

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

JOSÉ LUCIANO DE FRANÇA ALBUQUERQUE

FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES
HIPERPROLACTINÊMICOS

RECIFE/PE
2011

JOSÉ LUCIANO DE FRANÇA ALBUQUERQUE

FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES
HIPERPROLACTINÊMICOS

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Vilar

RECIFE/PE
2011

Catálogo na fonte
Bibliotecária Gláucia Cândida da Silva, CRB4-1662

A345f Albuquerque, José Luciano de França.
 Frequência de sintomas depressivos em pacientes hiperprolactinêmicos /
José Luciano de França Albuquerque. – Recife: O autor, 2011.
 73 folhas: il. ; 30 cm.

 Orientador: Lúcio Vilar.

 Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2012.

 Inclui bibliografia, anexos e apêndice.

 1. Hiperprolactinemia. 2. Prolactinoma. 3. Depressão. I. Vilar, Lúcio
(Orientador). II. Título.

616.89 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2012-175)

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO MESTRANDO JOSÉ
LUCIANO DE FRANÇA ALBUQUERQUE**

No dia 15 de agosto de 2011, às 09h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Ruy Lyra da Silva Filho, Doutor e Presidente do Instituto de Endocrinologia do Recife, Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, e Lúcio Vilar Rabelo Filho, Doutor Professor do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando JOSÉ LUCIANO DE FRANÇA ALBUQUERQUE, sobre a sua Dissertação intitulada **“FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES HIPERPROLACTINÊMICOS”**, orientado pelo professor Lúcio Vilar Rabelo Filho. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Ruy Lyra da Silva Filho -----

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença -----

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho -----

Prof. Dr. Ruy Lyra da Silva Filho

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Presidente da Banca

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

COORDENADOR

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

CORPO DOCENTE

Prof^ª. Dr^ª. Ângela Amâncio dos Santos

Prof^ª. Dr^ª. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de oliveira

Prof^ª. Dr^ª. Kátia Karina do Monte Silva

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Prof. Dr. Luis Ataíde júnior

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof^ª. Dr^ª. Maria Lúcia de Bustamente Simas

Prof^ª. Dr^ª. Maria Lúcia Gurgel da Costa

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Prof. Dr. Othon Coelho Bastos Filho

Prof^ª Dra. Patrícia Maria Albuquerque de Farias

Prof. Dr. Raul Manhães de Castro

Prof^ª Dra. Sandra Lopes de Souza

Prof^ª Dr^ª. Silvia Regina Arruda de Moraes

Resumo

A hiperprolactinemia é o distúrbio endócrino mais comum do eixo hipotálamo-hipofisário. Caracteriza-se pela elevação consistente dos valores plasmáticos desse hormônio. As características clínicas clássicas são distúrbios do ciclo menstrual, amenorréia, galactorréia, infertilidade e diminuição da libido. Distúrbios psiquiátricos, particularmente a ansiedade e a depressão, têm sido associados à hiperprolactinemia há mais de três décadas. Para avaliar a presença de sintomas depressivos, foram submetidos à entrevista através do Inventário de Depressão de Beck (IDB), 60 pacientes portadores de prolactinoma, sendo 30 pacientes com hiperprolactinemia e 30 pacientes normoprolactinêmicos em uso de Cabergolina (prolactina (PRL) média: 241,08 vs 25,92 ng/ml, $p < 0,001$). A pontuação do IDB foi significativamente maior entre os hiperprolactinêmicos ($15,07 \pm 7,89$ vs $7,53 \pm 8,20$, $p < 0,001$). Foi verificada correlação positiva entre o nível sérico de PRL e a pontuação do IDB ($r = 0,573$ $p < 0,001$). Entre os hiperprolactinêmicos, 14 pacientes apresentaram pontuação do IDB correspondente a transtornos do humor. Tais pacientes foram tratados com cabergolina por 2 meses. Houve redução significativa nos valores da PRL (média 241,08 vs 25,92, $p < 0,001$) e da pontuação do IDB (média 22,15 vs 11,54, $p < 0,001$). Encontramos correlação positiva entre as variações da prolactina e da pontuação do IDB ($r = 0,557$, $p = 0,048$). No presente estudo, observamos maior frequência de sintomas depressivos entre hiperprolactinêmicos, com correlação positiva entre o nível sérico de PRL e a presença de sintomas, além de encontrarmos melhora da sintomatologia com o tratamento da hiperprolactinemia.

Palavras-chave: Hiperprolactinemia, prolactinoma, depressão, cabergolina.

Abstract

Hyperprolactinemia is the most common disorder of the hypothalamus-hypophysis axis. It is characterized by elevated serum prolactin levels. The classic clinical features are menstrual cycle disorders, amenorrhea, galactorrhea, infertility and libido decrease. Psychiatric disturbances, particularly anxiety and depression, have been associated to hyperprolactinemia for more than three decades. To evaluate the presence of depressive symptoms, 60 patients with prolactinoma, divided into two groups: 30 patients with hyperprolactinemia and 30 patients with normal levels of prolactin (PRL), underwent interview through Beck Depression Inventory (BDI). The BDI score was significantly higher in hyperprolactinemic patients (15.07 ± 7.89 vs. 7.53 ± 8.20 , $p < 0,001$). Positive correlation was found between serum PRL and BDI score ($r = 0,573$, $p < 0,001$). Among the hyperprolactinemic, 14 patients had BDI scores corresponding to mood disorders. These patients were treated with cabergoline for 2 months. There was significant reduction in PRL values (mean 241.08 vs. 25.92, $p < 0.001$) and BDI scores (mean 22.15 vs. 11.54, $p < 0.001$). We found a positive correlation between changes in prolactin and the BDI score ($r = 0.557$, $p = 0.048$). In conclusion, we observed a higher frequency of depressive symptoms in hyperprolactinemic patients with a positive correlation between serum PRL and symptoms, and find relief of symptoms with treatment of hyperprolactinemia.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactinoma, depression, cabergoline

Lista de tabelas

Tabela 1 – Avaliação da idade, sexo, tamanho do tumor, segundo o grupo.

Tabela 2 – Valores da PRL e da pontuação do BDI segundo o grupo.

Tabela 3 – Avaliação da pontuação do BDI e ocorrência de sintomas segundo o nível da PRL.

Tabela 4 – Avaliação da pontuação do BDI segundo a presença de sintomas.

Tabela 5 – Estatísticas do nível da PRL e pontuação do BDI segundo a consulta.

