

Prolactinomas Resistentes a Agonistas Dopaminérgicos: Diagnóstico e Manejo

revisão

RESUMO

Prolactinomas são os tumores hipofisários funcionantes mais freqüentes, sendo as drogas agonistas dopaminérgicas (AD) a principal opção para seu tratamento. Resistência à bromocriptina (BRC), primeiro AD a ser utilizado, definida como ausência de normalização da prolactina (PRL) ou de redução tumoral durante o tratamento, é relatada em 5 a 18% dos pacientes tratados. Novos AD, como a cabergolina (CBG), são alternativa eficaz já que podem normalizar a PRL e reduzir tumores em até 86% e 92% dos casos, respectivamente. Mesmo assim, uma porcentagem dos pacientes pode ser chamada de resistente aos AD. Os mecanismos para a resistência ainda não são completamente elucidados e, embora pouco freqüentes, os prolactinomas resistentes aos AD representam um desafio para o tratamento. As alternativas como cirurgia e radioterapia podem não alcançar a normalização da PRL e, portanto, não resolver os sintomas ligados à hiperprolactinemia. Tratamento do hipogonadismo com reposição de esteróides sexuais, assim como estimulação ovulatória quando o desejo for a gravidez, podem ser alternativas para casos com crescimento tumoral controlado. Novas drogas como anti-estrógenos, novos AD, análogos específicos de subtipos do receptor da somatostatina, drogas quiméricas com ação no receptor da somatostatina e da dopamina e antagonistas da PRL estão sendo estudados e podem representar alternativas futuras ao tratamento deste grupo de pacientes. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:641-650)**

Descritores: Prolactinoma; Agonistas dopaminérgicos; Resistência aos agonistas dopaminérgicos; Prolactina; Tumores pituitários; Dopamina

ABSTRACT

Dopamine-Agonists-Resistant Prolactinomas: Diagnosis and Management.

Prolactinomas are the more prevalent functioning pituitary tumors, and dopamine agonist drugs (DA) are the main therapeutic option for patients harboring such tumors. Bromocriptine (BRC) resistance, defined as failure to normalize prolactin (PRL) and/or to shrink the tumor is reported in 5 to 18% of the patients treated with this drug, the first DA widely used. Cabergoline (CBG) can bring PRL to normalization and reduce tumor size in up to 86% and 92% of the patients, respectively. Even with this newer DA, a subset of patients does not respond to therapy and are truly resistant. The mechanisms for resistance are not yet fully clarified, so the treatment for the resistant prolactinoma is still a challenge. Transsphenoidal surgery associated or not to radiotherapy is an important tool, but PRL may not normalize, mainly in macroprolactinomas. Treatment with sex steroids or ovulation induction can solve the hypogonadism or infertility, when the tumor growth is under control. New drugs as anti-estrogens, new DA, specific analogs for somatostatin receptor subtypes, chimeric molecules associating dopamine and somatostatin effect, and PRL antagonists are under investigation and can be future alternatives for DA resistance. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:641-650)**

*Nina R.C. Musolino
Vanessa Q. Passos*

*Unidade de Neuroendocrinologia
da Divisão de Neurocirurgia
Funcional do Instituto de
Psiquiatria (NRCM) e Unidade
de Neuroendocrinologia do Serviço
de Endocrinologia da Divisão de
Clínica Médica (VQP), Hospital
das Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo, São Paulo, SP.*

*Recebido em 13/07/05
Revisado em 25/07/05
Aceito em 10/08/05*

Keywords: Prolactinoma; Dopaminergic agonists; Resistance to dopamine agonists; Prolactin; Pituitary tumours; Dopamine

PROLACTINOMAS SÃO ADENOMAS hipofisários originários das células que produzem e secretam prolactina (PRL), os lactotrófos. São os tumores hipofisários funcionantes mais frequentes, sendo mais prevalentes em mulheres. Como se sabe, estes tumores são regulados pela dopamina (DA) e, portanto, os agonistas dopaminérgicos (AD) tornaram-se a uma opção para seu tratamento e são considerados hoje a terapia de escolha para estes pacientes.

No entanto, sabe-se que uma porcentagem dos pacientes não responde, ou o faz parcialmente, a este tratamento. Estes pacientes são chamados de resistentes aos AD.

A causa da resistência aos AD ainda não foi completamente elucidada.

Neste artigo revisamos aspectos relacionados ao diagnóstico, mecanismos e opções terapêuticas na resistência aos AD em prolactinomas.

MECANISMO DE AÇÃO E CONTROLE DA PROLACTINA

A PRL é sintetizada por lactotrófos da hipófise anterior. Após sua liberação na corrente sanguínea, é transportada até atingir suas células-alvo, quando se liga a receptores específicos (PRLR) localizados na membrana plasmática das mesmas (1). Os PRLR pertencem à família dos receptores hematopoiéticos, que inclui receptores de GH, de algumas citocinas e de alguns fatores de crescimento. Eles se caracterizam por um único domínio transmembrana hidrofóbico, que divide o receptor em domínio ligante extracelular e outro domínio intracelular (2).

A ligação da PRL a seu receptor induz dimerização do mesmo. Esta ligação envolve dois sítios ligadores independentes na molécula de PRL: um composto pelas hélices 1 e 4, o outro composto pelas hélices 1 e 3. Em altas concentrações, a PRL pode saturar o receptor e impedir nova dimerização. A PRL ligada ao seu receptor é rapidamente internalizada e pode ser translocada para o núcleo celular. A ativação do PRLR permite que a mesma exerça seus efeitos biológicos (2).

