

FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMAS: DIAGNÓSTICO INTEGRADO, ABORDAGEM ENDÓCRINO-ONCOLÓGICA E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PERSONALIZADAS

PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMAS: INTEGRATED DIAGNOSIS, ENDOCRINE-ONCOLOGICAL APPROACH AND PERSONALIZED THERAPEUTIC STRATEGIES

Lucas Andrade Menezes¹; Maria Antônia Machado Leal²; Marília Santos de Moraes³; João Miguel Nayme⁴

¹ Graduando em Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO) | menezes.lucas420@gmail.com

² Pós-Graduada em Fisioterapia, Centro Universitário do Piauí (antiga FAPI) | mariaantonialeal13@gmail.com

³ Pós-Graduada em Medicina, Uninovafapi | anaoliv196@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina, Universidade de Franca (UNIFRAN) | jmnayme@hotmail.com

Resumo

Esta revisão de escopo teve como objetivo mapear as evidências publicadas entre 2021 e 2026 sobre o diagnóstico integrado, a abordagem endócrino-oncológica e as estratégias terapêuticas personalizadas para pacientes com feocromocitoma e paraganglioma (PPGL). Seguiram-se o método do Joanna Briggs Institute e o checklist PRISMA-ScR. A busca foi feita na MEDLINE, via PubMed, e incluiu revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes, ensaios clínicos e estudos multicêntricos. Dos 135 registros identificados, 65 estudos foram incluídos. Os mais frequentes abordaram terapias sistêmicas, perfil clínico e prognóstico e investigação genética. As evidências apontam o papel central das metanefrinas plasmáticas, ainda com margem para ajustar pontos de corte, e o valor da testagem genética para estratificar risco, sobretudo nas variantes de pseudo-hipóxia e em SDHB. Também indicam boa acurácia da PET/TC com [18F]FDOPA, segurança da cirurgia minimamente invasiva mesmo em tumores grandes e atividade de radiofármacos, inibidores de tirosina-quinase e belzutifano na doença metastática. Persistem lacunas, como a ausência de ensaios randomizados sobre o preparo pré-operatório e terapias sistêmicas e a escassez de dados latino-americanos. Conclui-se que o manejo do PPGL depende de uma integração multiprofissional guiada pelo genótipo.

Palavras-chave: Feocromocitoma; Paraganglioma; Testes genéticos; Metanefrinas; Medicina de precisão.

Abstract

This scoping review aimed to map the evidence published between 2021 and 2026 on integrated diagnosis, the endocrine-oncological approach and personalized therapeutic strategies for patients with pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL). The Joanna Briggs Institute method and the PRISMA-ScR checklist were followed. MEDLINE was searched via PubMed for systematic reviews, meta-analyses, guidelines, clinical trials and multicenter studies. Of the 135 records identified, 65 studies were included. The most frequent topics were systemic therapies, clinical profile and prognosis and genetic investigation. The evidence highlights the central role of plasma metanephrines, with room to refine cutoff values, and the value of genetic testing for risk stratification, especially for pseudohypoxia-related variants and SDHB. It also points to the high accuracy of [18F]FDOPA PET/CT, the safety of minimally invasive surgery even for large tumors, and the activity of radiopharmaceuticals, tyrosine kinase inhibitors and belzutifan in metastatic disease. Gaps remain, including the lack of randomized trials on preoperative preparation and systemic therapies and the scarcity of Latin American data. Management of PPGL therefore depends on genotype-guided multidisciplinary integration.

Keywords: Pheochromocytoma; Paraganglioma; Genetic testing; Metanephrines; Precision medicine.

INTRODUÇÃO

Feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) são neoplasias neuroendócrinas raras originadas das células cromafins da medula adrenal e dos paragânglios extra-adrenais simpáticos e parassimpáticos. Sua apresentação clínica é heterogênea e seu desfecho pode ser letal. O diagnóstico combina suspeita clínica, testes bioquímicos, exames de imagem e confirmação histopatológica (Constantinescu *et al.*, 2022; Garcia-Carbonero *et al.*, 2021). Duas características dão a essas neoplasias uma natureza ao mesmo tempo endócrina e oncológica: a secreção excessiva de catecolaminas e o potencial hereditário e metastático. Por isso, o diagnóstico e o tratamento precoces são decisivos (Tanabe *et al.*, 2026).

A predisposição genética é uma marca desses tumores. Estima-se que 30% a 40% dos pacientes com feocromocitoma aparentemente esporádico tenham uma síndrome hereditária (Araujo-Castro *et al.*, 2023a), e cerca de 70% dos PPGL apresentam variantes patogênicas em genes de suscetibilidade (Li *et al.*, 2025). Na doença metastática, até metade dos casos se associa a variantes germinativas em SDHB (Jimenez *et al.*, 2024). Ao mesmo tempo, o uso crescente de exames de imagem e a vigilância de portadores de variantes antecipam o diagnóstico de tumores pequenos e pouco sintomáticos (Constantinescu *et al.*, 2022). Esse cenário exige um diagnóstico integrado que una avaliação bioquímica, investigação genética, imagem anatômica e funcional e estratificação de risco.

No campo terapêutico, a ressecção cirúrgica precedida de bloqueio adrenérgico continua sendo a base do tratamento, mas seus detalhes vêm sendo revistos (Angelousi *et al.*, 2026). Para a doença metastática, as opções incluem quimioterapia e radionuclídeos como o ¹³¹I-MIBG e o ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, e houve progresso relevante em ensaios com fármacos de alvo molecular (Tanabe *et al.*, 2026). A produção científica recente é volumosa e dispersa em diferentes delineamentos e especialidades, o que justifica um mapeamento sistemático, mais do que uma síntese quantitativa de uma única intervenção.

A revisão de escopo é adequada a esse propósito: ela mapeia conceitos, tipos de evidência e lacunas em temas amplos e heterogêneos (Arksey; O'Malley, 2005; Peters *et al.*, 2020). Assim, este estudo teve como objetivo mapear as evidências científicas publicadas entre 2021 e 2026 sobre o diagnóstico integrado, a abordagem endócrino-oncológica e as estratégias terapêuticas personalizadas para pacientes com PPGL, considerando aspectos clínicos, bioquímicos, genéticos, radiológicos e prognósticos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de escopo conduzida segundo as recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI) (Peters *et al.*, 2020). A revisão seguiu o referencial de Arksey e O'Malley (2005), com os aprimoramentos propostos por Levac, Colquhoun e O'Brien (2010), e foi relatada conforme o checklist PRISMA-ScR (Tricco *et al.*, 2018). O processo teve cinco etapas: (1) identificação da questão de pesquisa; (2) identificação dos estudos relevantes; (3) seleção dos estudos; (4) extração e mapeamento dos dados; e (5) síntese e apresentação dos resultados. O protocolo não foi registrado previamente em plataforma pública.

A questão de pesquisa foi estruturada pela estratégia PCC (População, Conceito e Contexto). A População foi definida como pacientes com feocromocitoma ou paraganglioma. O Conceito abrangeu diagnóstico bioquímico, investigação genética, métodos de imagem, estratificação de risco, tratamento cirúrgico e terapias sistêmicas. O Contexto foi a atenção endócrino-oncológica em qualquer nível assistencial. A questão norteadora foi: "Quais são os principais avanços e evidências científicas relacionados ao diagnóstico integrado, à abordagem endócrino-oncológica e às estratégias terapêuticas personalizadas para pacientes com feocromocitoma e paragangliomas, considerando os aspectos clínicos, bioquímicos, genéticos, radiológicos e prognósticos?".