Lista de abreviaturas e siglas

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
BCP	Bromocriptina
CAB	Cabergolina
Cm	Centímetros
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GH	Hormônio do crescimento
GnRH	Hormônio liberador das gonadotrofinas
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
MEN-1	Neoplasia endócrina múltipla do tipo 1
Mg	Miligramas
ng/ml	Nanogramas por mililitro
PRL	Prolactina
PrRP	Peptídeo hipotalâmico liberador de prolactina
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	(Statistical Package for the Social Sciences)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TSS	Cirurgia transesfenoidal

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo principal	
2.2 Objetivos secundários	
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
Artigo de Revisão: Transtornos do humor na hiperprolactinemia: Artigo de Revisão	
4. MÉTODOS.....	27
5. RESULTADOS.....	29
Artigo Original: Sintomas depressivos em pacientes hiperprolactinêmicos	
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
APÊNDICES.....	56
Apêndice A – Ficha de registro de dados	
Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido	
ANEXOS.....	58
Anexo A – Inventário de depressão de Beck (BDI)	
Anexo B – Parecer do comitê de ética em pesquisa	
Anexo C - DISSERTAÇÃO E TESE - REGULAMENTAÇÃO DA DEFESA E NORMAS DE APRESENTAÇÃO – Normatização dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde	
Anexo D – Instruções aos Autores – Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	

1. APRESENTAÇÃO

Sintomas psiquiátricos estão entre as manifestações mais comuns de vários transtornos endócrinos. Hiper ou hipofunção de glândulas endócrinas podem levar a um amplo espectro de tais sintomas. Hormônios atuam como mensageiros na manutenção da homeostase, tendo receptores celulares expressos em praticamente todos os órgãos, incluindo o cérebro. A glândula hipófise atua como centro de regulação desse complexo sistema, integrando sinais do próprio cérebro, expressados pelo hipotálamo através de liberação de fatores que controlam a produção e liberação dos hormônios hipofisários.

A hiperprolactinemia é o transtorno hormonal mais comum envolvendo o eixo hipotálamo-hipofisário. A prolactina, hormônio decapeptídeo produzido pelas células lactotróficas da hipófise anterior, tem no controle de sua secreção a dopamina e a serotonina, dois neurotransmissores sabidamente envolvidos na fisiopatogenia dos transtornos psiquiátricos, particularmente da depressão. Além disso, o hipogonadismo é manifestação clínica característica da hiperprolactinemia, podendo contribuir para o surgimento de transtornos do humor nestes pacientes. (MANCINI; CASANUEVA; GIUSTINA, 2008; MOLITCH, 2001; VILAR; NAVES; GADELHA, 2003)

Uma maior frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes hiperprolactinêmicos já é descrita na literatura há mais de três décadas. Todavia, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos permanecem obscuros. Estudos sobre o tema são escassos, em sua maioria observacionais e retrospectivos, com resultados conflitantes, falhando em determinar relação direta entre os níveis séricos de prolactina e uma maior frequência ou intensidade dos sintomas. (OLIVEIRA; et al., 2000; TYSON; et al., 1975)

Desta forma, elaboramos o presente estudo objetivando verificar uma maior frequência de sintomas relacionados à depressão em pacientes com hiperprolactinemia secundária a adenoma hipofisário, tentando verificar a correlação entre os níveis séricos de prolactina e a frequência desses sintomas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

2.1.1. Verificar maior frequência de sintomas depressivos em pacientes portadores de hiperprolactinemia secundária a tumor hipofisário secretor de prolactina.

2.2. Objetivos secundários

2.2.1. Avaliar a correlação entre os níveis séricos de prolactina e a intensidade dos sintomas encontrados.

2.2.2. Avaliar o impacto da correção da hiperprolactinemia na reversão ou redução da intensidade dos sintomas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Artigo de revisão

Título:

TRANSTORNOS DO HUMOR NA HIPERPROLACTINEMIA: ARTIGO DE REVISÃO

Título em inglês:

MOOD DISORDERS IN HYPERPROLACTINEMIA: REVIEW ARTICLE

Autores:

José Luciano de França Albuquerque¹, Lúcio Vilar².

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco. Médico do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

²

Instituição:

Serviço de Endocrinologia do HC-UFPE, Recife – PE, Brasil

Endereço:

Rua Solidônio Leite, 93/1301. Boa Viagem, Recife-PE. Telefone: (81) 3325.7650.

lucianoalbuquerque@oi.com.br

Resumo

A hiperprolactinemia é o distúrbio endócrino mais comum do eixo hipotálamo-hipofisário. Caracteriza-se pela elevação consistente dos valores plasmáticos desse hormônio. A regulação da produção e secreção da prolactina ocorre predominantemente por meio da ação inibitória de um neurotransmissor, a dopamina. As características clínicas clássicas são distúrbios do ciclo menstrual, amenorréia, galactorréia, infertilidade e diminuição da libido. Além destes, distúrbios psiquiátricos têm sido associados à hiperprolactinemia. Todavia as bases fisiopatológicas dessa associação permanecem obscuras. Uma maior frequência destes distúrbios pode refletir ação direta da prolactina sobre o sistema nervoso central, ou um efeito indireto, relacionado ao hipogonadismo ou à depleção de dopamina. Torna-se necessário um maior número de estudos para confirmar a associação entre a hiperprolactinemia e os distúrbios comportamentais, esclarecendo ainda os mecanismos envolvidos na determinação dos sintomas psíquicos.

Palavras-chaves: Hiperprolactinemia, transtornos do humor, dopamina.

Abstract

Hyperprolactinemia is the most common disorder of the hypothalamus-hypophysis axis. It is characterized by elevated serum prolactin levels. Prolactin production is regulated by the inhibitory action of a neurotransmitter, dopamine. The classic clinical features are menstrual cycle disorders, amenorrhea, galactorrhea, infertility and libido decrease. Add to that, psychological symptoms have been associated with hyperprolactinemia. Nevertheless, few studies about this condition are available. In the pathogenesis of psychiatric disorders, prolactin may have either a direct action on the central nervous system or an indirect effect related to hypogonadism or dopamine depletion. Thus, further studies are necessary to investigate the basis of a potential relationship between both hyperprolactinemic and psychiatric conditions.

Key-words: Hyperprolactinemia, mood disorders, dopamine.

Introdução

Distúrbios psiquiátricos são frequentemente observados durante o curso de desordens endócrinas. Transtornos do humor, ansiedade, disfunção cognitiva, demência, delírio e psicose podem fazer parte do quadro clínico de alterações hormonais. Receptores hormonais estão distribuídos amplamente no sistema nervoso central, sendo a maioria das glândulas controladas direta ou indiretamente pelo cérebro.