Entre as ações da PRL, aquelas relacionadas aos processos reprodutivos representam o maior grupo. Nele, podemos incluir as ações da PRL na glândula mamária, que é responsável pela síntese das proteínas do leite, lactose e lipídeos, os principais componentes do leite. Além disso, em mamíferos, a PRL inibe a

síntese de estrógeno (ES). Por isso, mulheres com excesso de PRL podem apresentar como principais sintomas galactorréia, redução da libido e amenorréia.

A secreção da PRL pode sofrer influência de diversos fatores, tanto estimulatórios como inibitórios. A DA, produzida pelos neurônios túbero-infundibulares hipotalâmicos, é o principal fator de controle, exercendo inibição tônica sobre a secreção de PRL.

A DA é sintetizada principalmente no sistema nervoso central (SNC) e disfunção da DA hipotalâmica ou de seus receptores hipofisários pode levar à hiperprolactinemia e a alterações reprodutivas (2).

No fim da década de 70, alguns estudos mostraram a ligação de DA marcada a dois receptores distintos por critérios farmacológicos, fisiológicos e bioquímicos. Estes receptores passaram a ser chamados de D₁ e D₂ (2). O receptor D₁ (D₁R) encontra-se ligado à proteína G estimulatória (G_s) e aumenta os níveis de AMP cíclico (AMPc) intracelular quando estimulado, enquanto o receptor D₂ (D₂R) interage com proteína G inibitória (G_i) e inibe o acúmulo de AMPc.

O D₂R foi clonado 10 anos depois, seguido pela clonagem do D₁R e de outros dois receptores. Até o momento foram caracterizados cinco tipos de receptores de receptores de DA distintos, agrupados em duas subfamílias: a família semelhante ao D₁R, que inclui o D₁R e o D₅R, e a família semelhante ao D₂R, que inclui o D₂R, D₃R e D₄R.

Os receptores de DA são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G. Possuem sete domínios transmembrana formando três alças intra e três extracelulares.

A porção carboxi-terminal intracitoplasmática é bem mais longa na família de receptores semelhante ao D₁R, enquanto a terceira alça intracelular é significativamente maior na família de receptores semelhante ao D₂R. A família de receptores semelhante ao D₁R não tem íntrons, enquanto os receptores D₂, D₃ e D₄ apresentam seis, cinco e três íntrons respectivamente. A presença de íntrons permite a geração de variantes do receptor por *splicing* alternativo.

A regulação da PRL pela DA é mediada pelo D₂R, por isso este receptor será mais detalhadamente descrito (2).

O D₂R consiste em 1245 nucleotídeos que codificam uma proteína com 415 aminoácidos. Estudos subsequentes identificaram um segundo cDNA com uma inserção de 87 nucleotídeos que codificam uma proteína com 444 aminoácidos. Ambas seqüências se originam de um único pedaço de gene de 50Kb, contendo 8 éxons, com 1 éxon codificando uma seqüência não traduzida. *Splicing* alternativo remove o

éxon 6 e gera duas variantes funcionais, a isoforma curta (D₂S) e a isoforma longa (D₂L), que diferem em um resíduo de 29 aminoácidos na terceira alça citoplasmática que está envolvida com a ligação à proteína G. As isoformas exibem propriedades farmacológicas similares e são co-expressas nas mesmas células mas, devido à ligação seletiva à proteína G, podem apresentar diferentes funções. A ativação de qualquer isoforma nos lactotrófos de ratos medeia a supressão do gene da PRL pela DA, ambas as formas inibem a adenil ciclase, mas somente a isoforma D₂S se encontra ligada negativamente à via de sinalização da fosfolipase C (2).

Vários agonistas e antagonistas dos AD foram desenvolvidos. Apomorfina, bromocriptina (BRC), pergolida e cabergolina (CBG) são potentes agonistas do D₂R. Nenhuma destas drogas é absolutamente específica para nenhum subtipo de receptor de DA, sua seletividade está baseada nas diferenças da afinidade de ligação e nas constantes de dissociação aos vários receptores. Além disso, não há drogas que discriminem as duas variantes do D₂R (2).

A ativação dos D₂R resultam na inibição da síntese e da liberação da PRL através de vias mediadas pelas proteínas G. Através da proteína G_i ocorre inibição da atividade da adenil ciclase, resultando na redução da transcrição do gene da PRL. Em alguns tecidos-alvo, como os lactotrófos hipofisários, as vias de transdução de sinal, além de resultarem em alterações na expressão e secreção da PRL, levam a alterações no crescimento e diferenciação celular (2).

O estímulo prolongado dos D₂R pelos agonistas dopaminérgicos, além de levarem à inibição da síntese de PRL, como já dito acima, leva à involução do retículo endoplasmático e aparelho de Golgi com redução do volume celular (3,4). Ocorre ainda supressão da proliferação celular, talvez por efeitos da ativação do D₂R nas vias que envolvem a *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) e as *extracellular signal-regulated kinases* (ERK1 e ERK2) (5,6). Existem controvérsias sobre a indução de apoptose pelos agonistas dopaminérgicos.

TUMORIGÊNESE DOS PROLACTINOMAS

Embora a tumorigênese dos prolactinomas não seja completamente entendida, existem evidências correlacionando o ES com o desenvolvimento dos prolactinomas. Os ES são responsáveis pelo maior valor basal de PRL, pela maior responsividade a secretagogos de PRL e pela maior incidência de prolactinomas no sexo feminino (2).

