

Nina R. Castro Musolino

*Unidade de Neuroendocrinologia,
Divisão de Neurocirurgia,
Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo
(FMUSP), São Paulo, SP.*

RESUMO

A indicação de tratamento dos tumores hipofisários depende das suas características secretórias e volume. Nos prolactinomas, a terapêutica clínica com uso de agonistas dopaminérgicos continua sendo a primeira opção, enquanto nos outros tumores o tratamento cirúrgico ainda é o mais indicado. No entanto, para a acromegalia, a introdução dos análogos da somatostatina com ação prolongada tem aumentado a indicação dessas drogas, inclusive como tratamento primário. O antagonista do GH, pegvisomant, e o desenvolvimento de novos análogos específicos para subtipos do receptor da somatostatina são grandes avanços reais e potenciais. No âmbito da cirurgia e radioterapia, novas técnicas também têm sido incorporadas, sempre na busca de melhores resultados associados à menor risco de complicações. Este artigo visa resumir os tratamentos atuais e as perspectivas futuras, como a terapia gênica, para os adenomas hipofisários. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:482-491)

Descritores: Neoplasias hipofisárias; Prolactinomas; Acromegalia; Receptores de somatostatina; Agentes dopaminérgicos; Terapia de genes

ABSTRACT

Pituitary Tumors: Current Therapeutic Options and Future Perspectives.

The treatment of pituitary tumors depends on its volume and secretory patterns. For prolactinomas, the clinical treatment using dopaminergic agonists is now considered the first choice therapy, whereas for all other pituitary tumors the surgical treatment is still the initial approach. In acromegaly, however, the development of long-action somatostatin analogs has changed the management of this disease, and these drugs have also been considered as first-line therapy. Furthermore, ongoing research on more specific analogs for subtypes of somatostatin receptor and the recently developed GH receptor antagonist pegvisomant, will be new alternatives for acromegalic treatment. Regarding transphenoidal surgery and radiotherapy, new technologies are being developed in search for better results and minor complications. This article summarizes the current treatments and future perspectives, such as gene therapy, for the management of pituitary adenomas. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:482-491)

Keywords: Pituitary neoplasms; Prolactinomas; Acromegaly; Somatostatin receptors; Dopaminergic agonists; Gene therapy

OS TUMORES DE HIPÓFISE constituem 10% dos tumores intracranianos e podem ser secretores ou não secretores. O quadro clínico é dependente dos efeitos de massa provocados pelo crescimento tumoral com compressão de estruturas adjacentes à hipófise, e também relacionado à produção hormonal do tumor ou ainda às deficiências hormonais decorrentes da destruição da hipófise normal.

*Recebido em 30/04/03
Aceito em 28/05/03*

No início do século XX, Harvey Cushing, além de introduzir a incisão sublabial na via transesfenoidal para o tratamento cirúrgico dos tumores hipofisários, profeticamente proferiu que as drogas seriam a terapia do futuro para estes adenomas. As pesquisas continuam revelando um número cada vez maior de drogas efetivas para o tratamento dos adenomas, em especial para os prolactinomas e somatotropinomas. Este artigo visa resumir os tratamentos atuais e as perspectivas futuras para os adenomas hipofisários.

PATOGÊNESE

Pouco é conhecido a respeito da tumorigênese dos adenomas hipofisários. Estudos têm mostrado que estes tumores têm origem monoclonal e se desenvolvem provavelmente devido a mutações inativadoras de genes supressores tumorais ou ativadoras de protooncogenes, mas essas mutações têm sido identificadas e confirmadas numa parte muito pequena dos adenomas esporádicos.

É provável também que fatores de crescimento tenham um papel importante na facilitação do desenvolvimento do tumor a partir de uma célula mutada (1). Entre os oncogenes candidatos como fazendo parte deste processo, o PTTG (*pituitary tumor transforming gene*) é expresso na maioria dos tumores hipofisários, e os tumores que mais expressam o PTTG exibem aumento da secreção do FGF (*fibroblast growth factor*) que, por sua vez, estimula a vascularização do tumor facilitando assim seu desenvolvimento (2-4). Em publicação recente, foi descrita a importância do estrogênio na regulação da tumorigênese induzida pelo PTTG (5). É bem conhecido o papel dos estrogênios na proliferação lactotrófica e indução de tumores em animais. Este trabalho sugere que o estrogênio tem papel importante no início dos eventos que levam à expressão do PTTG e FGF envolvidos na transformação do lactotrófo e desenvolvimento do prolactinoma.

Entre outros genes conhecidos, o gene supressor tumoral "menin", envolvido na NEM-1 (neoplasia endócrina múltipla do tipo 1), tem sido raramente relacionado a adenomas esporádicos (6). Outro gene supressor tumoral envolvido na acromegalia familiar isolada deve estar localizado no mesmo "locus" do gene da NEM-1 (11q13) (7), mas ainda não há demonstração de que faça parte da tumorigênese de casos esporádicos. Já o oncogene *gsp*, resultado da ativação constitutiva da sub-unidade alfa da proteína Gs, está presente em parte dos tumores somatotróficos,

mas sua expressão é muito variável dependendo do grupo étnico estudado.