Entretanto, as bases fisiopatológicas envolvidas em tal inter-relação não estão completamente esclarecidas para a maioria dos hormônios, particularmente para a prolactina. Nesta revisão abordaremos a hiperprolactinemia como um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios comportamentais, particularmente a depressão, buscando as informações disponíveis na literatura para esclarecimento do tema.

Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia é uma condição clínica caracterizada pela elevação dos níveis séricos de prolactina (PRL), hormônio produzido e secretado sobretudo pelas células lactotróficas da hipófise anterior, mas também nos linfócitos, na decídua placentária e nas células endometriais¹.

Constitui-se na alteração endócrina mais comum do eixo hipotálamo-hipófise, com maior incidência no sexo feminino. Sua prevalência varia de 0,4% em uma população não selecionada de adultos normais a valores tão altos quanto 70% em mulheres com amenorréia e galactorréia^{1,2}.

A prolactina difere dos demais hormônios hipofisários por ser o único cujo principal mecanismo de controle hipotalâmico é inibitório. Tal controle é realizado pela dopamina, um neurotransmissor largamente produzido pelas células tuberoinfundibulares que, através do sistema porta hipotalâmico-hipofisário, atinge receptores de superfície no lactotrofo, bloqueando a ativação da adenilato-ciclase, reduzindo a produção e liberação da PRL. A própria PRL participa de uma alça de *feedback* negativo, estimulando a atividade de tirosina-quinase nos neurônios tuberoinfundibulares, aumentando a produção de dopamina. Outros possíveis fatores inibitórios seriam o ácido gama-aminobutírico (GABA), a somatostatina e a calcitonina^{1,3}.

Outros fatores desempenham um papel secundário no controle da sua secreção por ação estimulatória. Entre eles, podemos citar: hormônio liberador da tirotropina (TRH), peptídeo hipotalâmico liberador de PRL (PrRP), galanina, oxitocina, serotonina, hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), opioides endógenos etc^{1,3}.

As várias causas de hiperprolactinemia podem ser classificadas em três principais categorias: fisiológicas, farmacológicas e patológicas. Além disso, pode ser observada

hiperprolactinemia associada à macroprolactina, forma de alto peso molecular decorrente de um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica com IgG⁴. Tal complexo tem baixa atividade biológica, determinando aumento dos níveis séricos de PRL, porém na maioria dos casos, sem sintomatologia concomitante⁴.

As causas fisiológicas mais frequentes de hiperprolactinemia são a gravidez e a amamentação^{1,3}. Outros eventos como estresse, exercício, sono e manipulação da mama, determinam maior liberação de um ou mais fatores liberadores da PRL, com consequente aumento dos níveis séricos do hormônio^{1,3}.

A etiologia mais comum de hiperprolactinemia não-fisiológica é o uso de fármacos.^{1,2} Os mecanismos fisiopatológicos são diversos: aumento da transcrição gênica e atividade mitótica dos lactótrofos (estrogênios), antagonismo ao receptor da dopamina (neurolépticos, metoclopramida, sulpirida etc), depleção de dopamina (reserpina, metildopa), inibição da produção central de dopamina (verapamil, heroína, morfina, análogos da encefalina), inibição da recaptação de dopamina (antidepressivos tricíclicos, cocaína, anfetamina, inibidores da monoamino oxidase), inibição da recaptação de serotonina (opióceos, fenfluramina, fluoxetina) etc^{1,5-7}.

A principal causa de hiperprolactinemia patológica é o prolactinoma, adenoma hipofisário funcionante mais comum (40-60% dos casos).¹ Outros tumores da região hipotalâmico-hipofisária podem também cursar com hiperprolactinemia, seja por produção aumentada da PRL (adenomas hipofisários mistos produtores de PRL e hormônio do crescimento - GH ou de PRL e hormônio adrenocorticotrófico - ACTH) ou por comprometimento da haste hipotálamo-hipofisária (por exemplo, adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes e craniofaringiomas)^{1,8}. Tais tumores recebem a denominação de pseudoprolactinomas já que não são secretores de PRL, mas reduzem o aporte de dopamina do hipotálamo para a hipófise determinando hiperprolactinemia^{1,9}. Lesões

infiltrativas, vasculares, pós-radioterapia e sela vazia também podem causar elevação dos níveis de PRL por produção hipotalâmica inadequada de dopamina e/ou por comprometimento da haste hipotálamo-hipofisária^{1, 8, 9}.

Hiperprolactinemia também pode estar associada a doenças sistêmicas, sendo encontrada em cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário^{1,2}. Pode ainda ser uma manifestação ocasional da doença de Addison, reversível após a introdução da reposição de glicocorticóides^{2,10}. Também é um achado comum em pacientes com cirrose hepática (presente em até 20% dos casos) ou insuficiência renal^{1,2}.

Adenomas secretores de PRL são encontrados em cerca de 20% dos pacientes com a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1).^{11,12} Nesses casos, eles podem ser mais agressivos do que as formas esporádicas.¹¹ Prolactinomas também ocorrem na síndrome do complexo de Carney e na síndrome de McCune-Albright.¹³ Poucos casos de prolactinomas familiares não relacionados às síndromes mencionadas foram relatados na literatura.¹²

A terminologia hiperprolactinemia idiopática é empregada nos casos sem uma causa aparente para o distúrbio hormonal^{1,2}. Na maioria das vezes, trata-se, provavelmente, de tumores com diâmetros muito reduzidos (por exemplo, < 3 mm) que não foram visualizados pelos métodos de imagem.^{1,2,8}

A hiperprolactinemia leva a redução dos níveis de gonadotrofinas, com consequente disfunção gonadal, sendo as características clínicas habituais relacionadas a tal disfunção.^{1,8} No sexo feminino observamos alterações menstruais, anovulação e galactorréia. Em homens, a condição pode estar presente por vários anos de forma assintomática. De forma geral, as queixas mais freqüentes estão relacionadas à diminuição da libido e/ou da capacidade erétil, ambas subestimadas pela maioria dos pacientes.^{1,8} Consequentemente, a idade média ao diagnóstico é 10 anos maior em homens do que em mulheres.^{1,14} Tal atraso no diagnóstico pode responder pela observação de tumores maiores, com defeitos nos campos visuais e

hipopituitarismo podendo ser observados já na apresentação inicial.^{1,14} Não está definido se esse achado está correlacionado a um atraso no diagnóstico ou a diferenças gênero-específicas na patogênese do tumor. Existem evidências de que um subgrupo de homens pode ter prolactinomas de rápido crescimento, com marcadores de proliferação celular elevados.^{14,15}

A secreção de PRL apresenta pulsatilidade e obedece um ritmo circadiano específico de forma similar aos padrões de outros hormônios da adeno-hipófise. Pode ser observada elevação nos níveis de PRL durante o sono, com nadir ocorrendo durante o despertar.¹⁶ Em mulheres, os picos diurnos são mais elevados durante a fase lútea do ciclo menstrual¹⁷. Dessa forma, pelo menos duas dosagens devem ser obtidas para se estabelecer corretamente o diagnóstico.