A proliferação dos lactotrófos é regulada pelo

ES, este efeito estrogênico pode ser mediado diretamente por alterações na expressão de genes essenciais para o ciclo celular. Alguns outros estudos sugerem que o efeito do ES na proliferação celular é mediado por fatores de crescimento, cuja produção é estimulada pelo ES tanto de modo autócrino ou parácrino. O ES é mitogênico para lactotrófos e gonadotrófos. Liga-se ao ER que é codificado por 2 genes: ER alfa (ESR1), expresso em 70 a 100% dos prolactinomas e ER beta (ESR2), expresso em 60% destes tumores. Altas doses de ES induzem hiperplasia hipofisária e formação de adenomas em ratos. ES ativa ainda o *pituitary tumor transforming gene* (PTTG), gene envolvido na tumorigênese hipofisária (7).

Os esteróides ovarianos também podem afetar a relação de D₂L/D₂S na hipófise tanto *in vitro* como *in vivo*. Como o ES não altera os níveis totais de mRNA do D₂R, ele deve regular a expressão de um fator relacionado ao *splicing*, favorecendo a produção da isoforma longa (8).

O ES aumenta a liberação de PRL de células hipofisárias humanas agudamente dispersas, mas não reverte a inibição mediada pela DA, observação que sugere que o ES estimula os lactotrófos principalmente quando a inibição dopaminérgica é ausente ou reduzida (7,9).

AÇÃO DOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS EM PROLACTINOMAS

Sabe-se que existem D₂R funcionais nos prolactinomas humanos; este achado permitiu que os AD se tornassem a principal opção para o tratamento destes tumores (10).

Entre os AD existentes, os mais largamente utilizados no tratamento dos prolactinomas são a bromocriptina (BRC), a pergolida e a cabergolina (CBG). Estes AD inibem a expressão do gene da PRL e o metabolismo dos lactotrófos, levando à redução da síntese e liberação da PRL e à redução tumoral (4).

A BRC foi o primeiro AD indicado no tratamento dos prolactinomas. Morfológicamente, a BRC induz prematuramente redução do número dos grânulos secretórios de PRL, involução do retículo endoplasmático rugoso de Golgi, redução do volume citoplasmático e tardiamente causa vacuolização e fragmentação das células com deposição de colágeno (11). Já foi descrito que em apenas 4 a 6 semanas de tratamento ocorre uma redução reversível das organelas envolvidas na síntese de PRL (4,12), e que ocorre o desenvolvimento de fibrose perivascular nas células tumorais após tratamento a longo prazo (12). Tam-

bém já foi sugerido que BRC possa ter um efeito citotático relacionado à terapia a curto prazo e citocida no tratamento a longo prazo (13).

A BRC promove normoprolactinemia e/ou normalização dos ciclos menstruais em 80% a 90% dos pacientes (normalização da PRL de 70% a 80%) (14,15). Além disso, Mark Molitch (16) mostrou, em uma compilação de 8 séries totalizando 112 pacientes com macroprolactinomas, que 40,2% dos pacientes apresentaram mais de 50% de redução do tamanho do tumor, 28,6% apresentaram redução de 25% a 50% e 12,5% apresentaram redução menor que 25%, e em 18,7% não foi evidenciada redução tumoral. Redução semelhante no tamanho tumoral foi observada em microprolactinomas. O tempo para que ocorra a redução tumoral é variável, podendo variar de horas a anos. Com a redução do tumor, 80% a 90% dos pacientes apresentam melhora do campo visual (17).

Enquanto a BRC tem meia-vida curta e maior incidência de efeitos colaterais, a cabergolina é um agonista dopaminérgico de ação prolongada e com melhor tolerabilidade. Além disso, alguns estudos (18-20) mostram maior eficácia do tratamento com CBG e maior porcentagem de pacientes apresentando normalização da PRL. Especula-se se isto ocorre porque a CBG permite maior aderência dos pacientes ao tratamento (maior tolerabilidade e melhor posologia) ou se a droga apresenta uma maior afinidade pelos D₂R (21).

Verhelst e cols. (22) mostraram normalização da PRL em 86% de 440 pacientes com hiperprolactinemia (prolactinomas e hiperprolactinemia idiopática) após o uso de CBG. Destes, 190 pacientes tiveram o tamanho tumoral avaliado. Uma redução maior que 50% do tamanho tumoral foi observada em 31% dos pacientes, redução entre 25 e 50% em 16% e menor que 25% em 21% deles. Ou seja, um total de 67% dos pacientes apresentou algum grau de redução tumoral. Outro estudo (23) mostrou que a redução pode chegar a 92,3% em macroprolactinomas que nunca foram submetidos a nenhum tratamento.

RESISTÊNCIA AOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

A definição de resistência não é uniforme entre os autores que discutem este assunto. A seguir apresentamos algumas publicações com as definições de resistência à BRC utilizadas pelos autores.

Pellegrini e cols., em 1989 (24): não normalização da PRL, não redução tumoral e ausência de

resposta clínica durante o uso de 15 a 30mg de BRC por 3 meses ou mais;

Duranteau e cols., em 1991 (25): não normalização da PRL ou não redução tumoral ou ambos durante o uso de pelo menos 15mg de BRC por 3 meses ou mais;

Ferrari e cols., em 1992 (26): não normalização da PRL com a maior dose de BRC tolerada;

Vilar e Burke, em 1994 (27): não normalização da PRL após 4 a 6 meses com a maior dose de BRC tolerada.