AVANÇOS NO TRATAMENTO CLÍNICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Prolactinomas

Os agonistas dopaminérgicos continuam sendo o principal tratamento para os prolactinomas. A evolução nesta área se deu com o desenvolvimento de novas drogas dopaminérgicas: pergolida, quinagolida e cabergolina. Estas novas opções apresentam resultados iguais ou superiores à bromocriptina, em termos de normalização de prolactina (PRL) e redução tumoral, mas com melhor tolerabilidade e meia vida mais longa, permitindo melhor aderência dos pacientes. Nossa experiência com a cabergolina tem confirmado os resultados da literatura que demonstram tolerância muito superior à da bromocriptina (8).

A resistência aos agonistas ainda é um desafio, embora alguns relatos sugiram que a cabergolina possa levar à normalização da PRL em casos resistentes à bromocriptina (9).

Outro avanço no tratamento clínico dos prolactinomas foi a observação de que, ao contrário do que se imaginava no início dos anos 60, muitos pacientes podem ser considerados "curados" com o uso dos agonistas dopaminérgicos, e podem ter a medicação suspensa sem retorno da hiperprolactinemia. Na nossa experiência, 26% dos pacientes portadores de microprolactinoma e 16% dos com macroprolactinoma, que estavam em tratamento com bromocriptina por tempo mediano de quatro anos, com normalização da PRL, puderam ter a medicação suspensa com manutenção da normoprolactinemia (10). É provável que, com a cabergolina, a possibilidade de suspensão desta droga durante o tratamento seja ainda mais pronunciada (11).

A octreotida, análogo da somatostatina com ação mais importante no subtipo 2 do receptor para somatostatina (12), se mostrou pouco eficaz na supressão da PRL (13), mas estudos *in vitro* mostraram que existe expressão preferencial do subtipo 5 para somatostatina em prolactinomas. Os mesmos autores demonstraram inibição da PRL com um análogo da somatostatina específico para o subtipo 5, o BIM-23268 (14). Embora este estudo não tenha mostrado vantagens deste análogo sobre os efeitos da quinagolida, pode ser o início do desenvolvimento de análogos da somatostatina para o tratamento de prolactinomas.

Tabela 1. Prolactinomas: Tratamento Clínico Atual e Perspectivas Futuras.

Atuais	Drogas Dopaminérgicas
	bromocriptina cabergolina quinagolina pergolida
Perspectivas	Drogas
	análogos da somatostatina antiestrogênios
	Terapia Gênica
	vetores com promotores específicos para lactotrófos

No entanto, um grupo de pacientes portadores de prolactinoma vai apresentar verdadeira resistência aos agonistas dopaminérgicos e, para eles, a cirurgia e a radioterapia continuam sendo opções terapêuticas importantes. Os estudos de patogênese hipofisária poderão trazer suporte para a utilização futura de outras drogas como, por exemplo, antiestrogênios seletivos (5), ou de outras tecnologias que envolvam terapia gênica. A tabela 1 mostra as indicações atuais e as perspectivas futuras para o tratamento clínico dos prolactinomas.

Acromegalia

Embora a cirurgia ainda seja, para a maioria dos casos, a primeira opção de tratamento na acromegalia, a normalização dos níveis séricos de hormônio de crescimento (GH) e de IGF-1 é obtida, nas mãos de cirurgiões experientes, em 86 a 91% dos microadenomas, mas em apenas 46 a 52% dos macroadenomas, dependendo do grau de invasão tumoral (15). Como a maior parte dos acromegálicos é portadora de macroadenomas, um grande número de pacientes necessita de tratamento complementar.

O tratamento clínico da acromegalia é baseado no conhecimento de que a somatostatina nativa exerce efeito inibitório sobre a secreção de GH na maioria dos tumores somatotróficos. A partir daí, análogos da somatostatina foram desenvolvidos na busca de maior potência e meia-vida. Tanto a somatostatina nativa como seus análogos agem através da ativação de receptores. Existem cinco subtipos do receptor da somatostatina, todos acoplados à proteína G, mas com funções e distribuições diferentes nos diversos tecidos.

A octreotida foi o primeiro análogo a ser utilizado, a princípio através de injeções subcutâneas que necessitavam de três administrações diárias. O grande avanço na utilização desta classe de medicamentos ocorreu com o desenvolvimento de análogos de ação

prolongada como a octreotida LAR, que é utilizada em dose de 10, 20 ou 30mg, por via intramuscular em aplicações a cada 28 dias, e a lanreotida SR (somatulina) 30mg, administrada em intervalos de 7 a 14 dias também pela via intramuscular. Estas formas de ação prolongada mostraram-se, no mínimo, tão eficazes como a octreotida sc com vantagens como melhora na aderência e no conforto do tratamento (16-22). Tanto a octreotida como a lanreotida apresentam maior afinidade para os receptores do subtipo 2 e 5 da somatostatina, sendo para o subtipo 2 cerca de dez vezes maior do que para o subtipo 5 (12). Estes subtipos são os mais freqüentes nos adenomas somatotróficos (23-26). No entanto, um grupo de pacientes não vão alcançar normalização hormonal com os análogos disponíveis, provavelmente devido à redução na expressão dos subtipos 2 e 5 (16).