Exames de imagem, preferencialmente a ressonância nuclear magnética (RNM) são mandatórios para completar o protocolo diagnóstico, podendo classificar os tumores como microadenomas (até 1cm) ou macroadenomas (>1cm). Aproximadamente 90% dos prolactinomas são microadenomas, mas entre homens predominam os macroadenomas (80% dos casos, contra 10% nas mulheres).^{1,8}

Existe uma boa correlação entre os níveis de PRL e o tamanho tumoral, com exceção dos tumores císticos. Níveis de PRL acima de 250 ng/ml são quase patognomônicos dos prolactinomas e muito excepcionalmente são vistos em pacientes com pseudoprolactinomas. Nesta última situação, os valores de PRL geralmente são < 100 ng/mL. Nos pacientes com microprolactinomas, os níveis de PRL usualmente situam-se entre 100 e 250 ng/ml, mas em cerca de 20% dos casos são < 100 ng/ml e, eventualmente, podem exceder 250 ng/ml. Macroprolactinomas apresentam níveis hormonais acima de 200 ng/ml na maioria dos casos, podendo alcançar níveis tão elevados quanto 280.000 ng/ml.^{1,8,18,19}

O tratamento farmacológico com agonistas dopaminérgicos (DA) representa a terapia de

escolha para os prolactinomas, bem como para a hiperprolactinemia idiopática. A cirurgia transesfenoidal (TSS) e a radioterapia usualmente são reservadas para pacientes nos quais o tratamento com DA não atingiu o sucesso almejado. Pseudoprolactinomas são tratados cirurgicamente²⁰⁻²²

Em nossa prática clínica dispomos de dois DA: a bromocriptina (BCR) e a cabergolina (CAB). Em um estudo multicêntrico brasileiro, o tratamento com CAB conseguiu normalização da PRL em 87% dos pacientes sem tratamento prévio, em 84% dos intolerantes à BCR e em 55% daqueles com tumores resistentes à BCR. Nesse mesmo estudo, somente 67% dos pacientes tratados com BCR lograram normalização da PRL ($p < 0,001$). Além disso, CAB foi mais efetiva que BCR em conseguir redução tumoral significativa ($> 50\%$) (80% vs 58.7%, $p = 0.048$) e completo desaparecimento tumoral (57.5% vs 34.7%, $p = 0.034$) em portadores de macroprolactinomas.²³

Hiperprolactinemia x Transtornos Psiquiátricos

Considerando os neurotransmissores envolvidos no controle de sua secreção, particularmente a dopamina e a serotonina, a PRL tem se mostrado uma ferramenta útil para a melhor compreensão da bioquímica cerebral em pacientes com transtornos do humor. Estudos apontam uma menor elevação da PRL em resposta a agonistas serotoninérgicos em pacientes com depressão, reforçando a evidência de que a ação da serotonina pode ser deficiente nestes pacientes.²⁴⁻²⁹

Drogas amplamente empregadas na psiquiatria interferem com a secreção da PRL, predominando o efeito estimulatório, por aumento do tônus serotoninérgico e depleção ou antagonismo dopaminérgico.^{6,7} Dessa forma encontramos numerosos relatos na literatura abordando a hiperprolactinemia como consequência do tratamento de pacientes psiquiátricos.

Por outro lado, estudos demonstrando o papel da hiperprolactinemia como agente envolvido na patogênese de transtornos do humor ainda são escassos, sendo em sua maioria estudos observacionais, com número limitado de pacientes apresentando diversas etiologias para a hiperprolactinemia, não conseguindo determinar relação direta entre os níveis séricos de prolactina e uma maior frequência ou intensidade dos sintomas³⁰.

Relatos na literatura sobre a associação entre sintomas psicológicos e hiperprolactinemia são encontrados há mais de 30 anos³¹. Tal estudo descrevia aumento da ansiedade em pacientes hiperprolactinêmicas com irregularidade menstrual. Alterações menstruais também estão associadas a maior frequência de somatização³² e depressão³³. Homens hiperprolactinêmicos também mostraram mais ansiedade³⁴ quando comparados a indivíduos saudáveis de mesma faixa etária. Outros estudos não mostraram maior frequência de transtornos do humor em pacientes hiperprolactinêmicos em tratamento com BCP.³⁵ Estudos recentes apontam a hiperprolactinemia como um fator de risco para ocorrência de distúrbios emocionais.³⁰

O sistema nervoso central (SNC) apresenta ampla distribuição de sítios ligadores de PRL, sendo destacados o hipotálamo, plexo coróide e, em menor grau, a substância nigra. A inter-relação entre prolactina e distúrbios psiquiátricos pode refletir uma ação direta do hormônio no SNC, ou um efeito indireto, relacionado ao hipogonadismo ou à depleção de dopamina³⁶.

O hipogonadismo associado ao aumento de PRL se mostra como fator de confundimento na determinação da relação entre sintomas psiquiátricos e hiperprolactinemia. Disfunção sexual é queixa clínica frequente em pacientes hiperprolactinêmicos, principalmente nos homens. É difícil dissociar efeito comportamental direto da PRL das consequências do hipogonadismo³⁷.

Estudo comparando a função sexual de 25 mulheres com valores elevados de PRL e 16

voluntárias saudáveis (controle), por meio do Female Sexual Function Index e do BDI, constatou que significativa porcentagem das mulheres com hiperprolactinemia (88% contra 25% do controle) apresentava disfunção sexual. Desejo, prazer, orgasmo, satisfação e lubrificação foram os escores significativamente menores. Não foi encontrada correlação entre depressão e disfunção sexual neste estudo.³⁸

Depressão e diminuição da libido podem estar presentes de forma independentemente na hiperprolactinemia, sendo indefinida a relação entre esses achados, uma vez que a diminuição da libido pode resultar do hipogonadismo ou da depressão, ou ser causa desta³⁹.

Pacientes com hiperprolactinemia frequentemente apresentam problemas emocionais. Variações nas concentrações de PRL no SNC poderiam afetar o humor, as emoções e o bem-estar. Por outro lado, traços da personalidade e fatores externos ambientais podem estimular a secreção de PRL e ter papel na gênese da doença³⁷.

A simples informação a um paciente da presença de um tumor hipofisário também poderia gerar ansiedade ou depressão, dependendo da personalidade do paciente e do médico, e do contexto cultural³⁷.