Alguns autores classificam como resistentes aos AD os casos sem normalização da PRL ou sem redução do tumor. No entanto, alguns pacientes apresentam redução tumoral importante sem atingir normalização da PRL, enquanto outros, embora normalizem a PRL, podem não apresentar redução do tumor. Poderão estes casos ser considerados resistentes? Além disso, alguns pacientes, devido à gravidade da perda visual, não podem aguardar 3 a 6 meses de tratamento para alcançar redução tumoral. Assim, se não apresentarem resposta rápida à maior dose tolerada do AD escolhido, terão indicação cirúrgica para redução de massa e da compressão de vias ópticas (figura 1) e, portanto, mesmo não preenchendo os critérios de resistência poderão ser considerados como tal.

Desse modo, fica claro que não é simples definir resistência. Na prática, a falta de melhora clínica, que geralmente acompanha a redução da PRL, e falta de redução tumoral, em casos com efeito compressivo do tumor, na maior dose tolerada do AD escolhido, é considerada resistência ao tratamento e indicará uma mudança na conduta.

Como vimos, devido à variação existente na classificação de resistência e sensibilidade dos prolactinomas aos AD, encontramos diferentes percentuais de resistência entre diversos autores. Segundo publicação de Caccavelli e cols. (28), de 1994, a porcentagem de pacientes resistentes à BRC varia de 5 a 18%.

Por outro lado, se observarmos os estudos envolvendo tratamento primário com agonistas dopaminérgicos para avaliarmos a resistência como não normalização de PRL, teremos, segundo revisão de Molitch (29), 76% e 89% de normalização com BRC e CBG, respectivamente. Portanto teríamos 24% e 11% de resistência, considerando não normalização da PRL, com BRC e CBG respectivamente.

De fato, em estudo de Di Sarno e cols. (30), comparando a resposta do tratamento com CBG e BRC, a porcentagem de tumores resistentes à CBG foi menor que com a BRC: com CBG cerca de 18% nos

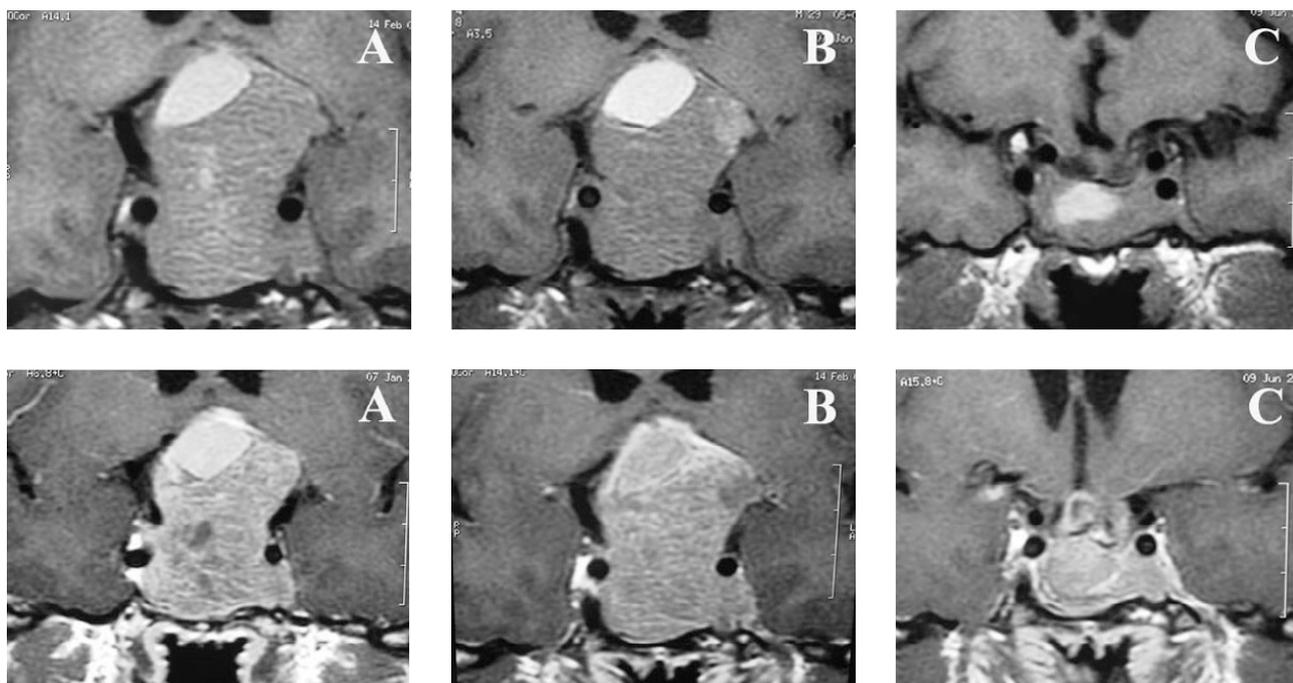


Figura 1. Ressonância magnética ponderada em T1, sem (imagens superiores) e com contraste (imagens inferiores) de paciente do sexo masculino de 29 anos, portador de macroprolactinoma, com perda visual progressiva há 2 anos, sem diagnóstico prévio.

A: exame pré-tratamento mostrando macroadenoma intra e supra-selar, com hipersinal espontâneo na porção superior da lesão, que poderia representar área de sangramento.