A busca foi realizada em outubro de 2026 na MEDLINE, por meio do PubMed. A estratégia foi adaptada da proposta inicial para a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), combinando descritores MeSH e termos livres com operadores booleanos e aplicando filtros de período, idioma, estudos em humanos e tipo de publicação. A estratégia completa foi: ("Pheochromocytoma"[MeSH Terms] OR "Paraganglioma"[MeSH Terms] OR pheochromocytoma[tiab] OR phaeochromocytoma[tiab] OR paraganglioma[tiab] OR paragangliomas[tiab]) AND (diagnosis[tiab] OR genetics[tiab] OR metanephrines[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR "precision medicine"[tiab]) AND 2021:2026[dp] AND humans[mh] AND (english[la] OR portuguese[la] OR spanish[la]) AND (systematic review[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice guideline[pt] OR guideline[pt] OR clinical trial[pt] OR multicenter study[pt]). A literatura cinzenta não foi incluída.

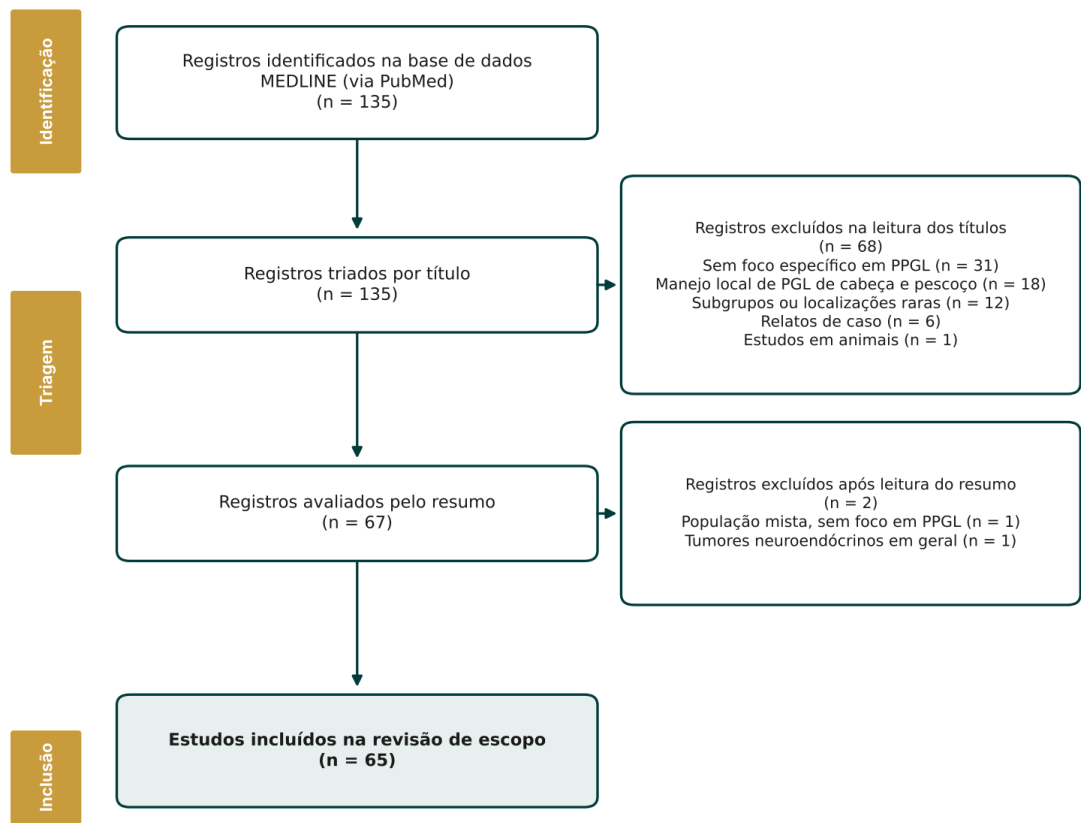
Foram incluídos estudos publicados entre 2021 e 2026, em inglês, português ou espanhol, com foco em PPGL e que abordassem pelo menos um dos componentes do Conceito. Os delineamentos elegíveis foram revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes de prática clínica, ensaios clínicos e estudos multicêntricos. Foram excluídos estudos sem foco específico em PPGL (como estudos sobre incidentalomas adrenais em geral, outras neoplasias ou populações mistas sem predomínio de PPGL), relatos de caso, estudos em animais e estudos sobre manejo local otorrinolaringológico ou vascular de paragangliomas de cabeça e pescoço. Também foram excluídos estudos restritos a subgrupos específicos, como população pediátrica, gestação ou localizações e apresentações raras, por exigirem abordagem própria.

A seleção ocorreu em duas etapas, leitura de títulos e leitura de resumos, e foi conduzida por um único revisor. Os dados foram extraídos dos registros da MEDLINE (título, resumo e metadados) em um formulário padronizado com as variáveis: autor e ano, delineamento, eixo temático e principais achados. Os estudos foram agrupados em oito eixos temáticos definidos a partir do Conceito. Em coerência com o propósito de mapeamento das revisões de escopo, não se fez avaliação da qualidade metodológica dos estudos (Peters *et al.*, 2020). A síntese foi descritiva, com frequências absolutas e relativas e apresentação narrativa por eixo. Por se tratar de pesquisa com dados secundários de domínio público, não houve necessidade de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca identificou 135 registros. Após a leitura dos títulos, 68 foram excluídos e 67 tiveram o resumo avaliado. Dois estudos foram excluídos nessa etapa, e 65 compuseram a amostra final (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos, adaptado do PRISMA-ScR



Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base em Tricco *et al.* (2018).

Quanto ao delineamento, predominaram os estudos observacionais (n = 35), seguidos de revisões sistemáticas e metanálises (n = 16), ensaios ou estudos clínicos (n = 12) e diretrizes de prática clínica (n = 2). Os anos com mais publicações foram 2025 (n = 15) e 2026 (n = 11). Nenhum estudo foi desenvolvido especificamente em população brasileira; a única contribuição latino-americana

foi um registro argentino de sete décadas (De Miguel *et al.*, 2024). A distribuição por eixo temático está na Tabela 1, e a caracterização individual dos estudos, no Quadro 1.

Tabela 1 – Distribuição dos estudos incluídos por eixo temático

Eixo temático	n	%	Estudos (nº no Quadro 1)
Diagnóstico bioquímico	6	9,2	1, 2, 3, 4, 5, 6
Investigação genética	10	15,4	7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Imagem e diagnóstico tecidual	5	7,7	17, 18, 19, 20, 21
Perfil clínico, risco e prognóstico	12	18,5	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33
Preparo e manejo perioperatório	7	10,8	34, 35, 36, 37, 38, 39, 40
Tratamento cirúrgico	9	13,8	41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49
Terapias sistêmicas	14	21,5	50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63
Diretrizes	2	3,1	64, 65