Estudo analisando o bem-estar psicológico de 66 mulheres hiperprolactinêmicas, comparando-as a 26 normoprolactinêmicas, observou prevalência de ansiedade comprovada ou borderline em 54% das hiperprolactinêmicas. A frequência de ansiedade foi significativamente inferior entre as pacientes do controle (27%), constituído por portadores de outros tumores hipofisários.⁴⁰ Não houve diferenças entre os grupos na prevalência de depressão. Esses achados confirmam a frequência elevada de ansiedade em mulheres com hiperprolactinemia, sendo possível a existência de uma disfunção no controle dos lactótrofos e que tal alteração central seja relevante sobre as variações de humor entre as pacientes portadoras dessa alteração neuroendócrina.

No estudo nacional mais recente abordando o tema, os autores avaliaram 32 pacientes com hiperprolactinemia de etiologia variada, comparados com 16 normoprolactinêmicos, aplicando a Escala de Hamilton para depressão e a Composed International Diagnostic Interview. A frequência dos sintomas psiquiátricos foi significativamente maior nos hiperprolactinêmicos em relação aos controles, mas não houve diferença significativa na frequência de ansiedade, depressão ou outros sintomas quando analisados separadamente. O estudo também não mostrou correlação entre a concentração de PRL e os escores psicológicos utilizados.³⁰

A literatura apresenta relatos de melhora de quadros depressivos, diminuição da angústia e aumento do bem-estar com a redução dos níveis da PRL secundários ao tratamento com DA^{36, 41}. No entanto, estudos constataram ausência de correlação entre a melhora nos escores da depressão com o grau de supressão da PRL, sugerindo que a BCP pudesse ter efeito independentemente sobre a secreção hormonal e a depressão.^{30,35} Estudos apontam que a BCP parece apresentar efeitos antidepressivos comparáveis aos da imipramina⁴². Sitland-Marken e colaboradores, revisando publicações onde a BCP foi utilizada para o tratamento da depressão, observaram resultados positivos em todos os estudos⁴³. Resultados apresentados pela literatura são contraditórios tanto em afirmar a melhora da sintomatologia depressiva com o tratamento, bem como em atribuir possível melhora a redução dos níveis de PRL ou a um efeito direto da medicação empregada.

Conclusão

Como apresentado nesta revisão, existem abundantes relatos que tentam correlacionar a hiperprolactinemia com os transtornos do humor. Entretanto os mecanismos fisiopatológicos de tal associação permanecem obscuros. Por dificuldades metodológicas diversas, os estudos se constituem em sua maioria de descrições de casos, não alcançando os objetivos de correlacionar os níveis séricos de PRL com a sintomatologia dos pacientes ou avaliar o efeito do tratamento com DA sobre a sintomatologia psiquiátrica.

Referências bibliográficas

1. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67-99.
2. Vilar L, Naves L, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:347-57.
3. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin* 2001;30:585-610.
4. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:258-64.
5. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:929-51.
6. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008;11:209-18.
7. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy* 2009;29:64-73.
8. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169:575-81.
9. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM, *et al.* Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *Am J Med* 1987;82:29-32.
10. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am J Med* 1985;79:271-6.
11. Hao W, Skarulis MC, Simonds WF, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3776-84.
12. Berezin M, Karasik A. Familial prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:483-6.
13. Chen CJ, Liu JY, Cheng SN, *et al.* McCune-Albright syndrome associated with pituitary microadenoma: patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:365-9.
14. Calle-Rodrigue RD, Giannini C, Scheithauer BW, *et al.* Prolactinomas in male and female patients: a comparative clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1046-52.
15. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, *et al.* Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-7.

16. Van Cauter E, L'Hermite M, Copinschi G, *et al.* Quantitative analysis of spontaneous variations of plasma prolactin in normal man. *Am J Physiol* 1981;241:E355-E363.
17. Tenekoon KH, Lenton EA: Early evening prolactin rise in women with regular cycles. *J Reprod Fertil* 1985;73:523-527.
18. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery* 1998;42:913-5; discussion on 915-6.
19. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2861-5.
20. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534
21. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Intern Med* 1998;30:452-9.
22. Molitch ME. Management of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:143-69.
23. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, *et al.* Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:436-44.
24. Linkowski P, Van Cauter E, L'Hermite-Baleriaux M, *et al.* The 24-hour profile of plasma prolactin in men with major endogenous depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:813-819.
25. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, *et al.* Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V: Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry* 1989;25:4-21.
26. Heninger GR, Charney DS, Sterberg DE. Serotonergic function in depression: Prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:398-402.
27. Cowen PJ, Charig EM: Neuroendocrine responses to intravenous tryptophan in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 44:958-966, 1987
28. Lichtenberg P, Shapira B, Gillon D, *et al.* Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry Res* 1992;43:137-146.
29. O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: Evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry* 1991;148:1009-1015.
30. Oliveira MC, Pizzaro CB, Golbert L, *et al.* Hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;53:671-6.

31. Tyson JE, Andreasson B, Huth J, *et al.* Neuroendocrine dysfunction in galactorrhea-amenorrhea after oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1975;46:1-11.
32. Fava GA, Fava M, Kellner R, *et al.* Depression, hostility and anxiety in hyperprolactinemic amenorrhea. *Psychother Psychosom* 1981;36:122-128.
33. Kellner R, Buckman MT, Fava GA, *et al.* Hyperprolactinemia, distress, and hostility. *Am J Psychiatry*. 1984;141:759-763.
34. Fava M, Fava GA, Kellner R, *et AL.* Psychological correlates of hyperprolactinemia in males. *Psychother Psychosom* 1982;37:214-217.
35. Koppelman MCS, Parry BL, Hamilton JA, *et al.* Effect of bromocriptine on affect and libido in hyperprolactinemia. *Am J Psychiatry* 1987;144:1037-1041.
36. Buckman MT, Kellner R. Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 1985;142:242-244.
37. Sobrinho LG. Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom* 1998;67:133-139.
38. Kadioglu P, Yalin AS, Tiryakioglu O, *et al.* Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report. *J Urol* 2005;174:1921-5.
39. Fava M, Fava GA, Kellner R. Psychosomatic aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom* 1983;40:257-262.
40. Reavley A, Fischer AD, Owen D, *et al.* Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1997;47:343-348.
41. Mattox JH, Buckman MT, Bernstein J, *et al.* Dopamine agonists for reducing depression associated with hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1986;31:694-698.
42. Teohar C, Fischer-Cornelssen K, Akesson HO. Bromocriptine as antidepressant: double-blind comparative study with imipramine in psychogenic and endogenous depression. *Curr Ther Res* 1981;30:830-842.
43. Sitland-Marken PA, Wells BG, Froemming JH, *et al.* Psychiatric applications of bromocriptine therapy. *J Clin Psychiatry* 1990;51:68-82.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico, transversal, do tipo caso-controle. O presente estudo foi desenvolvido no ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE) entre setembro de 2010 e fevereiro de 2011.