B: exame realizado após 40 dias de tratamento com agonista dopaminérgico, inicialmente cabergolina 1,5mg/semana por 20 dias e bromocriptina 15mg/dia por 20 dias, sem normalização da prolactina, melhora visual, ou redução do tumor. Realizada cirurgia por via transesfenoidal.

C: exame realizado 3 meses após o procedimento. Nota-se ressecção efetiva do tumor com restos tumorais apenas intra-selares.

macroprolactinomas (MAC) e 10% nos microprolactinomas (MIC) comparados a 54% nos MAC e 44% nos MIC tratados com BRC.

Se considerarmos a falta de redução tumoral, novamente o percentual de pacientes que atingem redução maior de 50% do tamanho tumoral com CBG é maior que com BRC, 96% (31) vs. 64% (23). Assim, a resistência em relação à falta de redução tumoral seria de 36% e 4% respectivamente; no entanto, devemos salientar que o tempo de tratamento com CBG foi de 24 meses e com BRC de 12 meses. Assim, o percentual de redução com esta última droga poderia ser maior em decorrência do tratamento mais prolongado.

É importante salientar que, como ocorre melhor tolerância à CBG, é possível que parte dos pacientes considerados resistentes à BRC não toleraram a dose necessária para alcançar a normalização.

CARCINOMAS HIPOFISÁRIOS

É importante lembrar que os carcinomas hipofisários,

embora raros, podem ser produtores de PRL e nestes casos é comum o achado de resistência aos AD ou no início do tratamento ou ainda como escape após boa resposta inicial. Assim, aumento súbito da PRL pode representar crescimento ou invasão tumoral (32).

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA RESISTÊNCIA

Têm sido muito discutidos os mecanismos relacionados com a resistência dos prolactinomas aos AD.

Pelegrini e cols. (24), em 1989, demonstraram redução na densidade dos D₂R nos tecidos de tumores resistentes aos AD quando avaliaram *in vitro* a ligação específica de espiroperidol triciado (³H) aos D₂R. Os pacientes classificados como resistentes aos AD apresentaram densidade 50% menor destes receptores. Este estudo confirma que a principal anormalidade responsável pela resistência é a redução dos D₂R, porém os autores sugerem que um defeito pós-receptor também está envolvido, pois os tumores sensíveis à BRC apresentaram correlação positiva entre o número

de D₂R e a inibição máxima da atividade de adenil ciclase. Foi excluída a possibilidade de que um *down regulation* dos D₂R estivesse envolvido com o mecanismo de resistência. Descrevem, ainda, uma peculiaridade em um tipo específico de prolactinoma que, além de ser resistente aos AD, apresenta aumento do volume tumoral durante o uso da BRC. Nestes casos, notaram que além de importante redução de sítios ligadores de DA, ocorre um aumento da atividade da adenil ciclase por estímulo dopaminérgico. Nestes casos, parece haver também um defeito pós-receptor relacionado à proteína G.

Com o objetivo de esclarecer melhor os mecanismos envolvidos na resistência, o mesmo grupo tentou elucidar a causa da redução de sítios ligadores de DA. Deste modo, foi constatado que ela corresponde à redução da expressão do gene que codifica o D₂R na hipófise de pacientes resistentes à BRC (4 vezes menos expressão de seu mRNA em comparação com a actina). Além disso, a proporção de mensageiros correspondentes a D₂S foi menor nos tumores resistentes do que nos sensíveis (alterações no *splicing* alternativo) (28).

Em outro estudo, Caccavelli e cols. (10) demonstraram que além da redução da expressão de D₂R nos tumores resistentes existe diferença na razão das isoformas dos receptores (avaliadas por PCR de células em cultura) entre tumores sensíveis e resistentes aos AD. Parece que inibição da atividade da fosfolipase C só é observada em células transfectadas com a isoforma curta do D₂R (28). A D₂S é mais eficientemente ligada à fosfolipase C, e a atividade das proteínas Gi/Go ligadas à adenil ciclase também parece estar alterada nos tumores resistentes.

Além disso, já foi descrito que o ES afeta seletivamente o mecanismo de ligação dos receptores de DA, levando a uma redução marcante da inibição da atividade da adenil ciclase induzida pela DA sem afetar os sítios de ligação da DA (33).

Sabe-se que outros fatores podem ser responsáveis pela resistência dos prolactinomas aos AD. Outro estudo, realizado na Itália, avaliou prolactinomas resistentes ao tratamento farmacológico com AD em ratos. Os autores relatam que os prolactinomas resistentes ao tratamento farmacológico apresentam alto potencial de crescimento em *soft-agar* e em ratos atímicos, além de apresentarem falta dos D₂R. Notaram que estes tumores apresentam receptores para o fator de crescimento de nervos (NGF) e são sensíveis à sua capacidade de diferenciação.

Missale e cols. (34) demonstraram que, após a exposição do tecido de prolactinomas resistentes aos

AD, ao NGF por 4 dias, as células dos prolactinomas reduziram sua taxa de proliferação, sua capacidade de formar colônias em agar, perderam sua atividade tumorigênica em camundongos e voltaram a expressar a proteína do D₂R lactotrófo-específica inibidora da secreção de PRL. Estes efeitos permaneceram após a suspensão do NGF e foram reprodutíveis *in vivo* nos ratos transplantados com estes tumores. A injeção endovenosa de NGF em camundongos com prolactinomas resistentes inibiu o crescimento tumoral e induziu a expressão de D₂R. Os autores sugerem que tratamento a curto prazo de prolactinomas resistentes com NGF possa restaurar a sensibilidade aos AD.