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos

Nº	Autor (ano)	Delineamento	Eixo	Principais achados
1	Yonamine <i>et al.</i> (2026)	Coorte retrospectiva multicêntrica (n = 817)	Diagnóstico bioquímico	Os pontos de corte vigentes das metanefrinas plasmáticas livres (imunoensaio) tiveram especificidade de 99,9% e sensibilidade de 82,2% (76,0% no paraganglioma abdominal); o desempenho foi semelhante ao das medidas urinárias, e os autores propõem otimizar os pontos de corte.
2	Xing <i>et al.</i> (2024)	RS e metanálise (13 estudos; 1.470 pacientes)	Diagnóstico bioquímico	A cromogranina A teve sensibilidade agrupada de 0,86, especificidade de 0,90 e AUC de 0,93, o que a torna um marcador auxiliar.
3	Tsiomidou <i>et al.</i> (2022)	Estudo clínico prospectivo unicêntrico (46 analisados)	Diagnóstico bioquímico	O teste de supressão com clonidina afastou resultados falso-positivos de normetanefrina com especificidade de 100%.
4	Pamporaki <i>et al.</i> (2021)	Estudo clínico (170 pacientes em hemodiálise)	Diagnóstico bioquímico	A coleta pelo shunt, perto do fim da sessão de hemodiálise, foi a condição de amostragem mais adequada; o estudo definiu intervalos de referência próprios para as metanefrinas plasmáticas.
5	Constantinescu <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática	Diagnóstico bioquímico	O termo "silencioso" aparece na literatura sem definição única; os autores propõem uma terminologia padronizada que distingue ausência de sinais clínicos de ausência de excesso bioquímico.
6	Richter <i>et al.</i> (2022)	Estudo multicêntrico (244 com PGL de cabeça e pescoço)	Diagnóstico bioquímico	A metoxitiramina plasmática foi o principal marcador bioquímico dos PGL de cabeça e pescoço; aumentos acentuados de normetanefrina ocorreram em apenas 3,7% dos pacientes.
7	Halperin <i>et al.</i> (2026)	Coorte prospectiva multicêntrica (n = 221)	Investigação genética	Variantes patogênicas estavam presentes em 64,7% dos pacientes; diagnóstico antes dos 41 anos com história familiar positiva teve VPP de 100%, e variantes ligadas à pseudo-hipóxia associaram-se a doença multifocal ou metastática.
8	Charoenngam <i>et al.</i> (2026)	RS (45 estudos; 127 pacientes)	Investigação genética	Na MEN5 por variantes germinativas de MAX, o feocromocitoma foi o tumor mais frequente, seguido de adenoma hipofisário e paraganglioma.
9	Park <i>et al.</i> (2025)	Coorte retrospectiva (n = 627) e RS de 44 estudos	Investigação genética	Variantes germinativas foram encontradas em 29,7% dos pacientes; o cluster 1 associou-se a idade menor, localização extra-adrenal e metástases, e o cluster 1A teve mais metástases que o 1B (38,8% vs. 12,5%).
10	Xu <i>et al.</i> (2026)	Coorte retrospectiva (n = 897; dois centros)	Investigação genética	Pacientes com mais de 50 anos tiveram mais tumores incidentais, menos sintomas catecolaminérgicos, normetanefrina mais baixa e mais hiperglicemia.
11	Araujo-Castro <i>et al.</i> (2023a)	Coorte retrospectiva multicêntrica (n = 245)	Investigação genética	Um modelo com idade, doença cardiovascular, noradrenalina urinária e tamanho tumoral previu feocromocitoma hereditário com AUC de 0,800.
12	Davidoff <i>et al.</i> (2022)	Estudo multicêntrico (181 portadores de SDHB)	Investigação genética	Os tumores detectados por vigilância eram menores que os dos probandos (27 vs. 45 mm), e a sobrevida livre de metástases em 10 anos foi maior (84% vs. 66%); tumores ≥ 40 mm associaram-se a metástase.
13	Li <i>et al.</i> (2025)	Coorte retrospectiva (671 analisados)	Investigação genética	A instabilidade hemodinâmica intraoperatória (61,8%) associou-se ao perfil genético e foi mais frequente em portadores de variantes de HRAS (OR 3,82).
14	Koh <i>et al.</i> (2024)	RS e metanálise (42 estudos; 8.849 pacientes)	Investigação genética	Nos PGL de cabeça e pescoço, a multifocalidade associou-se a SDHD e as metástases a SDHB.
15	Drossart <i>et al.</i> (2025)	Estudo prospectivo multicêntrico (n = 231)	Investigação genética	A análise tumoral superou a germinativa na definição do status genético; succinato plasmático acima de 4,94 µM identificou portadores de SDHx com sensibilidade de 65% e especificidade de 92%.
16	Erhart <i>et al.</i> (2025)	Estudo multicêntrico (173 PGL carotídeos)	Investigação genética	Variantes patogênicas (principalmente em SDHD) estavam presentes em 45,1% e associaram-se a idade menor, multifocalidade, bilateralidade e recorrência local.
17	Zhao <i>et al.</i> (2025)	Metanálise (16 estudos)	Imagem e diagnóstico tecidual	A PET/TC com [18F]FDOPA teve sensibilidade de 97%, especificidade de 94% e AUC de 0,99 no diagnóstico inicial do feocromocitoma.