Novos análogos com ação mais específica em determinados subtipos de receptor estão sendo estudados, visando aumentar a eficiência do tratamento clínico. Saveanu e cols. (27) demonstraram menor expressão do subtipo 2 e maior expressão do subtipo 5 nos adenomas somatotróficos parcialmente responsivos à octreotida quando comparados aos adenomas considerados bem responsivos. Nos tumores parcialmente responsivos, o BIM-23268, análogo mais específico para o subtipo 5, e o BIM-23244, que apresenta especificidade igual para os subtipos 2 e 5, mostraram maior supressão da secreção do GH *in vitro* (27).

Outro análogo promissor em fase de estudo é o SOM230, considerado um análogo universal, porque tem ação nos subtipos 1, 2, 3 e 5. Estudos em ratos utilizando o SOM230 mostraram supressão do GH igual à da octreotida em uma hora, mas quatro vezes mais potente após seis horas. Foi mais potente também na inibição do IGF-1 (28). Estudo em cultura de células de somatotrófo humano resistente, *in vitro*, à octreotida demonstrou inibição da secreção de GH quando tratada com SOM230 (29). A continuidade dos estudos com este novo análogo poderá confirmar sua segurança e eficácia no tratamento dos somatotropinomas humanos.

Baseado na evidência de que alguns pacientes com acromegalia podem responder a agonistas dopaminérgicos, é possível que alguns pacientes se beneficiem da associação de análogo da somatostatina com agonistas dopaminérgicos de ação mais prolongada. Marzullo e cols. (30) obtiveram maior supressão do GH com a associação de lanreotida e cabergolina do que com os análogos da somatostatina isolados, seja octreotida ou lanreotida.

Paralelamente a esta sugestão de tratamento, observou-se que a co-transfecção de um subtipo do

receptor da somatostatina e de um receptor dopaminérgico do tipo 2 levou à formação de um heterodímero com aumento da atividade biológica. Baseado nestas evidências, o grupo do Dr. Jaquet testou *in vitro* o efeito de uma nova molécula quimérica, o BIM-23A387, que contém elementos de um análogo específico do subtipo 2 do receptor da somatostatina e de um agonista dopaminérgico D2 (31). Este estudo demonstrou maior supressão, dose dependente, do GH quando utilizada a molécula quimérica do que quando utilizados o análogo específico adicionado ao agonista dopaminérgico em moléculas separadas. Os autores sugerem que a utilização da molécula quimérica poderia causar modificações nos receptores de ambos neurotransmissores, levando a um novo receptor funcionalmente distinto. Esta nova classe de drogas pode ser mais uma arma no tratamento clínico da acromegalia, em especial nos tumores mistos, produtores de GH e PRL.

Outro grande avanço no arsenal terapêutico desta patologia foi a introdução do antagonista do GH, o “pegvisomant” [Somavert®, Pharmacia]. Esta droga é um análogo do GH desenvolvido por engenharia genética, que evita a dimerização do receptor de GH impedindo, assim, as ações celulares do GH após sua ligação (32,33). O antagonista compete com

o GH endógeno na sua ligação com o receptor e leva à supressão dos níveis séricos de IGF-1. A eficácia do pegvisomant em normalizar os níveis de IGF-1 não depende da presença de receptores tumorais, nem das características do tumor como ocorre com os análogos da somatostatina. Os estudos iniciais mostram normalização do IGF-1 em até 97% dos pacientes tratados (34-37). Como não tem ação no tumor, a supressão do IGF-1 leva a aumento dos níveis de GH, embora crescimento tumoral tenha sido relatado apenas em casos esporádicos. Indicação de tratamento cirúrgico por crescimento significativo do tumor ocorreu apenas em casos sem radioterapia prévia (38). Estudos a longo prazo são necessários para confirmar que a normalização do IGF-1, mesmo com elevação do GH sérico, melhora a qualidade de vida e reduz a morbi-mortalidade da acromegalia. No momento atual, esta classe de drogas pode ser indicada para controle da doença em pacientes tratados cirurgicamente e de preferência irradiados, resistentes aos análogos da somatostatina.

Ainda mais recente é o desenvolvimento de análogos da somatostatina marcados com radionucleotídeos, com o objetivo de tratar tumores que apresentem receptores para a somatostatina (39). Inicialmente, estas substâncias foram utilizadas para localização do tumor e atualmente estão sendo testadas para tratamento dos tumores neuroendócrinos com receptores para somatostatina. Associações com outros nucleotídeos (40) e com compostos organometálicos (Tecnécio-sestamibi) (41) têm sido testadas com o objetivo de melhorar a afinidade da ligação dos análogos ao receptor e aumentar a meia-vida dos compostos. É possível que futuramente também possam ser utilizados nos tumores hipofisários.

A tabela 2 resume as drogas com indicação atual e as perspectivas futuras para o tratamento da acromegalia.

Tabela 2. Acromegalia: Tratamento Clínico Atual e Perspectivas Futuras.