Missale e cols. (35) também demonstraram que o NGF localiza-se seletivamente nas células mamotróficas e estocada em grânulos secretórios. Ele é co-secretado com PRL de células mamotróficas por um mecanismo dependente de neurotransmissor que pode ser regulado farmacologicamente. A ativação do D₂R resultou em inibição completa da secreção do NGF estimulada por VIP *in vitro*, enquanto um antagonista específico do D₂ estimulou a secreção de NGF *in vivo*, sugerindo que a hipófise anterior é uma fonte possível de NGF circulante.

Como já foi comentado acima, existe um espectro de resistência aos AD, variando do caso mais sensível, que apresenta normalização da PRL e redução tumoral importante com o uso dos agonistas, ao mais resistente, que apresenta aumento da PRL e aumento do tumor com o uso dos AD. Entre estes dois extremos de sensibilidade e resistência podemos encontrar diversos graus de resistência e sensibilidade.

Estudos correlacionando este espectro de resistência/sensibilidade e expressão gênica são escassos na literatura.

TRATAMENTO DOS PROLACTINOMAS RESISTENTES AOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Os primeiros casos descritos como resistentes foram tratados com BRC. Assim, alguns trabalhos, como já dito acima, têm mostrado que a resistência é menor quando utilizados outros AD como pergolida, quinagolida e CBG. Desse modo, a primeira estratégia para tratar prolactinomas resistentes à BRC é a mudança para outro AD.

Morange e cols. (36) trataram 28 pacientes, resistentes à BRC, com quinagolida e obtiveram normalização gonadal e de PRL em 12 deles.

Colao e cols. (38) utilizaram CBG em 27 pa-

cientes resistentes à BRC, 20 deles também resistentes à quinagolida, e obtiveram boa resposta em 23 deles. Adicionalmente, 70% deles tiveram algum grau de redução tumoral. No entanto, é importante salientar que muitos pacientes haviam apresentado redução significativa dos níveis séricos da PRL com BRC, embora sem normalização, assim poderiam ser considerados parcialmente resistentes à BRC.

Aumento progressivo da dose do AD, desde que bem tolerado, é outra opção, embora tanto em nossa experiência como na de outros autores (29,37), a maior parte dos pacientes responsivos atingem o objetivo com doses habituais. Em estudo de Di Sarno e cols. (30), os pacientes portadores de MAC que normalizaram a PRL utilizaram doses de 2,5 a 10mg/dia de BRC (média de 7,5mg/dia) e de 0,5 a 1,5mg/semana de CBG (média de 1mg/semana); enquanto aqueles considerados resistentes não alcançaram normalização de PRL mesmo com doses maiores: 15 a 30mg/dia de BRC ou 5 a 7mg/semana de CBG. Assim, doses superiores a 15mg/dia de BRC ou a 3mg/semana de CBG raramente vão alcançar melhores resultados.

Outra opção terapêutica é a cirurgia. Para os MIC resistentes, a cirurgia por via transesfenoidal é excelente opção, já que existe possibilidade de "cura" cirúrgica em cerca de 80% dos casos, nas maiores séries cirúrgicas. Para os MAC, a cirurgia pode levar à normalização da PRL em percentual significativo dos casos de tumores intra-selares com níveis de PRL pouco elevados. Em publicação de Nomikos e cols. (39), de 2001, os autores alcançaram normalização da PRL em 50% dos pacientes com tumores intra-selares ou apenas com expansão infra-selar. Em nossa experiência, no Serviço de Neurocirurgia Funcional do Hospital das Clínicas da FMUSP, houve normalização da PRL em 50% dos casos com PRL inferior a 300ng/mL. No entanto, tanto na nossa experiência como no relato de Nomikos e cols. (39), a chance de normalização em casos com expansão supra-selar ou em tumores gigantes é inferior a 15%. O que não é bem estudado na literatura é se a redução do tumor pela cirurgia pode melhorar a resposta aos AD.

Nos casos agressivos com crescimento tumoral em uso dos AD, a cirurgia associada à radioterapia tem lugar na tentativa de controle do crescimento do tumor, mesmo na ausência da normalização da PRL.

Quando o objetivo é alcançar fertilidade, outros tratamentos podem ser associados aos AD em casos resistentes. Clomifene, gonadotrofinas e GnRH podem ser utilizados para estímulo ovulatório e restauração da fertilidade. Nas mulheres com hipogona-

dismo, a associação de estrógenos aos AD pode ser feita, associada a progestágenos quando indicado, para tratamento e prevenção dos efeitos do hipogonadismo, como osteoporose. Como existem evidências de que o estrogênio pode reduzir a ação inibitória dos AD nos prolactinomas, o acompanhamento com níveis séricos de PRL e por imagem pode ser indicado após o início da terapia com estrógenos. Embora haja relatos isolados de crescimento de prolactinomas durante o uso de estrógenos (40), a literatura não é sugestiva de efeito deletério na associação do esteróide (41,42).

Baseado nos efeitos conhecidos dos estrógenos nos prolactinomas, a utilização de moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMS) pode ser uma alternativa para melhora do efeito dos AD. De fato, Lamberts e cols. (43) mostraram melhora da supressão da PRL com a associação de tamoxifeno à BRC em 8 pacientes com prolactinoma invasivos, embora nenhum deles atingiu normalização. A literatura, porém, é pobre na utilização rotineira desta classe de drogas para o tratamento dos prolactinomas.