A amostra foi obtida por demanda espontânea e categorizada como de conveniência. Ressaltamos que o ambulatório de Neuroendocrinologia do HC-UFPE é considerado como o serviço de referência para afecções neuroendocrinológicas no estado de Pernambuco e em estados vizinhos, de forma que mesmo uma amostragem por conveniência ganha representatividade da população afetada.

Foram incluídos pacientes com níveis elevados de PRL, portadores de adenoma hipofisário (prolactinoma), diagnosticado por ressonância nuclear magnética, sem tratamento prévio. Todos os pacientes expressaram concordância em participar do estudo mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). (apêndice A)

Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de distúrbio psiquiátrico, uso prévio de medicamentos psicotrópicos e portadores de outros distúrbios endócrinos, além de pacientes portadores de hiperprolactinemia relacionada à outra etiologia que não o adenoma hipofisário. Foi exigida a escolaridade mínima do primeiro grau completo.

O grupo controle foi composto por pacientes portadores de prolactinoma, já em terapia medicamentosa com cabergolina (CAB), com níveis séricos de PRL dentro da faixa de normalidade. Os pacientes foram pareados para idade, gênero e tamanho inicial do tumor e a seleção respeitou os mesmos critérios de exclusão empregados para o grupo inicial.

Todos os pacientes preencheram o Inventário de depressão de Beck (BDI), medida de auto-avaliação composta por 21 questões com pontuação de 0 a 3 (resultado – 0 a 63). Para populações não diagnosticadas são recomendadas pontuações acima de 15 para detectar disforia, ficando o termo “depressão” reservado para pontuações acima de 20 pontos (8, 9).

Os dados foram organizados a partir do preenchimento da ficha de registro de dados (apêndice B) no momento da consulta. Posteriormente os dados foram transferidos para uma planilha do *Microsoft Excel 2007*^R e para o SPSS^R versão 15, para realização da análise dos dados.

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas, percentuais uni e bivariadas e as medidas estatísticas: média, mediana e desvio padrão e coeficiente de correlação de Spearman (técnicas de estatística descritiva) e foram utilizadas técnicas de estatística inferencial através dos testes: t-Student com variâncias iguais, Qui-quadrado de

Pearson ou o teste Exato de Fisher quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas, teste de Mann-Whitney e teste de Wilcoxon para dados pareados e teste para a hipótese de correlação nula. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

A elaboração deste volume segue as recomendações do texto “Normas para apresentação da dissertação de mestrado” (Anexo), distribuído pela coordenação do programa de pós-graduação. A formatação dos artigos segue a “instrução para autores” das revistas às quais serão submetidos (Anexo).

4. RESULTADOS

Artigo Original

Título completo:

SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES HIPERPROLACTINEMICOS

Título em inglês:

DEPRESSIVE SYMPTOMS IN HYPERPROLACTINEMIC PATIENTS

Autores:

José Luciano de França Albuquerque¹, Lúcio Vilar².

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco. Médico do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

²

Instituição:

Serviço de Endocrinologia do HC-UFPE, Recife – PE, Brasil

Endereço:

Rua Solidônio Leite, 93/1301. Boa Viagem, Recife-PE. Telefone: (81) 3325.7650.

lucianoalbuquerque@oi.com.br

Resumo

Distúrbios psiquiátricos, particularmente a ansiedade e a depressão, têm sido associados à hiperprolactinemia há mais de três décadas. Para avaliar a presença de sintomas depressivos, foram submetidos à entrevista através do Inventário de Depressão de Beck (IDB), 60 pacientes portadores de prolactinoma, sendo 30 pacientes com hiperprolactinemia e 30 pacientes normoprolactinêmicos em uso de Cabergolina (prolactina (PRL) média 241,08 vs 25,92 ng/ml, $p < 0,001$). A pontuação do IDB foi significativamente maior entre os hiperprolactinêmicos ($15,07 \pm 7,89$ vs $7,53 \pm 8,20$, $p < 0,001$). Foi verificada correlação positiva entre o nível sérico de PRL e a pontuação do IDB ($r = 0,573$ $p < 0,001$). Entre os hiperprolactinêmicos, 14 pacientes apresentaram pontuação do IDB correspondente a transtornos do humor. Tais pacientes foram tratados com cabergolina por 2 meses. Houve redução significativa nos valores da PRL (média 241,08 vs 25,92, $p < 0,001$) e da pontuação do IDB (média 22,15 vs 11,54, $p < 0,001$). Encontramos correlação positiva entre as variações da prolactina e da pontuação do IDB ($r = 0,557$, $p = 0,048$). No presente estudo, observamos maior frequência de sintomas depressivos entre hiperprolactinêmicos, com correlação positiva entre o nível sérico de PRL e a presença de sintomas, além de encontrarmos melhora da sintomatologia com o tratamento da hiperprolactinemia.

Descritores: Hiperprolactinemia, prolactinoma, depressão, cabergolina

Abstract

Psychiatric disturbances, particularly anxiety and depression, have been associated to hyperprolactinemia for more than three decades. To evaluate the presence of depressive symptoms, 60 patients with prolactinoma, divided into two groups: 30 patients with hyperprolactinemia and 30 patients with normal levels of prolactin (PRL), underwent interview through Beck Depression Inventory (BDI). The BDI score was significantly higher in hyperprolactinemic patients (15.07 ± 7.89 vs. 7.53 ± 8.20 , $p < 0,001$). Positive correlation was found between serum PRL and BDI score ($r = 0,573$, $p < 0,001$). Among the hyperprolactinemic, 14 patients had BDI scores corresponding to mood disorders. These patients were treated with cabergoline for 2 months. There was significant reduction in PRL values (mean 241.08 vs. 25.92, $p < 0.001$) and BDI scores (mean 22.15 vs. 11.54, $p < 0.001$). We found a positive correlation between changes in prolactin and the BDI score ($r = 0.557$, $p = 0.048$). In conclusion, we observed a higher frequency of depressive symptoms in hyperprolactinemic patients with a positive correlation between serum PRL and symptoms, and find relief of symptoms with treatment of hyperprolactinemia.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactinoma, depression, cabergoline.

Introdução

A hiperprolactinemia é a condição caracterizada pela elevação dos níveis séricos de prolactina, figurando como a alteração endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário (1). Sua prevalência varia de 0,4% em uma população não selecionada de adultos normais a valores tão altos quanto 9-17% em mulheres com distúrbios reprodutivos (2).