Nº	Autor (ano)	Delineamento	Eixo	Principais achados
18	Kong <i>et al.</i> (2022)	Multicêntrico com validação prospectiva (305 pacientes)	Imagem e diagnóstico tecidual	Um modelo radiômico-clínico baseado em RM diferenciou feocromocitoma de outras lesões adrenais (AUC de 0,807 na validação externa).
19	Chao <i>et al.</i> (2025)	Multicêntrico retrospectivo (n = 158)	Imagem e diagnóstico tecidual	Um modelo radiômico de TC contrastada foi desenvolvido para diferenciar carcinoma adrenocortical de feocromocitoma ≥ 4 cm e testado em coorte externa.
20	Araujo-Castro <i>et al.</i> (2022)	Multicêntrico retrospectivo (n = 1.131)	Imagem e diagnóstico tecidual	O alto conteúdo lipídico na TC sem contraste teve especificidade de 96,2% para afastar feocromocitoma; a probabilidade foi de 0,1% em lesões < 20 mm com essa característica.
21	Zhang <i>et al.</i> (2023)	RS e metanálise de dados individuais (86 pacientes)	Imagem e diagnóstico tecidual	A biópsia por agulha grossa não causou óbitos, mas 14,8% dos pacientes tiveram complicações que exigiram internação ou intervenção.
22	Uzun <i>et al.</i> (2026)	Multicêntrico retrospectivo (n = 426)	Perfil clínico, risco e prognóstico	Tumores incidentais e clinicamente detectados tiveram sobrevida livre de doença semelhante; doença hereditária e estágio avançado foram preditores de persistência ou recorrência.
23	Araujo-Castro <i>et al.</i> (2023b)	Multicêntrico retrospectivo (n = 303)	Perfil clínico, risco e prognóstico	A recorrência ocorreu em 7,9% dos pacientes e associou-se a variante em SDHB (HR 13,3), normetanefrina urinária mais alta e maior tamanho tumoral.
24	Li <i>et al.</i> (2023)	Multicêntrico retrospectivo (n = 1.127)	Perfil clínico, risco e prognóstico	A recorrência foi de 14,7% nos casos esporádicos e de 47,5% nos portadores de variantes de pseudo-hipóxia; 29,1% das recorrências esporádicas ocorreram após 10 anos ou mais.
25	Moog <i>et al.</i> (2021)	Multicêntrico retrospectivo (55 pacientes)	Perfil clínico, risco e prognóstico	No feocromocitoma localmente avançado, 22% dos pacientes tiveram recorrência, e a mediana de sobrevida livre de recorrência foi de 115 meses.
26	Laganà <i>et al.</i> (2024)	Multicêntrico multinacional (n = 294)	Perfil clínico, risco e prognóstico	Eventos esqueléticos ocorreram em 31% dos pacientes com metástases ósseas; tratamento com 131I-MIBG e ausência de metástases hepáticas associaram-se a menor risco.
27	Del Olmo-García <i>et al.</i> (2026)	Retrospectivo em dois centros (n = 49)	Perfil clínico, risco e prognóstico	Na doença metastática, a sobrevida livre de progressão pareceu maior com radionuclídeos em primeira linha; a sobrevida global mediana foi de 48 meses.
28	De Angelis <i>et al.</i> (2023)	Multicêntrico retrospectivo (n = 18)	Perfil clínico, risco e prognóstico	No choque cardiogênico induzido por feocromocitoma, a fração de ejeção mediana foi de 25%; 61% dos pacientes precisaram de suporte circulatório mecânico e todos foram operados.
29	Fischer <i>et al.</i> (2025)	Coorte multicêntrica (ProsPheo/ENS@T)	Perfil clínico, risco e prognóstico	A disglícemia persistiu no longo prazo após a ressecção, em comparação com portadores assintomáticos de variantes.
30	Kakargia <i>et al.</i> (2026)	Multicêntrico retrospectivo	Perfil clínico, risco e prognóstico	A carga cardiometabólica era elevada, e a adrenalectomia melhorou HbA1c, glicemia, colesterol e LDL sem alterar o IMC.
31	Tadic <i>et al.</i> (2021)	Metanálise (3 estudos; 92 pacientes)	Perfil clínico, risco e prognóstico	A cirurgia melhorou o strain longitudinal global e a geometria ventricular sem alterar a fração de ejeção.
32	De Miguel <i>et al.</i> (2024)	Registro multicêntrico (Argentina)	Perfil clínico, risco e prognóstico	O incidentaloma como forma de apresentação passou de 3,9% para 21,8% dos casos; 30,4% dos pacientes tinham perfil hereditário, sobretudo MEN2, VHL e PGL4.
33	Iglesias <i>et al.</i> (2021)	Multicêntrico retrospectivo (três centros)	Perfil clínico, risco e prognóstico	A cintilografia com 123I-MIBG teve sensibilidade de 81,9%, e complicações perioperatórias ocorreram em cerca de 20% dos pacientes (crise hipertensiva em 9,4%).
34	Angelousi <i>et al.</i> (2026)	Revisão sistemática	Preparo e manejo perioperatório	As diretrizes recomendam o alfbloqueio pré-operatório, mas metanálises e coortes recentes não mostram benefício em populações selecionadas; faltam ensaios randomizados.
35	Araujo-Castro <i>et al.</i> (2025a)	Multicêntrico retrospectivo	Preparo e manejo perioperatório	O betabloqueio pré-operatório foi mais usado em tumores clinicamente ativos; o excesso de arritmias pareceu relacionado ao uso de fenoxibenzamina.
36	Zawadzka <i>et al.</i> (2021)	RS e metanálise	Preparo e manejo perioperatório	O alfbloqueio não seletivo controlou melhor os picos pressóricos intraoperatórios, com morbidade e mortalidade semelhantes às do seletivo.
37	Gruber <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática	Preparo e manejo perioperatório	A metirosina mostrou-se um complemento seguro ao bloqueio adrenérgico quando há alto risco de liberação de catecolaminas.
38	Araujo-Castro <i>et al.</i> (2024)	Coorte retrospectiva multicêntrica	Preparo e manejo perioperatório	Crises hipertensivas ocorreram em até 20% das ressecções e associaram-se a PAS pré-operatória, tamanho tumoral, ausência de reposição oral de sódio e ausência de glicocorticoide pré-operatório.
39	Araujo-Castro <i>et al.</i> (2025b)	Estudo internacional com pareamento por propensão	Preparo e manejo perioperatório	A hipertensão pré-operatória não foi fator independente de complicações após a adrenalectomia.
40	Hallin Thompson <i>et al.</i> (2021)	Multicêntrico (registro Eurocrine)	Preparo e manejo perioperatório	O feocromocitoma subclínico incidental foi comum, e a ausência de alfbloqueio não teve efeito aparente nas complicações.
41	Parente <i>et al.</i> (2025)	Multicêntrico internacional	Tratamento cirúrgico	A adrenalectomia robótica teve resultados semelhantes aos da laparoscópica, com possível redução das complicações graves.
42	Wang <i>et al.</i> (2024)	RS e metanálise (6 estudos; 658 pacientes)	Tratamento cirúrgico	A via robótica teve menor perda sanguínea e internação mais curta, sem diferença nos demais desfechos.
43	McLennan <i>et al.</i> (2025)	Multicêntrico internacional	Tratamento cirúrgico	Tumores ≥ 6 cm tiveram mais complicações graves, mas a cirurgia minimamente invasiva associou-se de forma independente a menor morbidade.
44	Gan <i>et al.</i> (2023)	RS e metanálise	Tratamento cirúrgico	A adrenalectomia laparoscópica foi segura em tumores > 6 cm, e a via transabdominal teve desempenho superior à retroperitoneal.

Nº	Autor (ano)	Delineamento	Eixo	Principais achados
45	Araujo-Castro <i>et al.</i> (2025c)	RS e metanálise	Tratamento cirúrgico	A adrenalectomia parcial teve cura bioquímica e complicações semelhantes às da total, com menos insuficiência adrenal e mais recorrência (OR 2,55).
46	Zawadzka <i>et al.</i> (2023)	RS e metanálise	Tratamento cirúrgico	No feocromocitoma bilateral, a cirurgia parcial reduziu as crises adrenais (OR 0,3) e aumentou a recorrência (OR 3,72), sem diferença em metástases ou mortalidade.
47	Xu <i>et al.</i> (2024)	Coorte multicêntrica (estudo PRAP)	Tratamento cirúrgico	Nos tumores hereditários, a cirurgia parcial teve mais recidiva local, com metástases e mortalidade específica semelhantes; 26% desenvolveram doença contralateral metacrônica.
48	Donato <i>et al.</i> (2026)	Estudo comparativo multicêntrico	Tratamento cirúrgico	Os casos bilaterais eram mais jovens, tinham tumores menores e mais variantes germinativas; a normalização bioquímica foi menos frequente, com morbidade cirúrgica semelhante.
49	Xue <i>et al.</i> (2023)	Estudo de intervenção com controles históricos	Tratamento cirúrgico	A técnica retroperitoneoscópica com rotação renal em tumores ≥ 6 cm associou-se a menos complicações e recuperação mais rápida.
50	Okamoto <i>et al.</i> (2026)	Ensaio clínico de fase I	Terapias sistêmicas	O 211At-MABG não causou toxicidade limitante de dose; houve uma resposta parcial e sete casos de doença estável.
51	Cui <i>et al.</i> (2025)	Ensaio clínico de fase II (n = 29)	Terapias sistêmicas	Com o anlotinibe, a taxa de controle de doença foi de 95,5% e a de resposta objetiva de 31,8%; houve hipertensão em 82,8% dos pacientes.
52	Jimenez <i>et al.</i> (2025)	Ensaio clínico de fase II (LITESPARK-015)	Terapias sistêmicas	O belzutifano produziu respostas duráveis, com SLP mediana de 22,3 meses e anemia grau 3 em 22% dos pacientes; 32% reduziram anti-hipertensivos.
53	Lin <i>et al.</i> (2025)	Ensaio clínico de fase II	Terapias sistêmicas	Com 177Lu-DOTATATE, a SLP mediana foi de 19,9 meses (12,9 meses em SDHx); houve síndrome de liberação de catecolaminas grau ≥ 3 em 17%.
54	Nasca <i>et al.</i> (2024)	Ensaio clínico de fase II (SUTNET; n = 50)	Terapias sistêmicas	Com sunitinibe, a SLP em 12 meses foi de 53,4% e a resposta objetiva de 15,6%, sem correlação com o genótipo.
55	Jimenez <i>et al.</i> (2024)	Ensaio clínico de fase II (Natalie; n = 17)	Terapias sistêmicas	O cabozantinibe teve resposta objetiva de 25,0%, sem eventos adversos grau 4.
56	Fischer <i>et al.</i> (2023b)	Coorte retrospectiva multicêntrica	Terapias sistêmicas	Todas as terapias sistêmicas tiveram controle de doença razoável, inclusive em portadores de SDHB.
57	Tang <i>et al.</i> (2023)	Coorte unicêntrica com revisão da literatura	Terapias sistêmicas	A terapia com radionuclídeos receptor-peptídeo (PRRT) teve controle de doença de 63,6% e SLP mediana de 25,9 meses, com boa tolerância.
58	Zhou <i>et al.</i> (2023)	Metanálise (7 estudos; 160 pacientes)	Terapias sistêmicas	Com inibidores de tirosina-quinase, a resposta parcial agrupada foi de 32,0%, o controle de doença de 85,6% e a SLP mediana de 8,9 meses.
59	Prado-Wohlwend <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática	Terapias sistêmicas	O 177Lu-DOTATATE teve SLP, em média, 10 meses maior que o 131I-MIBG, com melhores resultados nos tumores adrenais.
60	Anderson <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico de fase II	Terapias sistêmicas	O ONC201 foi bem tolerado; no braço de feocromocitoma/paraganglioma, houve uma resposta parcial e sete casos de doença estável.
61	Inaki <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico de fase II multicêntrico	Terapias sistêmicas	O 131I-MIBG em dose única reduziu as catecolaminas, com resposta radiológica de 5,9% pelo RECIST.
62	Severi <i>et al.</i> (2021)	Análise de ensaios clínicos de fase II	Terapias sistêmicas	A PRRT teve controle de doença de 80%, sem interferência das variantes de SDHx na eficácia.
63	Fischer <i>et al.</i> (2023a)	Coorte multicêntrica	Terapias sistêmicas	A expressão de SSTR2 (presente em 50% dos casos) associou-se a SDHB/SDHx e a doença metastática.
64	Tanabe <i>et al.</i> (2026)	Diretriz (Sociedade Japonesa de Endocrinologia)	Diretrizes	A diretriz recomenda alfabloqueio (com metirosina, se necessário), cirurgia laparoscópica, seguimento prolongado, terapias com radionuclídeos ou quimioterapia na doença metastática e testagem genética.
65	Garcia-Carbonero <i>et al.</i> (2021)	Diretriz multidisciplinar (sociedades espanholas)	Diretrizes	Recomendações multiprofissionais sobre genética, diagnóstico bioquímico e por imagem, tratamento e seguimento.