Atuais	Análogos da Somatostatina com maior ação no subtipo 2
	octreotida sc e LAR lanreotida SR
	Agonistas Dopaminérgicos
	bromocriptina cabergolina quingolida
	Antagonista do GH
	pegvisomant
Perspectivas	Análogos da Somatostatina
	lanreotida autogel – com maior ação no subtipo 2 SOM 230 – com ação nos subtipos 1, 2, 3 e 5 BIM-23268 – com ação no subtipo 5 BIM-23244 – com ação nos subtipos 2 e 5 análogos marcados com radionucleotídeos
	Droga Quimérica Somatostinérgica e
	Dopaminérgica BIM-23A387
	Terapia Gênica
	vetores com promotores específicos para somatotrófos

Doença de Cushing

A cirurgia continua sendo o tratamento de escolha para doença de Cushing. No entanto, o tratamento clínico pode ser indicado em casos com grande risco cirúrgico, com o objetivo de melhorar o quadro clínico e reduzir as complicações, ou em casos sem cura cirúrgica ou recidivados, enquanto se aguarda os efeitos da radioterapia ou decisão da conduta terapêutica. Nestes casos, as drogas visam à normalização ou à redução da hipercortisolemia. Podem ser neuromoduladores como a ciproheptadina, a bromocriptina e o ácido valpróico, com o objetivo de reduzir a secreção de ACTH. Estas drogas não são muito efetivas, levando a bons resultados apenas em casos esporádicos de Doença de Cushing ou Síndrome de Nel-

son. Os mais utilizados são os inibidores da esteroidogênese. Dentre eles, o cetoconazol tem sido o mais utilizado em nosso meio e pode levar à normalização do cortisol urinário com melhora clínica. Pode ser efetivo como monoterapia em até 70% dos pacientes (42). Drogas adrenolíticas como o mitotano, a metopirona e a aminoglutetimida são alternativas terapêuticas com maior toxicidade e intolerância.

Estudo recente demonstrou uma expressão abundante de receptor nuclear PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) em tumores hipofisários humanos produtores de ACTH. A ativação deste receptor em células tumorais corticotróficas animais induziu à apoptose e suprimiu a secreção de ACTH. Além disso, o tratamento de ratos com tiazolidinediona impediu o desenvolvimento de tumores corticotrófos induzidos, e suprimiu a secreção de ACTH e corticosterona (43). Estes achados podem ser o início de estudos com as tiazolidinedionas no tratamento da doença de Cushing.

Alguns estudos têm mostrado eficácia da cabergolina associada ou não ao cetoconazol, mas também neste caso o tratamento é coadjuvante (44).

Adenomas Clinicamente Não Funcionantes

Neste grupo, estão incluídos uma grande variedade de adenomas que podem apresentar imunoexpressão positiva para hormônios glicoprotéicos ou outros, mas sem clínica de hiperfunção hormonal. Não há, até o momento, nenhuma droga de grande eficácia no tratamento dos adenomas clinicamente não funcionantes. Tanto a octreotida como os agonistas dopaminérgicos têm levado à redução tumoral apenas em casos isolados. Devem ser consideradas alternativas terapêuticas possíveis a serem testadas apenas em casos selecionados, quando a cirurgia está contra-indicada.

Adenomas Produtores de TSH

Nos tumores produtores de TSH, que podem inclusive apresentar síndrome de hiperfunção com hipertiroidismo, o uso dos análogos da somatostatina é bem indicado. A octreotida pode levar a bons resultados tanto no controle de crescimento tumoral como em melhora clínica pela redução do TSH (45,46).

NOVAS TÉCNICAS UTILIZADAS NA CIRURGIA HIPOFISÁRIA

Desde 1907, quando a primeira cirurgia transefenoidal foi realizada por Herman Schloffer, este acesso tem sido o mais utilizado para tratamento das lesões

hipofisárias. No entanto, no decorrer dos anos, várias modificações foram sendo introduzidas na busca de melhores resultados cirúrgicos e menor morbidade. Grandes passos nesta cirurgia foram: o acesso sub-labial, iniciado por Harvey Cushing e o microscópio cirúrgico, por Jules Hardy. Nos últimos anos, outras técnicas foram adicionadas à cirurgia tradicional, entre elas a introdução do endoscópio, a realização de ressonância intra-operatória e a neuronavegação.

A maioria dos cirurgiões utiliza, nos dias de hoje, o acesso endonasal e advoga que esta técnica permite a mesma eficácia do acesso sublabial com recuperação mais rápida e menor desconforto nasal, não sendo necessário o uso de tampão nasal (47,48). O acesso sublabial seria indicado apenas nos casos em que o nariz é muito pequeno para permitir a colocação do espéculo ou em tumores grandes e invasivos para o seio cavernoso (47).

A cirurgia realizada através do endoscópio endonasal tem sido proposta nos últimos anos com o argumento de que é menos invasiva e permite um campo de visão maior dos tumores que saem da linha média, como aqueles do seio cavernoso, além de permitir uma recuperação mais rápida. Tem sido utilizado tanto para a remoção dos adenomas hipofisários como de craniofaringeomas e permite também correção cirúrgica de fistula liquórica. Vários autores que têm experimentado esta nova técnica demonstram resultados iguais ou superiores aos da cirurgia transefenoidal clássica com menor tempo de internação e menor desconforto pós-operatório (49-51).