A reposição de testosterona nos homens com prolactinomas resistentes aos AD também pode resolver o hipogonadismo nestes pacientes. Mas existem relatos isolados de elevação da PRL durante a reposição de testosterona (44,45), assim é necessário acompanhar os pacientes para saber se haverá efeito antagônico nesta associação.

ALTERNATIVAS FUTURAS NO TRATAMENTO DOS PROLACTINOMAS RESISTENTES AOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Como já relatado, estudos *in vitro* e em animais sugerem que o tratamento de prolactinomas resistentes aos AD com NGF reverteu esta resistência. Facchetti e cols. (46) demonstraram mais recentemente o efeito do NGF no ciclo celular relacionado ao p53 em prolactinomas. Este estudo mostrou efeito antiproliferativo do NGF nas células de prolactinomas através das vias de ativação do p53, com *down-regulation* de ciclinas essenciais para a progressão do ciclo celular na transição G1/S. Assim, esta pode ser uma futura possibilidade de tratamento.

Outra possibilidade que se abre para o futuro é a utilização terapêutica dos antagonistas da PRL, já em desenvolvimento (47). Estas drogas agem como antagonistas através de mecanismo que envolve competição pela ligação ao receptor com a PRL endógena. Elas têm potencial no tratamento de prolactinomas resistentes que não tenham efeito de massa, já que não

agem no tumor e sim nos órgãos alvo da PRL. Estas drogas têm potencial na reversão do hipogonadismo com a restauração da pulsatilidade do GnRH e da fertilidade. Talvez possam ser associadas aos AD nos casos em que os AD levem à redução do tumor mas não à normalização da PRL.

Recentemente, estudo *in vitro* e *in vivo* em modelos animais, com um novo AD, o sumanirole, foi publicado demonstrando grande afinidade e seletividade para o D₂R (48). Desse modo, AD mais potentes podem ser alternativas futuras às drogas já existentes.

Anti-estrógenos puros agindo através da inibição do receptor estrogênico de modo mais potente que os SERMS estão sendo estudados. Publicação recente com ICI que apresenta-se como um “puro” anti-estrogênio mostrou que esta droga foi efetiva em inibir tanto a proliferação dos lactotrófos como a liberação de PRL (49). Ainda está por ser demonstrado se esta classe de drogas terá papel futuro no tratamento de prolactinomas agressivos e resistentes aos AD.

Baseado no conhecimento de que alguns prolactinomas podem expressar receptores para somatostatina, um novo análogo da somatostatina, o SOM230, foi estudado *in vitro* em três prolactinomas e mostrou redução na secreção de PRL em todos, de modo mais importante que a octreotida, análogo da somatostatina largamente utilizado em acromegalia, que só apresentou efeito de menor monta em um deles (50). Assim, novos análogos da somatostatina podem ser eficientes para um grupo de prolactinomas que apresentem receptores para somatostatina. Além disso, compostos quiméricos que apresentam elementos estruturais com atividade somatostinérgica e dopaminérgica em uma única molécula estão sendo estudados (51) e podem representar outra arma terapêutica para prolactinomas resistentes.

CONCLUSÕES

Os novos AD, como a CBG, são eficazes em normalizar a PRL e reduzir os prolactinomas em até 86% e 92% respectivamente. Os mecanismos para a resistência ainda não são completamente elucidados. Assim, embora pouco frequentes, os prolactinomas resistentes aos AD representam um desafio para o tratamento. As alternativas como cirurgia e radioterapia podem não alcançar a normalização da PRL e, portanto, não resolver os sintomas ligados à hiperprolactinemia. Tratamento do hipogonadismo com reposição de esteróides sexuais, assim como estimu-

lação ovulatória quando o desejo for a gravidez, podem ser alternativas para casos com crescimento tumoral controlado. Novas drogas como anti-estrógenos, novos AD, análogos da somatostatina, drogas quiméricas com ação no receptor da somatostatina e da dopamina e antagonistas da PRL estão sendo estudados e podem representar alternativas futuras ao tratamento deste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. **Endocr Rev** 1998;19(3):225-68.
2. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. **Endocr Rev** 2001;2(6):724-63.
3. Tindall GT, Kovacs Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, Thorner MO. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: A histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. **J Clin Endocrinol Metab** 1982;55:1178-83.
4. Bassetti M, Spada A, Pezzo G, Giannattasio G. Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: A morphometric study. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;58:268-73.
5. Liu JC, Baker RE, Sun C, Sundmark VC, Elsholtz HP. Activation of G_o-coupled dopamine D₂ receptors inhibits ERK1/ERK2 in pituitary cells. A key step in the transcriptional suppression of the prolactin gene. **J Biol Chem** 2002;277:35819-25.
6. Iaccarino C, Samad TA, Mathis C, Kercreff H, Picetti R, Borrelli E. Control of lactotroph proliferation by dopamine: Essential role of signaling through D₂ receptors and ERKs. **PNAS** 2002;99:14530-5.
7. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. **J Clin Invest** 2002;109(2):277-83.
8. Guivarc'h D, Vincent J-D, Vernier P. Alternate splicing of the D₂ dopamine receptor messenger ribonucleic acid is modulated by activated sex steroid receptors in the MMQ prolactin cell line. **Endocrinology** 1998;139:4213-21.
9. Lamberts SW, Verleun T, Hofland L, Oosterom R. Differences in the interaction between dopamine and estradiol on prolactin release by cultured normal and tumorous human pituitary cells. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:1342-7.
10. Caccavelli L, Cussac D, Pellegrini I, Audinot V, Jaquet P, Enjalbert A. D₂ dopaminergic receptors: normal and abnormal transduction mechanisms. **Horm Res** 1992;38: 78-83.
11. Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E, Lloyd RV, Lancranjan I, Buchfelder M, et al. Effect of dopamine agonist medication on prolactin producing pituitary adenomas. Morphological study including immunocytochemistry, electron microscopy and in situ

