma. Sua segurança tem sido questionada, no entanto, porque precipitou crises hipertensivas em alguns pacientes⁴.

Em relação a fenoxibenzamina, o início do bloqueio alfa-adrenérgico é lento, levando até 60 minutos para atingir o efeito máximo, mesmo após administração intravenosa. Sua meia vida é de cerca de 24 horas, enfatizando a similaridade dos efeitos cumulativos com doses repetidas. A Doxazosina possui 65% de biodisponibilidade com administração via oral e tem seus níveis máximos entre 2 a 3 horas após a administração. Sua eliminação ocorre em 22 horas e é recomendado uma dose única

diária pela manhã. Já a prazosina tem seu início de ação de aproximadamente 30 minutos e duração de ação entre 4 a 6 horas¹.

Os bloqueadores dos canais de cálcio também tiveram sucesso no controle da pressão arterial no feocromocitoma. Esses agentes não produzem hipotensão ou hipotensão ortostática e, portanto, podem ser usados com segurança em pacientes normotensos, mas com episódios ocasionais de hipertensão paroxística. Bloqueadores dos canais de cálcio são agentes úteis na administração de complicações cardiovasculares, pois também podem prevenir vasoespasmo coronariano induzido por catecolaminas. Além disso, não apresentam nenhuma das complicações associadas ao uso crônico da fenoxibenzamina e podem prevenir a resposta hipertensiva ao desafio provocativo. É provável que eles reduzam a pressão arterial, inibindo os aumentos mediados pela noradrenalina no cálcio intracelular no músculo liso vascular, não diminuindo a síntese de catecolaminas nos tumores².

Caojie Liu e col. identificaram 526 pacientes submetidos a adrenalectomia aberta para feocromocitoma e paraganglioma entre maio de 2007 e dezembro de 2016, onde 149 pacientes receberam bloqueio alfa seletivo pré-operatório e 377 receberam bloqueio não seletivo. Pacientes do grupo seletivo mostraram um declínio mais significativo na pressão arterial sistólica no pós-operatório do que no grupo não seletivo ($P=0,041$). Além disso, pareciam receber um efeito anti-hipertensivo a longo prazo. No entanto, não foi encontrada diferença significativa na hemodinâmica intraoperatória, recuperação pós-operatória e complicações entre os grupos³.

Outro estudo comparou a hemodinâmica intraoperatória em pacientes com feocromocitoma normotensos submetidos a ressecção tumoral que receberam alfa bloqueio seletivo (grupo 1) e outro grupo que não recebeu (grupo 2). Cinquenta e nove casos de feocromocitoma foram confirmados pelo exame histopatológico: 38 no grupo 1 e 21 no grupo 2. A análise da pressão arterial intraoperatória e da frequência cardíaca não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Além disso, o uso de noradrenalina, fentolamina e solução colóide intravenosa foi significativamente maior no grupo 1⁸.

Foi também realizado um estudo retrospectivo e descritivo, no qual foram selecionados os prontuários de nove pacientes com diagnóstico de feocromocitoma

entre os anos 1995 e 2013. No pré-operatório, oito dos nove pacientes foram submetidos a alfa bloqueio com prazosina (dose média diária de 6 mg por dia). Em nenhum caso foi necessário realizar betabloqueio prévio a cirurgia. Quatro dos pacientes (44%) apresentaram complicações pós-cirúrgicas: icterícia (1), coleção abdominal (1), pneumonia (1) e endocardite e encefalopatia pós hipoglicemia (1). Depois da cirurgia, cinco pacientes continuaram o uso do anti-hipertensivo e um não teve melhora dos níveis pressóricos. Verificou-se redução importante da pressão arterial conforme o gráfico 1 e tabelas 1 e 2. A porcentagem de pacientes que reduziu o número de anti-hipertensivo no pós-operatório foi de 75%⁵.

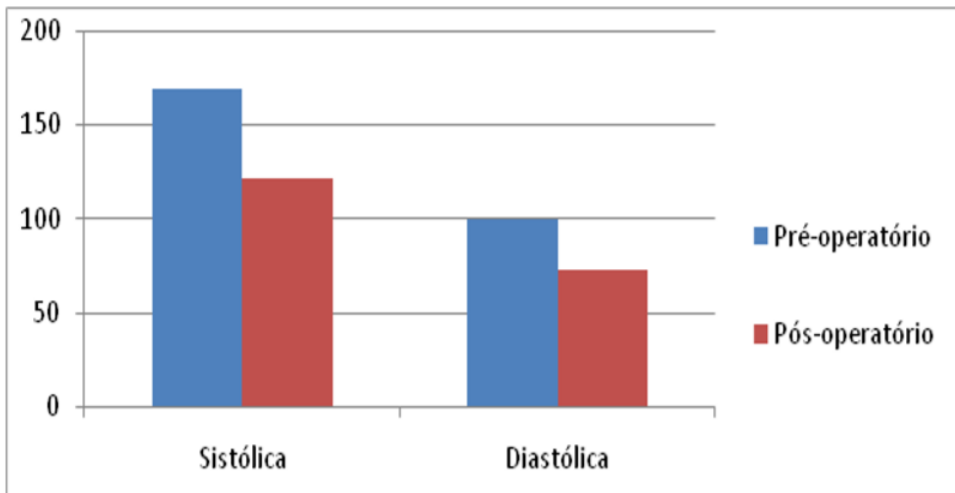


Gráfico 1 – Valor médio da PA (Rocha A. A. E, Guerra R. A. Feocromocitoma: uma análise de nove casos de um hospital terciário. Revista Científica vol. 4 núm. 2, maio/ago 2015. p.6-11.)