Embora as técnicas cirúrgicas tenham evoluído, a visualização do tumor durante a cirurgia ainda é limitada, principalmente nas expansões supra e para selares. Nestes casos, é comum a ressecção parcial do tumor. A utilização da ressonância magnética intraoperatória possibilita controlar, através de imagem que pode ser documentada, a extensão da ressecção, permitindo remoção de restos tumorais no mesmo tempo cirúrgico (52,53). Bohinski e cols. (54) publicaram, em 2001, os resultados da utilização da ressonância intraoperatória em 30 casos de cirurgia transefenoidal. Em apenas 34% dos 29 pacientes avaliados quanto à extensão da ressecção, a retirada do tumor foi total, os outros 19 pacientes foram re-explorados, com ampliação da remoção cirúrgica (54). Este método pode evitar re-operações, indicação de radioterapia ou tratamento clínico complementar.

A neuronavegação é outra inovação recente na técnica cirúrgica. Este método permite guiar o cirurgião, desde a abordagem do assoalho da sela sem o risco de sair da linha média, até a localização dos instrumentos

em relação ao tumor e estruturas adjacentes, como as carótidas ou os nervos ópticos (47). Pode ser associada ao endoscópio ou à ressonância intraoperatória (55-57). Sua utilização pode ser muito útil em re-abordagens, quando a perda das estruturas ósseas pode dificultar o acesso da linha média através do endoscópio (55). Seus principais inconvenientes são o custo dos exames de imagem e o tempo gasto na localização das estruturas que servirão de pontos de referência.

INOVAÇÕES NA RADIOTERAPIA

A radioterapia também sofreu mudanças para aumentar sua eficiência e reduzir os riscos. Maior direcionamento da irradiação foi conseguido com a introdução do computador ao planejamento da radioterapia, permitindo evitar a irradiação de estruturas nobres próximas ao tumor, além de “focalizar” a maior dose no centro da lesão. A assim chamada radiocirurgia pode ser realizada através da *gamma knife* ou por acelerador linear (LINAC). Estudos iniciais sugerem que o tempo necessário para obtenção da normalização hormonal possa ser abreviado com as novas técnicas (58,59). Apenas maior tempo de observação poderá confirmar se os riscos de tumores radio-induzidos ou o hipopituitarismo secundário serão reduzidos, já que estas complicações podem aparecer com mais de 10 ou 20 anos de seguimento.

TERAPIA GÊNICA

A terapia gênica tem aberto a perspectiva do desenvolvimento de vetores capazes de liberar ácidos nucléicos terapêuticos “desenhados” para células, tecidos ou órgãos alvos. O sucesso da terapia gênica depende do desenvolvimento de sistemas de transferência de genes seguros e eficazes. Em revisão publicada em 2001, Castro e cols. (60) relatam que a maioria dos experimentos com terapia gênica tem usado vetores virais. Descrevem os diversos tipos de vírus utilizados para este fim e as vantagens e desvantagens de cada um. Como todo tratamento, há os riscos e efeitos colaterais mais comuns dependendo do sistema escolhido, mas a escolha também depende do órgão ou célula alvo. Por exemplo, há vetores virais que só se integram a células em divisão. No caso dos tumores do sistema nervoso central e mesmo da hipófise, a proliferação lenta do tumor vai direcionar para escolha de vetores que se integram a este tipo de células. Outro ponto de interesse é o desenvolvimento de sistemas que não provo-

quem resposta imune, especialmente quando é necessária a re-administração do vetor. A presença de anticorpos circulantes poderia não apenas impedir a “infecção”, como bloquear a expressão transgênica. Parece que, na presença de anticorpos circulantes, a injeção do vetor diretamente no tumor é uma alternativa eficaz.

A diferença teórica entre terapia gênica e farmacologia é que a terapia gênica libera um vetor que irá produzir o agente farmacológico. Principalmente para as doenças endócrinas, é muito importante que a expressão deste agente possa ser controlada e regulada. Esforços têm sido feitos para desenvolver ativadores da transcrição associados a promotores específicos para um tipo celular, o que aumentaria muito a especificidade do vetor. O vetor ideal deve também ter sítios de ligação específicos na superfície que permitam sua ligação e internalização em tipos celulares predeterminados.

Foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* a utilidade de sistema adenovirais utilizando promotores específicos. Southgate e cols. (61) mostraram apoptose específica dos lactotrófos induzida pela adição de aciclovir após a utilização de adenovírus com promotor específico da PRL, que expressam o gene da timidina-quinase-virus herpes simples tipo 1. Não houve expressão da timidina-quinase, nem apoptose na linhagem de corticotrófos.

Em 2000, Lee e cols. (62) publicaram um estudo utilizando adenovírus contendo promotor do GH ou promotor da sub-unidade alfa, que expressavam o gene da galactosidase. A injeção foi feita por via esterotáxica, por via endovenosa periférica ou intracarotídea em camundongos. Os autores observaram expressão da galactosidase nas células específicas para as quais eram dirigidas, ou seja, os somatotrófos ou gonadotrófos e tireotrófos respectivamente. Além disso, a expressão ocorreu apenas quando a injeção foi feita diretamente na hipófise, a administração endovenosa não levou à expressão gênica hipofisária.