A hiperprolactinemia leva a redução dos níveis de gonadotrofinas, com conseqüente disfunção gonadal. Em mulheres podem ser observadas alterações menstruais, anovulação e galactorreia. No sexo masculino, podem ocorrer diminuição da libido, disfunção erétil, oligospermia, infertilidade e, menos frequentemente, ginecomastia (1).

Além do quadro clínico clássico, outros achados podem ser encontrados, sendo a associação entre hiperprolactinemia e sintomas psicológicos descrita há mais de três décadas (3). O primeiro sintoma descrito foi a ansiedade, antecedendo o início da irregularidade menstrual associada à hiperprolactinemia (3). Outros autores demonstraram maior frequência de ansiedade e somatização na amenorreia hiperprolactinêmica (4), assim como de hostilidade e depressão (5).

Estudo realizado em nosso país verificou frequência de sintomas psiquiátricos significativamente maior nos hiperprolactinêmicos em relação aos controles, porém tal diferença não foi confirmada quando analisados ansiedade, depressão ou outros sintomas separadamente. Tal estudo também não conseguiu encontrar correlação entre os níveis de PRL e a presença de sintomas psiquiátricos (6).

De uma forma geral encontramos poucos estudos na literatura mundial publicados sobre o tema, geralmente com número pequeno de pacientes hiperprolactinêmicos, com etiologias e estágios de tratamento variados, apresentando resultados discordantes quanto à relação entre os níveis de PRL e alterações de comportamento (6).

Desta forma, elaboramos o presente estudo objetivando verificar uma maior frequência de sintomas relacionados à depressão em pacientes com hiperprolactinemia secundária a adenoma hipofisário, tentando verificar a correlação entre os níveis séricos de prolactina e a frequência desses sintomas.

Materiais e Métodos

Participaram do estudo pacientes atendidos no ambulatório de neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de setembro de 2010 a fevereiro de 2011, com diagnóstico de hiperprolactinemia.

As dosagens de PRL foram realizadas por quimioluminescência, através de kits Architect (Abbott) cuja faixa de normalidade varia, nas mulheres, de 1,2 a 29,9 e, nos homens de 2,6 a 18,1 ng/ml, e com limite inferior de detecção de 0,6 ng/ml. Todas as análises foram realizadas no laboratório da própria instituição mediante coleta de amostra única de sangue.

Foram incluídos como casos, pacientes com níveis elevados de PRL, portadores de adenoma hipofisário (prolactinoma), diagnosticado por ressonância nuclear magnética, sem tratamento prévio. O grupo controle foi composto por pacientes portadores de prolactinoma, já em terapia medicamentosa com cabergolina (CAB), com níveis séricos de PRL dentro da faixa de normalidade. Todos os pacientes incluídos expressaram concordância em participar do estudo mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de distúrbio psiquiátrico, uso prévio de medicamentos psicotrópicos e portadores de outros distúrbios endócrinos, além de pacientes portadores de hiperprolactinemia relacionada à outra etiologia que não o adenoma hipofisário.

Todos os pacientes preencheram o Inventário de depressão de Beck (BDI), composto por 21 questões com pontuação de 0 a 3 (resultado – 0 a 63), sendo classificados como normais – até 15, disforia – 16 a 20 e depressão - acima de 20 (8, 9).

Foi realizada uma revisão dos prontuários de todos os pacientes envolvidos no estudo para a elaboração de planilha com dados clínicos e laboratoriais.

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas, percentuais uni e bivariadas e as medidas estatísticas: média, mediana e desvio padrão e coeficiente de correlação de Spearman (técnicas de estatística descritiva) e foram utilizadas técnicas de estatística inferencial através dos testes: t-Student com variâncias iguais, Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas, teste de Mann-Whitney e teste de Wilcoxon para dados pareados e teste para a hipótese de correlação nula. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

O software utilizado para digitação dos dados e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 15.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Resultados

De um total de 114 pacientes atendidos com diagnóstico de prolactinoma, foram incluídos no estudo 30 pacientes com níveis séricos de PRL acima do limite da normalidade. Paralelamente foram recrutados 30 pacientes, em uso de cabergolina, com níveis normais do hormônio (controles) e sem queixas clínicas relacionadas à hiperprolactinemia, pareados para gênero e idade, perfazendo um total de 60 pacientes.

Todos os pacientes eram portadores de adenoma hipofisário secretor de prolactina (prolactinoma) detectado por ressonância nuclear magnética, sendo classificados quanto ao tamanho em Microadenoma (<1cm) ou Macroadenoma (a partir de 1cm) no momento do diagnóstico inicial.

As características clínicas da amostra estudada estão descritas na tabela 1. Podemos observar distribuição semelhante dos pacientes nos grupos quanto às variáveis idade, gênero e tamanho do tumor, possíveis fatores de confundimento.

Do ponto de vista clínico, 26 pacientes (86,7%) apresentavam queixas classicamente relacionadas à hiperprolactinemia. Distúrbio menstrual foi observado em 23 mulheres: amenorréia em 15 e irregularidade menstrual em 8. Galactorréia estava presente em 17 pacientes e 20 mulheres relatavam diminuição da libido. Todos os homens do grupo apresentavam como queixa diminuição da libido e disfunção erétil. Apenas 4 mulheres hiperprolactinemicas se mostravam assintomáticas.

A tabela 2 apresenta resultados referentes às medidas do nível sérico de prolactina e às pontuações observadas no BDI em casos e controles. Podemos observar pontuação significativamente mais elevada no grupo dos hiperprolactinemicos ($15,07 \pm 7,89$ vs $7,53 \pm 8,20$, $p=0,001$). Foi verificada correlação positiva entre o nível sérico de PRL e a pontuação do BDI (coeficiente de correlação de Spearman $r= 0,573$ $p<0,001$).

A Tabela 3 apresenta dados referentes à distribuição dos pacientes em categorias de acordo com a pontuação do BDI e a ocorrência de sintomas. O percentual de pacientes com alteração na pontuação do BDI (≥ 16 pontos) foi mais elevado no grupo dos Casos do que no grupo Controle (46,7% x 13,3%). Quando utilizamos intervalos da pontuação para classificar os pacientes, os percentuais de depressão e disforia foram correspondentemente mais elevados entre os pacientes do grupo dos Casos do que os do grupo Controle (23,6% x 6,7% em cada condição citada), com diferença significativa entre os grupos para cada uma das variáveis analisadas ($p < 0,05$).