Fonte: elaborado pelos autores (2026), com dados da MEDLINE.

Diagnóstico bioquímico

As metanefrinas fracionadas continuam sendo o eixo do diagnóstico bioquímico, mas os estudos mostram que seu desempenho depende do método, do ponto de corte e das condições pré-analíticas. Em uma coorte japonesa de 817 adultos, os pontos de corte vigentes para metanefrinas plasmáticas medidas por imunoensaio tiveram especificidade quase absoluta e sensibilidade de apenas 82,2%, e os falso-negativos se concentraram nos paragangliomas abdominais (Yonamine *et al.*, 2026). Em pacientes em hemodiálise, a coleta pelo shunt perto do fim da sessão, com intervalos de referência próprios, reduziu as distorções (Pamporaki *et al.*, 2021). Diante de elevações discretas de normetanefrina, o teste de supressão com clonidina afastou com segurança os resultados falso-positivos (Tsiomidou *et al.*, 2022).

Outros marcadores complementam as metanefrinas. A cromogranina A teve boa acurácia agrupada, mas funciona como exame auxiliar (Xing *et al.*, 2024). Nos paragangliomas de cabeça e pescoço, de origem parassimpática, a metoxitiramina plasmática foi o principal marcador, já que a normetanefrina raramente se eleva (Richter *et al.*, 2022). A proposta de padronizar o termo

"silencioso" para distinguir tumores sem sinais clínicos daqueles sem excesso bioquímico (Constantinescu *et al.*, 2022) tem implicações práticas, porque o perfil bioquímico orienta o preparo pré-operatório e o seguimento.

Investigação genética

A genética foi um dos eixos mais estudados, o que reflete sua transição de exame complementar para ferramenta de estratificação de risco. Uma coorte coreana de 627 pacientes encontrou variantes germinativas em 29,7% dos casos. O cluster 1 (pseudo-hipóxia) associou-se a diagnóstico mais precoce, localização extra-adrenal e metástases, enquanto o cluster 2 (sinalização de quinases) recorreu com frequência, mas raramente produziu metástases (Park *et al.*, 2025). Uma coorte prospectiva multicêntrica reforçou que diagnóstico precoce e história familiar positiva predizem a presença de variante patogênica, e que variantes de pseudo-hipóxia elevam o risco de doença multifocal ou metastática (Halperin *et al.*, 2026).

Outros estudos ampliam o uso clínico da informação genética. Um modelo com idade, comorbidade cardiovascular, noradrenalina urinária e tamanho tumoral estimou probabilidade inferior a 2% de doença hereditária em idosos com tumores unilaterais grandes (Araujo-Castro *et al.*, 2023a). Em pacientes acima de 50 anos, a apresentação foi mais frequentemente incidental e oligossintomática (Xu *et al.*, 2026). O genótipo também se associou à instabilidade hemodinâmica intraoperatória, maior em portadores de variantes de HRAS (Li *et al.*, 2025). A análise do tecido tumoral superou a germinativa na definição do status genético, e o succinato plasmático e a imuno-histoquímica para SDHB, SDHA e CA9 surgiram como biomarcadores acessíveis (Drossart *et al.*, 2025).

A vigilância de portadores mostrou benefício concreto. Entre portadores de SDHB, os tumores detectados por rastreamento eram menores e se associaram a maior sobrevida livre de metástases e menor mortalidade do que os tumores dos probandos (Davidoff *et al.*, 2022). Nos paragangliomas de cabeça e pescoço e carotídeos, variantes em SDHD associaram-se a multifocalidade e recorrência, e variantes em SDHB a metástases (Koh *et al.*, 2024; Erhart *et al.*, 2025). A revisão sobre a MEN5 por variantes de MAX ampliou o espectro sindrômico, com predomínio de feocromocitoma (Charoenngam *et al.*, 2026). Em conjunto, os achados sustentam a incorporação da testagem e do aconselhamento genéticos ao manejo, tema tratado pelas diretrizes recentes (Garcia-Carbonero *et al.*, 2021; Tanabe *et al.*, 2026).

Métodos de imagem e diagnóstico tecidual

Na imagem funcional, uma metanálise mostrou sensibilidade e especificidade elevadas da PET/TC com [18F]FDOPA no diagnóstico inicial do feocromocitoma (Zhao *et al.*, 2025). Na imagem anatômica, o alto conteúdo lipídico na TC sem contraste praticamente afastou feocromocitoma em lesões adrenais pequenas (Araujo-Castro *et al.*, 2022). Esse achado pode racionalizar a investigação bioquímica de incidentalomas, embora deva ser validado em outras populações. Modelos radiômicos baseados em RM e em TC contrastada tiveram desempenho promissor para diferenciar feocromocitoma de outras lesões adrenais, incluindo o carcinoma adrenocortical (Kong *et al.*, 2022; Chao *et al.*, 2025), mas ainda são ferramentas em fase de validação. A revisão sobre biópsia por agulha grossa registrou complicações graves em 14,8% dos casos descritos (Zhang *et al.*, 2023), o que sugere a necessidade de excluir PPGL bioquimicamente antes de biopsiar massas adrenais ou retroperitoneais suspeitas.

Perfil clínico, estratificação de risco e prognóstico

Os estudos prognósticos convergem em três fatores de risco para recorrência e metástase: variante em SDHB, tumor de maior tamanho e fenótipo noradrenérgico ou dopaminérgico (Araujo-Castro *et al.*, 2023b; Li *et al.*, 2023). Um dado relevante para o seguimento é que quase um terço das recorrências em pacientes sem variante patogênica ocorreu após dez anos ou mais (Li *et al.*, 2023), o que respalda a recomendação de seguimento prolongado (Tanabe *et al.*, 2026). Tumores incidentais e clinicamente detectados tiveram sobrevida livre de doença semelhante (Uzun *et al.*, 2026). No feocromocitoma localmente avançado, cerca de um quinto dos pacientes recorreu (Moog *et al.*, 2021).