Em 2001, Davis e cols. (63) relataram a utilização de tecnologia semelhante com a injeção transcraniana esterotáxica em ovelhas, de vetor adenoviral expressando galactosidase com promotor específico da PRL ou com promotor inespecífico. Eles observaram que a expressão da galactosidase, quando utilizado o vetor com promotor de PRL, ocorreu em 93% dos lactotrófos e em apenas 2 a 5% dos outros tipos celulares. Com o promotor inespecífico, a expressão ocorreu em 29 a 92% dos lactotrófos das hipófises estudadas e em até 33% das células co-produziam TSH. Neste estudo, a avaliação dos hormônios hipofisários séricos realizada até sete dias após a injeção do vetor, e antes do sacrifício dos animais, mostrou apenas elevação tran-

sitória do cortisol e da PRL após a cirurgia, como esperada pelo *stress*. Não houve nenhuma alteração dos outros hormônios no período estudado, sugerindo que a injeção do vetor não causou efeito deletério à função hipofisária. Estes relatos demonstram a efetividade do promotor em restringir a ativação da expressão gênica à população celular específica para a qual ele é dirigido. Estudos como estes são promissores na transferência de genes citotóxicos para o tratamento de tumores hipofisários através da injeção esterotáxica de vetores com promotores específicos. No entanto, os mesmos autores demonstraram que o estudo histopatológico das glândulas hipofisárias dos animais que foram injetados com os adenovírus recombinantes mostraram variáveis graus de resposta inflamatória, com infiltrado linfocitário e fibrose periglandular, o que não foi verificado em hipófises injetadas com o mesmo volume de solução salina (64). Estes achados reforçam a necessidade de maior avaliação da segurança dos métodos utilizados antes do início da fase clínica.

Williams e cols. (65), em 2001, relataram os resultados de um sistema utilizando adenovírus com capacidade de expressar o transgene da tirosina hidroxilase, enzima envolvida na síntese de dopamina, que é o fator limitante de sua produção. Este sistema viral tem a expressão transgênica regulada pela tetraciclina, isto é, a expressão só se realiza na presença de tetraciclina ou de análogo. O sistema foi testado *in vitro* e *in vivo* em camundongos portadores de prolactinoma induzido por estrogênios, e levou à redução da hiperprolactinemia e redução do volume hipofisário, apenas na presença de doxicilina, análogo da tetraciclina. Sugerem o potencial da terapia gênica no tratamento dos prolactinomas, com a vantagem adicional de incorporar, ao sistema vetorial, dois transgenes permitindo o controle da expressão gênica.

Outro desafio da terapia gênica é a escolha da via de administração do vetor; nos tumores hipofisários, a via que tem sido testada é a injeção direta do vetor no tumor ou na região hipofisária. Estudos em animais têm utilizado injeção feita por via esterotáxica, mostrando uma grande precisão da aplicação. Provavelmente a injeção poderá ser feita também durante a cirurgia, por via transesfenoidal ou transcraniana nos tumores com ressecção parcial, e que sejam resistentes a outros tratamentos. Teoricamente, mesmo nos casos com boa ressecção, o vetor poderia ser deixado no leito tumoral e sua expressão poderia ser reativada no caso de recidiva tumoral, evitando outra cirurgia.

Embora pareça lógico que uma nova tecnologia como a terapia gênica com riscos ainda desconhe-

cidos seja tratamento indicado apenas para casos terminais, os autores das pesquisas nesta área têm mostrado uma evolução muito rápida no desenvolvimento de vetores mais seguros que não provoquem resposta imunológica e que permitam expressão transgênica por períodos de tempo mais longo. Daí defendem que a terapia gênica pode e deve ser utilizada também para doenças benignas, como os tumores hipofisários, em poucos anos.

Mesmo com todos os tratamentos clínicos, cirúrgicos e por radiação, disponíveis, um grupo de pacientes continua sem controle do tumor e novas terapias são necessárias. A terapia gênica é uma abordagem atrativa para estes pacientes. À medida que os efeitos colaterais e os riscos dos vetores vão se tornando menores, aumentará a sua aplicação clínica. Para este fim, muitos estudos em animais - incluindo primatas - são necessários para confirmar a segurança deste tipo de terapia antes do início dos estudos clínicos em humanos.

No caso das doenças hipofisárias, outra área de expectativa para a terapia gênica é possibilitar a transferência de genes que poderiam levar à produção e secreção de hormônios por algumas células hipofisárias normais remanescentes; expressar fatores de crescimento que poderiam estimular *stem-cells*, ou mesmo transferir a capacidade de produção hormonal para outras células não hipofisárias, em indivíduos com hipopituitarismo. Neste caso, o grande desafio será o controle da secreção hormonal em resposta aos estímulos fisiológicos, mimetizando a produção normal. Em camundongos com diabetes insipidus, a doença pode ser corrigida pela utilização de adenovírus que expressa o cDNA para arginina vasopressina a nível hipotalâmico (66).