- hybridization. **Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol** 1991;418(5):439-46.
12. Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? **J Clin Endocrinol Metab** 1984;58:1179-83.
 13. van't Verlaat JW, Croughs RJ. Withdrawal of bromocriptine after longterm therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1991;34:175-8.
 14. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. **Endocrinol Metab Clinics N Am** 1987;16:731-53.
 15. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. **Lancet** 1998;352:1455-61.
 16. Molitch ME. Prolactinoma. In: Melmed S, ed. **The Pituitary**, 2nd ed. Malden:Blackwell Publishing, 2002. p.455-95.
 17. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. **Pituitary** 2002;5:55-65.
 18. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2338-43.
 19. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46:409-13.
 20. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Faccioli G, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3574-9.
 21. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF, for the cabergoline comparative study group. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. **N Engl J Med** 1994;331:904-9.
 22. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van Den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2518-22.
 23. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: A prospective study in 110 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2247-52.
 24. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynak CP, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69(3):500-9.
 25. Duranteau L, Chanson P, Lavoine A, Horlait S, Lubetzki J, Kuhn JM. Effect of the new dopaminergic agonist CV 205-502 on plasma prolactin levels and tumour size in bromocriptine-resistant prolactinomas. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1991;34(1):25-9.
 26. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, de Vincentiis S, D'Alberon A, Crosignani P. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1992;126(6):489-94.
 27. Vilar L, Burke CW. Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;41(6):821-6.
 28. Caccavelli L, Feron F, Morange I, Rouer E, Benarous R, Dewailly D, et al. Decreased expression of the two D₂ dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. **Neuroendocrinology** 1994;60:314-22.
 29. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. **Pituitary** 2003;6:19-27.
 30. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: Prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5256-61.
 31. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:698-705.
 32. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Diagnosis and management of pituitary carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:3089-99.
 33. Maus M, Bertrand P, Drouva S, Rasolonjanahary R, Kordon C, Glowinski J, et al. Differential effects of estradiol, on D₁ and D₂ dopamine sensitive adenylate cyclase in anterior pituitary cells and striatal neurons in primary culture. **J Neurochem** 1989;52:410-8.
 34. Missale C, Boroni F, Losa M, Giovanelli M, Zanellato A, Dal Toso R, et al. Nerve growth factor suppresses the transforming phenotype of human prolactinomas. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993;90(17):7961-5.
 35. Missale C, Boroni F, Sigala S, Buriani A, Fabris M, Leon A, et al. Nerve growth factor in the anterior pituitary: localization in mammothroph cells and cosecretion with prolactin by a dopamine-regulated mechanism. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996;93:4240-5.
 36. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. **Eur J Endocrinol.** 1996;135(4):413-20.
 37. Musolino NR, Cunha-Neto MB, Bronstein MD. Cabergolina como alternativa ao tratamento clínico de prolactinomas. Experiência na intolerância/resistência à bromocriptina. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2000;44:139-43.
 38. 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(8):2755-6.
 39. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. **J Neurooncol** 2001;54(2):139-50.
 40. Garcia MM, Kapcala LP. Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. **J Endocrinol Invest** 1995;18:450-5.
 41. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. **Fertil Steril** 1993;59:671-3.
 42. Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Bianchedi D,

- Carlucci C, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. **Contraception** 1998;58:69-73.
43. Lamberts SWJ, Verleun T, Oosterom R. Effect of tamoxifen administration on prolactin release by invasive prolactin secreting pituitary adenomas. **Neuroendocrinology** 1982;34:339-42.
44. Prior JC, Cox TA, Fairholm D, Kostashuk E, Nugent R. Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: Possible role for estrogen. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:391-4.
45. Gillam MP, Middler S, Freed DJ, Molitch ME. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4447-51.
46. Facchetti M, Uberti D, Memo M, Missale C. Nerve growth factor restores p53 function in pituitary tumor cell lines via trkA-mediated activation of phosphatidylinositol 3-kinase molecular. **Endocrinology** 2004;18(1):162-72.
47. Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. **Endocr Rev** 2005;26(3):400-22.
48. McCall RB, Lookingland KJ, Bedard PJ, Huff RM. Sumanirole, a highly dopamine D₂ selective receptor agonist: *In vitro* and *in vivo* pharmacologic characterization and efficacy in animal models of Parkinson's disease. **J Pharmacol Exp Ther** 2005;314(3):1248-56.
49. Kansra S, Yamagata S, Sneade L, Foster L, Ben-Jonathan N. Differential effects of estrogen receptor antagonists on pituitary lactotroph proliferation and prolactin release. **Mol Cell Endocrinol** 2005;239(1-2):27-36.
50. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM, de Herder WW, Waaijers M, Sprij-Mooij D, et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas *in vitro*. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(4):1577-85.
51. Ren SG, Kim S, Taylor J, Dong J, Moreau JP, Culler MD, et al. Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin/dopaminergic chimeric ligand. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(11):5414-21.

Endereço para correspondência:

Nina Rosa de Castro Musolino
Rua Cantagalo 74, conj.1506
03319-000 São Paulo, SP
E-mail: nina@musolino.com.br