O excesso de catecolaminas também gera morbidade cardiovascular e metabólica. O choque cardiogênico induzido por feocromocitoma exigiu suporte circulatório mecânico na maioria dos casos, com boa recuperação após a cirurgia (De Angelis *et al.*, 2023). A adrenalectomia melhorou parâmetros glicêmicos e lipídicos (Kakargia *et al.*, 2026) e a mecânica ventricular (Tadic *et al.*, 2021), mas a disglícemia pode persistir no longo prazo (Fischer *et al.*, 2025). Na doença metastática, eventos esqueléticos afetaram

quase um terço dos pacientes com metástases ósseas (Laganà *et al.*, 2024). A carga tumoral no início do tratamento pareceu orientar melhor a resposta do que a progressão radiológica isolada (Del Olmo-García *et al.*, 2026). O registro argentino de longo prazo descreveu o aumento das apresentações incidentais e uma proporção relevante de síndromes hereditárias (De Miguel *et al.*, 2024). Já uma série espanhola de três décadas descreveu tumores predominantemente grandes, sintomáticos e esporádicos (Iglesias *et al.*, 2021).

Preparo e manejo perioperatório

O preparo pré-operatório concentra uma das principais controvérsias. As diretrizes mantêm o alfabloqueio como recomendação (Tanabe *et al.*, 2026), mas uma revisão recente destacou que metanálises e coortes não mostram benefício consistente em mortalidade ou complicações em populações selecionadas, e defendeu ensaios randomizados (Angelousi *et al.*, 2026). Isso converge com o registro Eurocrine, no qual pacientes sem alfabloqueio não tiveram mais complicações (Hallin Thompson *et al.*, 2021). Quando o bloqueio é usado, o não seletivo controlou melhor os picos pressóricos, com morbidade semelhante (Zawadzka *et al.*, 2021). A metirosina mostrou-se um complemento seguro em cenários de alto risco (Gruber *et al.*, 2021). Entre os fatores associados à crise hipertensiva intraoperatória estão a pressão sistólica pré-operatória, o tamanho tumoral e a ausência de reposição oral de sódio (Araujo-Castro *et al.*, 2024). A hipertensão pré-operatória, por si só, não foi fator independente de complicações (Araujo-Castro *et al.*, 2025b).

Tratamento cirúrgico

A cirurgia minimamente invasiva se consolidou. As abordagens robótica e laparoscópica tiveram resultados equivalentes, com possíveis vantagens da robótica em perda sanguínea, tempo de internação e complicações graves (Wang *et al.*, 2024; Parente *et al.*, 2025). Mesmo em tumores com 6 cm ou mais, que têm maior morbidade, a via minimamente invasiva associou-se de forma independente a menos complicações (McLennan *et al.*, 2025; Gan *et al.*, 2023). A adrenalectomia parcial surge como estratégia personalizada para doença bilateral ou hereditária: preserva a função adrenal e reduz crises adrenais, ao custo de maior recidiva local, sem impacto em metástases ou mortalidade (Zawadzka *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2024; Araujo-Castro *et al.*, 2025c). Esse equilíbrio depende do genótipo, já que a doença contralateral metacrônica foi mais frequente em portadores de RET, VHL e MAX (Xu *et al.*, 2024), e a doença bilateral se associou fortemente a síndromes genéticas (Donato *et al.*, 2026).

Terapias sistêmicas na doença metastática

As terapias sistêmicas formaram o maior eixo, o que mostra a expansão do arsenal terapêutico. Entre os radiofármacos, o ¹⁷⁷Lu-DOTATATE teve atividade relevante em ensaio de fase II, com sobrevida livre de progressão menor nos portadores de SDHx e risco de síndrome de liberação de catecolaminas (Lin *et al.*, 2025). Dados de longo prazo sugerem melhor desempenho do ¹⁷⁷Lu do que do ⁹⁰Y (Severi *et al.*, 2021). A comparação indireta favoreceu o ¹⁷⁷Lu-DOTATATE sobre o ¹³¹I-MIBG, sobretudo nos tumores adrenais (Prado-Wohlwend *et al.*, 2022). A expressão de SSTR2, mais intensa em tumores SDHB, pode ter potencial como biomarcador para essas terapias (Fischer *et al.*, 2023a). Novos radiofármacos emissores alfa, como o ²¹¹At-MABG, estão em fase inicial (Okamoto *et al.*, 2026).

Os inibidores de tirosina-quinase tiveram controle de doença elevado em metanálise (Zhou *et al.*, 2023) e em ensaios com sunitinibe, cabozantinibe e anlotinibe (Nasca *et al.*, 2024; Jimenez *et al.*, 2024; Cui *et al.*, 2025), com hipertensão como evento adverso frequente. O avanço mais marcante foi o belzutifano, inibidor do HIF-2α com racional ligado à pseudo-hipóxia, que produziu respostas duráveis e reduziu a necessidade de anti-hipertensivos (Jimenez *et al.*, 2025). Dados de vida real indicam que todas as modalidades oferecem controle de doença razoável, inclusive em portadores de SDHB (Fischer *et al.*, 2023b). Por outro lado, ainda não há estudos comparativos randomizados que definam a sequência ideal de tratamento.

Lacunas e implicações

O mapeamento revela lacunas importantes. Faltam ensaios clínicos randomizados sobre o preparo pré-operatório e sobre a sequência de terapias sistêmicas. Os modelos preditivos genéticos e radiômicos carecem de validação externa em populações diversas. Os desfechos relatados pelos pacientes e a qualidade de vida são pouco explorados. A produção latino-americana e brasileira

é escassa, o que limita a transposição dos achados para a realidade do Sistema Único de Saúde, sobretudo quanto ao acesso à testagem genética e à medicina nuclear.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de escopo mapeou 65 estudos sobre feocromocitoma e paraganglioma publicados entre 2021 e 2026. As evidências mostram uma abordagem cada vez mais integrada e personalizada. As metanefrinas plasmáticas, com atenção às condições pré-analíticas e aos pontos de corte, são o eixo do diagnóstico. A testagem genética orienta a estratificação de risco, a vigilância de portadores e a escolha cirúrgica, e a imagem funcional com [18F]FDOPA ganhou espaço. No tratamento, a cirurgia minimamente invasiva mostrou segurança mesmo em tumores grandes, a adrenalectomia parcial é uma opção para doença hereditária e bilateral, e radiofármacos, inibidores de tirosina-quinase e o belzutifano ampliaram as opções na doença metastática.