O maior conhecimento da patogênese dos tumores hipofisários poderá trazer avanço para a terapia gênica, que poderá utilizar vetores portadores de genes supressores tumorais e de fatores anti-angiogênicos (67,68).

Até o momento, a opinião da literatura (69) é de que a terapia gênica é promissora no tratamento dos adenomas hipofisários, mas cuidadosa avaliação da eficácia e segurança dos vetores e métodos empregados ainda é necessária para, no futuro, permitir a aplicação clínica desta modalidade terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Frohman LA, Kineman RD. Growth hormone-releasing hormone and pituitary development, hyperplasia and tumorigenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:299-303.

2. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:761-7.
3. Yu R, Melmed S. Oncogene activation in pituitary tumors. **Brain Pathol** 2001;11:328-41.
4. McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, Heaney AP, Tannahill LA, Hussain S, et al. Expression of pituitary tumour transforming gene (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumour behaviour. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2003;58:141-50.
5. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. **J Clin Invest** 2002;109:277-83.
6. Wrocklage C, Gold H, Hackl W, Buchfelder M, Fahlbusch R, Paulus W. Increased menin expression in sporadic pituitary adenomas. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;56:589-94.
7. Gadelha MR, Une KN, Rohde K, Vaisman M, Kineman RD, Frohman LA. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:707-14.
8. Musolino NR, Cunha Neto MB, Bronstein MD. Cabergolina como alternativa ao tratamento clínico de prolactinomas. Experiência na intolerância/resistência à bromocriptina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44:139-43.
9. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:876-83.
10. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3578-82.
11. Di Sarno A, Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Milano N, Auriemma R, et al. Effect of long-term cabergoline withdrawal on tumor mass, PRL levels and clinical symptoms in prolactinomas. **Proc of the Endocrine Society's 84th Annual Meeting**, San Francisco, CA, 2002, p. 81.
12. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. **N Engl J Med** 1996;334:246-54.
13. Lamberts SW, Zweens M, Klijn JG, van Vroonhoven CC, Stefanko SZ, Del Pozo E. The sensitivity of growth hormone and prolactin secretion to the somatostatin analogue SMS 201-995 in patients with prolactinomas and acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1986;25:201-12.
14. Jaquet P, Ouafik L, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Dufour H, et al. Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3268-76.
15. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. **Clin Endocrinol** 2003;58:387-99.
16. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3013-8.
17. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso de Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3308-14.
18. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, et al. Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;67:1040-8.
19. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical octreotide: treatment in acromegaly. **Metabolism** 1996;45:72-4.
20. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3551-5.
21. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmüller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. **Acta Neurochir (Wien)** 1999;141:399-405.
22. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:99-104.
23. Panetta R, Patel YC. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors. **Life Sci** 1995;56:333-42.
24. Miller GM, Alexander JM, Bikkal HA, Katznelson L, Zervas NT, Klibanski A. Somatostatin receptor subtype gene expression in pituitary adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1386-92.
25. Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:724-9.
26. Greenman Y, Melmed S. Heterogeneous expression of two somatostatin receptor subtypes in pituitary tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:398-403.
27. Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Caron P, Fina F, Ouafik L, et al. Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:140-5.
28. Weckbecker G, Briner U, Lewis I, Bruns C. SOM230: a new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rats, primates, and dogs. **Endocrinology** 2002;143:4123-30.
29. Murray RD, Kim S, Ren SG, Weckbecker G, Bruns C, Melmed S. The Universal Somatostatin Ligand (SOM230) Regulates Human Growth Hormone Secretion: Novel Peptide Therapy for Acromegaly. **Proc. of the Endocrine Society's 84th Annual Meeting**, San Francisco, CA, 2002, p. 143.
30. Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, Pivonello R, Filippella M, Lombardi F, et al. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy-resistant acromegalic patients. **Pituitary** 1999;1:115-20.

31. Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, Barlier A, Kim S, Taylor JE, et al. Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:5545-52.
32. Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJ. Pegvisomant: structure and function. **J Mol Endocrinol** 2002;29:11-4.
33. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. **Endocr Rev** 2002;23:623-46.
34. Parkinson C, Trainer PJ. The place of pegvisomant in the management of acromegaly. **Expert Opin Investig Drugs** 2001;10:1725-35.
35. van der Lely AJ. The future of growth hormone antagonists. **Curr Opin Pharmacol** 2002;2:730-3.
36. Friend KE. Acromegaly: a new therapy. **Cancer Control** 2002;9:232-5.
37. Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2958-61.
38. Trainer PJ. A giant's step forward. **Clin Endocrinol** 2002;56:423-5.
39. De Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2003;30:463-9.
40. Maina T, Nock B, Nikolopoulou A, Sotiriou P, Loudos G, Maintas D, et al. [99mTc]Demotate, a new 99mTc-based [Tyr3]octreotate analogue for the detection of somatostatin receptor-positive tumours: synthesis and preclinical results. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29:742-53.
41. Schibli R, Schubiger PA. Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29:1529-42.
42. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. **Pituitary** 2002;5:77-82.
43. Heaney AP, Fernando M, Yong WH, Melmed S. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. **Nat Med** 2002;8:1282-7.
44. Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, Di Somma C, Cerbone G, Landi ML, et al. New medical approaches in pituitary adenomas. **Horm Res** 2000;53(Suppl 3):76-87.
45. McDermott MT, Ridgway EC. Central hyperthyroidism. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1998;27:187-203.
46. Beck-Peccoz P, Persani L. Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. **Pituitary** 2002;5:83-8.
47. Jane JA Jr, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER Jr. Pituitary surgery: transsphenoidal approach. **Neurosurgery** 2002;51:435-42.
48. Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. **J Neurosurg** 2003;98:350-8.
49. Jho HD, Alfieri A. Endoscopic endonasal pituitary surgery: evolution of surgical technique and equipment in 150 operations. **Minim Invasive Neurosurg** 2001;44:1-12.
50. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. **Minim Invasive Neurosurg** 2002;45:193-200.
51. Kuroki A, Kayama T. Endoscopic approach to the pituitary lesions: contemporary method and review of the literature. **Biomed Pharmacother** 2002;56(Suppl 1):158s-164s.
52. Steinmeier R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Buchfelder M, Kaus M, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: A Preliminary Report. **Neurosurgery** 1998;43:739-47.
53. Nimsky C, Ganslandt O, Gralla J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Intraoperative low-field magnetic resonance imaging in pediatric neurosurgery. **Pediatr Neurosurg** 2003;38:83-9.
54. Bohinski RJ, Warnick RE, Gaskill-Shibley MF, Zuccarello M, van Loveren HR, Kormos DW, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging to determine the extent of resection of pituitary macroadenomas during transsphenoidal microsurgery. **Neurosurgery** 2001;49:1133-44.
55. Lasio G, Ferrolli P, Felisati G, Broggi G. Image-guided endoscopic transnasal removal of recurrent pituitary adenomas. **Neurosurgery** 2002;51:132-7.
56. Kawamata T, Iseki H, Shibasaki T, Hori T. Endoscopic augmented reality navigation system for endonasal transsphenoidal surgery to treat pituitary tumors: Technical Note. **Neurosurgery** 2002;50:1393-7.
57. Schulder M, Sernas TJ, Carmel PW. Cranial surgery and navigation with a compact intraoperative MRI system. **Acta Neurochir Suppl** 2003;85:79-86.
58. Kim SH, Huh R, Chang JW, Park YG, Chung SS. Gamma knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. **Stereotact Funct Neurosurg** 1999;72 Suppl 1:101-10.
59. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. **J Neurosurg** 1998;88:1002-8.
60. Castro MG, Southgate T, Lowenstein PR. Molecular therapy in a model neuroendocrine disease: developing clinical gene therapy for pituitary tumours. **Trends Endocrinol Metab** 2001;12:58-64.
61. Southgate TD, Windeatt S, Smith-Arica J, Gerdes CA, Perone MJ, Morris I, et al. Transcriptional targeting to anterior pituitary lactotrophic cells using recombinant adenovirus vectors *in vitro* and *in vivo* in normal and estrogen/sulpiride-induced hyperplastic anterior pituitaries. **Endocrinology** 2000;141:3493-505.
62. Lee EJ, Thimmapaya B, Jameson JL. Stereotactic injection of adenoviral vectors that target gene expression to specific pituitary cell types: Implications for gene therapy. **Neurosurgery** 2000;46:1461-9.

-
63. Davis JRE, McVerry J, Lincoln GA, Windeatt S, Lowenstein PR, Castro MG, et al. Cell type-specific adenoviral transgene expression in the intact ovine pituitary gland after stereotaxic delivery: an *in vivo* system for long-term multiple parameter evaluation of human pituitary gene therapy. **Endocrinology** 2001;142:795-801.
64. Davis JR, McMahon RF, Lowenstein PR, Castro MG, Lincoln GA, McNeilly AS. Adenovirus-mediated gene transfer in the ovine pituitary gland is associated with hypophysitis. **J Endocrinol** 2002;173:265-71.
65. Williams JC, Stone D, Smith-Arica JR, Morris ID, Lowenstein PR, Castro MG. Regulated, adenovirus-mediated delivery of tyrosine hydroxylase suppresses growth of estrogen-induced pituitary prolactinomas. **Mol Ther** 2001;4:593-602.
66. Goya RG, Bolognani F, Herenu CB, Rimoldi OJ. Neuroendocrinology of aging: the potential of gene therapy as an interventional strategy. **Gerontology** 2001;47:168-73.
67. Castro MG. Gene therapy strategies for the treatment of pituitary tumours. **J Mol Endocrinol** 1999;22:9-18.
68. Castro MG, Cowen R, Smith-Arica J, Williams J, Ali S, Windeatt S, et al. Gene therapy strategies for intracranial tumours: glioma and pituitary adenomas. **Histol Histopathol** 2000;15:1233-52.
69. Davis JR, McNeilly AS. Is pituitary gene therapy realistic? **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;55:427-33.

Endereço para correspondência:

Nina Rosa de Castro Musolino
Rua Cantagalo 74, conj. 1506
03319-000 São Paulo, SP
e.mail: nina@primeiracor.com.br /
ninamusolino@uol.com.br