Pacientes	PA ao diagnóstico (mmHg)	PA no pós-operatório (mmHg)	% de redução da PA
1	200	150	25
2	170	110	35
3	140	100	28
4	190	120	37
5	150	132	12
6	140	105	25
7	140	140	0
8	160	120	25
9	230	110	52

Tabela 1 - Pressão arterial sistólica pré e pós-adrenalectomia (Rocha A. A. E, Guerra R. A. Feocromocitoma: uma análise de nove casos de um hospital terciário. Revista Científica vol. 4 núm. 2, maio/ago 2015. p.6-11.)

Pacientes	PA ao diagnóstico (mmHg)	PA no pós-operatório (mmHg)	% de redução da PA
1	2	1	50
2	0	0	0
3	2	0	100
4	4	1	75
5	2	1	50
6	2	2	0
7	1	1	0
8	1	0	100
9	3	0	100

Tabela 2 - Pressão arterial diastólica pré e pós-adrenalectomia (Rocha A. A. E, Guerra R. A. Feocromocitoma: uma análise de nove casos de um hospital terciário. Revista Científica vol. 4 núm. 2, maio/ago 2015. p.6-11.)

Em estudos prévios a mortalidade peroperatória associada a ressecção de feocromocitoma diminuiu de 13-45% para 0-3% quando bloqueadores alfa-adrenérgicos são introduzidos no manejo pré-operatório. Laurent Brunaud e col. realizaram um estudo que confirmaram que alfa bloqueadores não seletivos estão associados com hipotensão após a remoção do tumor devido à ligação irreversível da medicação ao receptor alfa, conseqüentemente requerem mais uso de vasopressor no intra-operatório⁹.

Van Der Zee e col. realizaram uma revisão de literatura em cinco estudos onde pode-se afirmar que tanto a fenoxibenzamina quanto a doxazosina são capazes de controlar a pressão arterial no perioperatório em pacientes com feocromocitoma. Parece haver uma tendência, embora não alcance significância estatística em alguns estudos, que a pressão arterial sistólica é ligeiramente melhor controlada pela fenoxibenzamina. No entanto, isso parece resultar em hipotensão pós-operatória mais pronunciada também¹⁰. Para amenizar essa hipotensão os pacientes são aconselhados a ingerir líquidos e sal no pré-operatório. Deve-se ingerir 2-3 litros de líquido (até mais se paciente aceitar) com 5-10g de sal, aumentando o volume intravascular. Hematócritos seriados são mensurados para servirem de guia em uma expansão de volume intravascular adequada¹¹.

A escolha por um bloqueador do canal de cálcio é uma alternativa no pré-operatório baseado no seu potencial de vasodilatação. O baixo custo e sua acessibilidade se tornam uma vantagem comprada ao bloqueador alfa adrenérgico⁹. Eles têm sido utilizados em associação com bloqueio alfa e beta adrenérgicos. Um bloqueador alfa adrenérgico é dado 10-14 dias no pré-operatório para normalizar a pressão artéria e expandir o volume sanguíneo. Quando este bloqueio é alcançado, bloqueadores beta adrenérgicos são iniciados, o que normalmente ocorre de 2-5 dias no pré-operatório. O bloqueador do canal de cálcio é utilizado como segundo esquema quando o bloqueio alfa e beta não estão sendo suficientes, e não para substituir qualquer uma dessas drogas³.

5. CONCLUSÃO

Foram revisadas 11 (onze) importantes referências em relação ao uso de alfa bloqueadores no pré-operatório de pacientes com feocromocitoma que irão se submeter a adrenalectomia. Ficou evidente que o preparo deve-se começar 5-15 dias antes da cirurgia. É de extrema importância o uso de alfa bloqueadores no preparo do paciente, porém a monoterapia é raramente adequada para esse tipo de manejo. Somando a isso, a ingestão adequada de líquidos e sal trouxe um benefício na adequação do volume intravascular. Diante da literatura estudada, não foi possível fomentar um protocolo de escolha para utilização de alfa bloqueadores seletivos e não seletivos, devido à grande divergência que ainda existe.

6. REFERÊNCIAS

- 1- Tonelli, D.; Potério G.M.B. Endocrinopatias e Anestesia. In: Cangiani, L.M. et al. Tratado de Anestesiologia SAESP. 8ª ed. São Paulo: Atheneu, 2011;1147-1172.
- 2- Miller, S. Sympatholytics. In: Flood, P.; Rathmell, J.P.; Shafer, S. Pharmacology e Physiology in Anesthetic Practice. 5ª ed. Wolters Kluwer Health, 2015; 474-500.
- 3- Liu, C. et al. Preoperative selective vs non-selective α -blockade in PPGL patients undergoing adrenalectomy. *Endocr Connect.* 2017;6(8):830-838.
- 4- Mazza, A. et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. *Endocrine.* 2014 Apr;45(3):469-78.
- 5- Rocha, A.A.E.; Guerra, R.A. Feocromocitoma: uma análise de nove casos de um hospital terciário. *Revista Científica* vol. 4 núm. 2, maio/ago 2015. p.6-11.
- 6- Bravo, E.L. Pheochromocytoma: current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, Oct. 2004, v.48, n.5, p.746-750.
- 7- Simões, C.M. et al. Manejo anestésico da ressecção de feocromocitoma adrenal bilateral na infância. *São Paulo Med. J.*, 2005, São Paulo, v. 123, supl. spe, p.44.
- 8- Shao, Y. et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J Hypertens.* 2011 Dec;29(12):2429-32.
- 9- Brunaud, L. et al. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery.* 2014 Dec;156(6):1410-7.
- 10- Van der Zee, P.A.; de Boer, A. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med.* 2014 May;72(4):190-201.
- 11- Ramachandran, R.; Rewari, V. Current perioperative management of pheochromocytomas: *Indian J Urol* 2017;33:19-25.