Para a prática, os achados reforçam a necessidade de equipes multiprofissionais que integrem endocrinologia, oncologia, cirurgia, medicina nuclear, radiologia e genética, com seguimento prolongado. Para a pesquisa, recomendam-se ensaios randomizados sobre preparo pré-operatório e sequenciamento terapêutico, validação externa de modelos preditivos e estudos nacionais que caracterizem o perfil genético e clínico dos pacientes brasileiros.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, Peter M. *et al.* Phase II study of ONC201 in neuroendocrine tumors including pheochromocytoma-paraganglioma and desmoplastic small round cell tumor. **Clinical Cancer Research**, v. 28, n. 9, p. 1773-1782, 2022. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4030.
- ANGELOUSI, Anna *et al.* Is preoperative adrenoceptor blockade necessary in patients with paraganglioma? **Endocrine-Related Cancer**, v. 33, n. 6, e260007, 2026. DOI: 10.1530/ERC-26-0007.
- ARAUJO-CASTRO, Marta *et al.* Genetic study in pheochromocytoma: is it possible to stratify the risk of hereditary pheochromocytoma? **Neuroendocrinology**, v. 113, n. 6, p. 657-666, 2023a. DOI: 10.1159/000529319.
- ARAUJO-CASTRO, Marta *et al.* Impact of presurgical beta-blockade on surgical outcomes in patients with PPGLs. **Endocrine-Related Cancer**, v. 32, n. 12, e250308, 2025a. DOI: 10.1530/ERC-25-0308.
- ARAUJO-CASTRO, Marta *et al.* Local recurrence and metastatic disease in pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1279828, 2023b. DOI: 10.3389/fendo.2023.1279828.
- ARAUJO-CASTRO, Marta *et al.* Postoperative outcomes in normotensive and hypertensive pheochromocytomas: an international study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 110, n. 11, e3719-e3729, 2025b. DOI: 10.1210/clinem/dgaf154.
- ARAUJO-CASTRO, Marta *et al.* Predictive model of pheochromocytoma based on the imaging features of the adrenal tumours. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 2671, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-06655-0.
- ARAUJO-CASTRO, Marta *et al.* Risk factors for intraoperative hypertensive crisis in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. **Journal of Hypertension**, v. 42, n. 2, p. 252-259, 2024. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003596.
- ARAUJO-CASTRO, Marta *et al.* Surgical outcomes of partial adrenalectomy for pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 26, n. 4, p. 625-640, 2025c. DOI: 10.1007/s11154-025-09962-9.
- ARKSEY, Hilary; O'MALLEY, Lisa. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 19-32, 2005. DOI: 10.1080/1364557032000119616.
- CHAO, Yinyao *et al.* Differentiating between adrenocortical carcinoma and pheochromocytoma by a CT-based radiomics model: a multicenter retrospective study. **BMC Medical Imaging**, v. 25, n. 1, p. 310, 2025. DOI: 10.1186/s12880-025-01842-7.
- CHAROENNGAM, Nipith *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 5 due to germline MAX mutations: a systematic review of tumor spectrum and clinical features. **Endocrine Practice**, v. 32, n. 7, p. 1091-1099, 2026. DOI: 10.1016/j.eprac.2025.12.022.
- CONSTANTINESCU, Georgiana *et al.* Silent pheochromocytoma and paraganglioma: systematic review and proposed definitions for standardized terminology. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1021420, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.1021420.
- CUI, Yunying *et al.* A study on the efficacy and safety of anlotinib in patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. **Endocrine-Related Cancer**, v. 32, n. 12, e240266, 2025. DOI: 10.1530/ERC-24-0266.
- DAVIDOFF, Dahlia F. *et al.* Surveillance improves outcomes for carriers of SDHB pathogenic variants: a multicenter study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 107, n. 5, e1907-e1916, 2022. DOI: 10.1210/clinem/dgac019.
- DE ANGELIS, Elena *et al.* Pheochromocytoma-induced cardiogenic shock: a multicentre analysis of clinical profiles, management and outcomes. **International Journal of Cardiology**, v. 383, p. 82-88, 2023. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.05.004.

- DEL OLMO-GARCÍA, M. I. *et al.* Patterns of response and survival in metastatic paragangliomas and pheochromocytomas: experience from two Spanish neuroendocrine tumor centers. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 38, n. 4, e70175, 2026. DOI: 10.1111/jne.70175.
- DE MIGUEL, V. C. *et al.* Seventy years of pheochromocytomas and paragangliomas in Argentina: the FRENAR database. **Hipertensión y Riesgo Vascular**, v. 41, n. 3, p. 170-178, 2024. DOI: 10.1016/j.hipert.2024.04.001.
- DONATO, Sara *et al.* Bilateral pheochromocytoma: differences in clinical and surgical outcomes with unilateral pheochromocytomas. **Endocrine**, v. 91, n. 1, p. 136, 2026. DOI: 10.1007/s12020-026-04598-4.
- DROSSART, Tom *et al.* Biomarkers improving genetic and metastatic disease prediction in paraganglioma: insights from a prospective study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 110, n. 8, p. 2193-2204, 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgae797.
- ERHART, Philipp *et al.* VASCUNET rare vascular diseases: multicentre genetic investigation of patients with carotid paraganglioma. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 70, n. 6, p. 727-733, 2025. DOI: 10.1016/j.ejvs.2025.07.013.
- FISCHER, Alessa *et al.* Long-term persistence of glycemic dysregulation in patients with a history of pheochromocytoma/paraganglioma. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 110, n. 9, e2966-e2976, 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgae901.
- FISCHER, Alessa *et al.* Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: somatostatin receptor 2 expression, genetics, and therapeutic responses. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 108, n. 10, p. 2676-2685, 2023a. DOI: 10.1210/clinem/dgad166.
- FISCHER, Alessa *et al.* Responses to systemic therapy in metastatic pheochromocytoma/paraganglioma: a retrospective multicenter cohort study. **European Journal of Endocrinology**, v. 189, n. 5, p. 546-565, 2023b. DOI: 10.1093/ejendo/lvad146.
- GAN, Lijian *et al.* The role of laparoscopic adrenalectomy in the treatment of large pheochromocytomas (>6 cm): a meta-analysis and systematic review. **International Journal of Surgery**, v. 109, n. 5, p. 1459-1469, 2023. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000389.
- GARCIA-CARBONERO, R. *et al.* Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. **Clinical & Translational Oncology**, v. 23, n. 10, p. 1995-2019, 2021. DOI: 10.1007/s12094-021-02622-9.
- GRUBER, Lucinda M. *et al.* The role for metyrosine in the treatment of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 106, n. 6, e2393-e2401, 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgab130.
- HALLIN THOMPSON, L. *et al.* Adrenalectomy for incidental and symptomatic phaeochromocytoma: retrospective multicentre study based on the Eurocrine® database. **The British Journal of Surgery**, v. 108, n. 10, p. 1199-1206, 2021. DOI: 10.1093/bjs/znab199.
- HALPERIN, Reut *et al.* Pseudohypoxia and family history are key predictors of severe outcomes in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. **European Journal of Endocrinology**, v. 194, n. 3, p. 367-380, 2026. DOI: 10.1093/ejendo/lvag042.
- IGLESIAS, P. *et al.* Pheochromocytoma: a three-decade clinical experience in a multicenter study. **Revista Clínica Española**, v. 221, n. 1, p. 18-25, 2021. DOI: 10.1016/j.rceng.2019.12.011.
- INAKI, Anri *et al.* An open-label, single-arm, multi-center, phase II clinical trial of single-dose [131I]meta-iodobenzylguanidine therapy for patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. **Annals of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 3, p. 267-278, 2022. DOI: 10.1007/s12149-021-01699-0.
- JIMENEZ, Camilo *et al.* Belzutifan for advanced pheochromocytoma or paraganglioma. **The New England Journal of Medicine**, v. 393, n. 20, p. 2012-2022, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2504964.
- JIMENEZ, Camilo *et al.* Cabozantinib in patients with unresectable and progressive metastatic phaeochromocytoma or paraganglioma (the Natalie Trial): a single-arm, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 25, n. 5, p. 658-667, 2024. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00133-5.
- KAKARGIA, Eleftheria *et al.* Pre- and post-operative metabolic profile of patients with pheochromocytoma: a retrospective multicenter study. **Endocrine**, v. 91, n. 1, p. 226, 2026. DOI: 10.1007/s12020-026-04698-1.
- KOH, Elizabeth S. *et al.* Succinate dehydrogenase mutations in head and neck paragangliomas: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. **Head & Neck**, v. 46, n. 7, p. 1795-1808, 2024. DOI: 10.1002/hed.27652.
- KONG, Jianqiu *et al.* Development of a radiomics model to diagnose pheochromocytoma preoperatively: a multicenter study with prospective validation. **Journal of Translational Medicine**, v. 20, n. 1, p. 31, 2022. DOI: 10.1186/s12967-022-03233-w.
- LAGANÀ, Marta *et al.* Adverse skeletal related events in patients with bone-metastatic pheochromocytoma/paraganglioma. **European Journal of Cancer**, v. 208, p. 114122, 2024. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114122.
- LEVAC, Danielle; COLQUHOUN, Heather; O'BRIEN, Kelly K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, p. 69, 2010. DOI: 10.1186/1748-5908-5-69.

- LI, Minghao *et al.* Genetic background and intraoperative haemodynamic instability in patients with pheochromocytoma and paraganglioma: a multicentre retrospective study. **International Journal of Surgery**, v. 111, n. 1, p. 913-919, 2025. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001995.
- LI, Minghao *et al.* Recurrent disease in patients with sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 108, n. 2, p. 397-404, 2023. DOI: 10.1210/clinem/dgac563.
- LIN, Frank I. *et al.* Phase II study of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for progressive metastatic pheochromocytomas and paragangliomas: interim analysis of efficacy, safety, and biomarkers. **Journal of Clinical Oncology**, v. 43, n. 28, p. 3102-3112, 2025. DOI: 10.1200/JCO-25-00791.
- MCLENNAN, Steffane *et al.* Evaluation of the effect of tumour size on outcomes for patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma: international multicentre analysis. **BJS Open**, v. 9, n. 6, zraf133, 2025. DOI: 10.1093/bjsopen/zraf133.
- MOOG, Sophie *et al.* Recurrence-free survival analysis in locally advanced pheochromocytoma: first appraisal. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 106, n. 9, p. 2726-2737, 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgab202.
- NASCA, Vincenzo *et al.* Sunitinib for the treatment of patients with advanced pheochromocytomas or paragangliomas: the phase 2 non-randomized SUTNET clinical trial. **European Journal of Cancer**, v. 209, p. 114276, 2024. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114276.
- OKAMOTO, Shozo *et al.* First-in-human, open-label, single-arm phase I study of [²¹¹At] meta-astatobenzylguanidine in patients with pheochromocytoma or paraganglioma. **Clinical Cancer Research**, v. 32, n. 19, p. 4271-4281, 2026. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-26-1047.
- PAMPORAKI, Christina *et al.* Optimized procedures for testing plasma metanephrines in patients on hemodialysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 14706, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-94104-9.
- PARENTE, Alessandro *et al.* Robotic and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: an international multicenter study. **European Urology Focus**, v. 11, n. 1, p. 118-125, 2025. DOI: 10.1016/j.euf.2024.09.001.
- PARK, Min Jeong *et al.* Phenotype of pheochromocytoma and paraganglioma by germline mutation: a Korean multicenter study. **Endocrine-Related Cancer**, v. 32, n. 5, e240269, 2025. DOI: 10.1530/ERC-24-0269.
- PETERS, Micah D. J. *et al.* Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. **JBIM Evidence Synthesis**, v. 18, n. 10, p. 2119-2126, 2020. DOI: 10.11124/JBIES-20-00167.
- 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, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.957172.
- RICHTER, Susan *et al.* Head/neck paragangliomas: focus on tumor location, mutational status and plasma methoxytyramine. **Endocrine-Related Cancer**, v. 29, n. 4, p. 213-224, 2022. DOI: 10.1530/ERC-21-0359.
- SEVERI, S. *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic progressive pheochromocytoma and paraganglioma: long-term toxicity, efficacy and prognostic biomarker data of phase II clinical trials. **ESMO Open**, v. 6, n. 4, p. 100171, 2021. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100171.
- TADIC, M. *et al.* Effect of surgical treatment on myocardial strain in patients with pheochromocytoma and paraganglioma: a mini-review and meta-analysis. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 11, p. 2327-2332, 2021. DOI: 10.1007/s40618-021-01631-3.
- TANABE, Akiyo *et al.* Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of pheochromocytoma and paraganglioma 2025. **Endocrine Journal**, v. 73, n. 1, p. 115-157, 2026. DOI: 10.1507/endocrj.EJ25-0165.
- TANG, Charlene Yu Lin *et al.* Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced pheochromocytoma and paraganglioma: a single-institution experience and review of the literature. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 35, n. 12, e13349, 2023. DOI: 10.1111/jne.13349.
- TRICCO, Andrea C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. DOI: 10.7326/M18-0850.
- TSIOMIDOU, Spyridoula *et al.* Clonidine suppression test for a reliable diagnosis of pheochromocytoma: when to use. **Clinical Endocrinology**, v. 97, n. 5, p. 541-550, 2022. DOI: 10.1111/cen.14724.
- UZUN, Ozden *et al.* Differences in clinical outcomes between patients with incidentally detected and clinically detected pheochromocytomas and paragangliomas: a retrospective multicenter study. **Clinical Endocrinology**, v. 105, n. 2, p. 185-196, 2026. DOI: 10.1111/cen.70167.
- WANG, Lei *et al.* Comparison of clinical efficacy and safety between robotic-assisted and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Robotic Surgery**, v. 18, n. 1, p. 115, 2024. DOI: 10.1007/s11701-024-01846-5.
- XING, Yanbo *et al.* Chromogranin A as a diagnostic marker of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Urology**, v. 31, n. 6, p. 637-645, 2024. DOI: 10.1111/iju.15423.
- XUE, Ruizhi *et al.* Renal-rotation techniques in retroperitoneoscopic adrenalectomy for giant pheochromocytomas: a clinical intervention study with historical controls. **BMC Urology**, v. 23, n. 1, p. 47, 2023. DOI: 10.1186/s12894-023-01221-w.

- XU, Kai *et al.* PRAP study: partial versus radical adrenalectomy in hereditary pheochromocytomas. **European Journal of Endocrinology**, v. 191, n. 3, p. 345-353, 2024. DOI: 10.1093/ejendo/lvae108.
- XU, Xiaowen *et al.* Clinical and genetic features of older patients with pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter retrospective study. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 49, n. 1, p. 81-91, 2026. DOI: 10.1007/s40618-025-02689-z.
- YONAMINE, Masato *et al.* Real-world optimization of cutoff values for enzyme immunoassay-based plasma-free fractionated metanephrines for the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a multicenter retrospective study. **Endocrine Journal**, v. 73, n. 10, p. 1127-1139, 2026. DOI: 10.1507/endocrj.EJ26-0101.
- ZAWADZKA, Karolina *et al.* Selective vs non-selective alpha-blockade prior to adrenalectomy for pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, v. 184, n. 6, p. 751-760, 2021. DOI: 10.1530/EJE-20-1301.
- ZAWADZKA, Karolina *et al.* Total versus partial adrenalectomy in bilateral pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1127676, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1127676.
- ZHANG, Liang *et al.* Risk of complications after core needle biopsy in pheochromocytoma/paraganglioma. **Endocrine-Related Cancer**, v. 30, n. 7, e220354, 2023. DOI: 10.1530/ERC-22-0354.
- ZHAO, Jin *et al.* Diagnostic performance of [18F] FDOPA PET/CT and other tracers in pheochromocytoma: a meta-analysis. **Academic Radiology**, v. 32, n. 2, p. 734-742, 2025. DOI: 10.1016/j.acra.2024.08.060.
- ZHOU, Yue *et al.* Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic pheochromocytomas/paragangliomas. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 108, n. 3, p. 755-766, 2023. DOI: 10.1210/clinem/dgac657.