No estudo da associação entre a ocorrência de sintomas e a classificação do BDI (Tabela 4) se destaca que: o percentual de pacientes com alteração na pontuação do BDI foi mais elevado entre os que apresentavam queixas atribuíveis a hiperprolactinemia (53,8% x 11,8%); Tal diferença também pode ser observada quando classificamos os pacientes como depressão ou disforia, encontrando percentuais mais elevados entre os indivíduos sintomáticos (26,9% x 5,9% em cada categoria citada). A associação entre a ocorrência de sintomas e a pontuação do BDI encontra significância estatística nas análises realizadas ($p < 0,05$).

Como descrito anteriormente, encontramos 14 pacientes com hiperprolactinemia que apresentavam pontuação do BDI correspondente a transtornos do humor. Tais pacientes foram seguidos por 2 meses, sendo tratados com CAB na dose de 0,5 miligramas (mg), 2 vezes por semana.

Na Tabela 5 comparamos as estatísticas do nível da PRL e da pontuação do BDI antes e após o tratamento. Houve redução significativa nos valores da PRL (média 241,08 vs 25,92, $p < 0,001$) e da pontuação do BDI (média 22,15 vs 11,54, $p < 0,001$). Encontramos correlação positiva entre as variações da PRL e da pontuação do BDI (coeficiente de correlação de Spearman $r = 0,557$, $p = 0,048$).

Após o referido período 12 pacientes (85,7%) alcançaram normalização da PRL sérica e 9 pacientes (64,2%) apresentaram pontuação menor que 16 no BDI, ficando livres da classificação de disforia ou depressão. Todos os pacientes apresentaram melhora nos escores do questionário. Entre os 7 classificados como disforia, 1 persistiu com o diagnóstico, enquanto entre os 7 classificados como portadores de depressão, 1 paciente manteve o diagnóstico e 3 pacientes ficaram classificados como disfóricos.

Discussão

No presente estudo, foram estudados dados clínicos e laboratoriais de 60 pacientes portadores de prolactinoma, sendo que 30 pacientes se apresentavam com níveis séricos elevados de prolactina. Um predomínio de pacientes do sexo feminino, de microadenomas, assim como do quadro clínico de alteração menstrual e galactorrêia nas mulheres e diminuição da libido em ambos os sexos refletem a distribuição das características observadas nos dados de literatura.

Utilizamos o inventário de depressão de Beck (BDI) (7) como ferramenta para verificação dos sintomas relacionados à depressão, provavelmente a medida de auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica (10), tendo sido traduzido para vários idiomas e validado em diferentes países.

Há várias propostas de diferentes pontos de corte para distinguir os níveis de depressão utilizando o BDI (7, 10-14), porém podemos encontrar consenso de que a escolha do ponto de corte adequado depende da natureza da amostra e dos objetivos do estudo (15). Para amostras como a estudada, sem diagnóstico prévio de transtorno de comportamento são recomendados escores acima de 15 para detectar disforia e concluem que o termo "depressão" deve ser apenas utilizado para os indivíduos com escores acima de 20, preferencialmente com diagnóstico clínico concomitante.(8, 9)

Aplicando o BDI aos 60 pacientes do presente estudo, encontramos pontuação média significativamente mais elevada entre os pacientes hiperprolactinêmicos. Conseguimos ainda encontrar correlação entre o nível sérico de prolactina e a pontuação do BDI.

Associação de hiperprolactinemia com sintomas psiquiátricos está descrita na literatura. Estudo realizado em nosso país verificou percentuais elevados de ansiedade e depressão em pacientes hiperprolactinêmicos. Neste estudo a presença de hiperprolactinemia

foi verificada em aproximadamente 80% dos indivíduos com algum tipo de sintoma psiquiátrico (6).

Podemos encontrar receptores de PRL com ampla distribuição no sistema nervoso central com destaque para o hipotálamo, plexo coróide e, em menor grau, a substância nigra (16). Desse modo a fisiopatogênese dos distúrbios psiquiátricos pode refletir uma ação direta do hormônio no sistema nervoso central, um efeito indireto, mediado pelo hipogonadismo ou ainda uma relação com a depleção de dopamina (16, 17).

Alguns viéses podem interferir na determinação de uma relação causal entre hiperprolactinemia e depressão, tomando destaque o hipogonadismo associado ao aumento da prolactina. Em nosso estudo, foi referida a queixa de disfunção sexual em 76,7% dos hiperprolactinêmicos, com maior destaque nos homens. Entre os pacientes que apresentavam pontuação elevada no BDI, 77,8% apresentavam queixas relacionadas a hiperprolactinemia, sendo observada forte correlação entre a presença de sintomas e a pontuação alterada no BDI. A inter-relação entre depressão e diminuição da libido em hiperprolactinêmicos se mostra indefinida, uma vez que a diminuição da libido pode resultar da hiperprolactinemia ou da depressão, ou ser causa da depressão (16).

O diagnóstico da presença de um tumor hipofisário também poderia gerar queixas relacionadas à ansiedade ou depressão, dependendo da personalidade do paciente. Reavley e colaboradores observaram ansiedade em 54% de hiperprolactinêmicos, contra 27% em um grupo controle, constituído por portadores de outros tumores hipofisários (18). Outros estudos referem similaridade de achados entre hiperprolactinêmicos portadores ou não de adenomas (6, 19). Em nosso estudo todos os pacientes são portadores de prolactinomas, ficando a diferença entre casos e controles resumida ao nível sérico de PRL.

Outra evidência verificada foi a melhora da pontuação do BDI após a redução dos níveis séricos da PRL conseqüente ao tratamento com cabergolina por 2 meses. A literatura

apresenta relatos de melhora de transtornos do humor com a redução dos níveis da prolactina secundariamente ao uso de agonistas dopaminérgicos (17, 20, 21). Sitland-Marken e colaboradores, realizaram revisão de publicações onde a bromocriptina foi utilizada para o tratamento da depressão, observaram resultados positivos em todos os estudos (22). Em nosso estudo, encontramos correlação positiva entre a redução dos níveis séricos da PRL e da pontuação do BDI. O desenho do estudo não nos permitiu verificar o efeito do DA sobre os sintomas depressivos de forma independente da redução da PRL.

Conclusão

No presente estudo pudemos observar uma frequência mais elevada de sintomas depressivos em pacientes com hiperprolactinemia secundária a presença de um adenoma hipofisário, principalmente em pacientes sintomáticos. Considerando ainda a reversibilidade do quadro mediante a instituição do tratamento adequado, concluimos pela necessidade de buscar a associação na prática clínica, dosando o nível sérico de PRL em pacientes com sintomas depressivos e buscando tal sintomatologia em hiperprolactinêmicos. Entendemos a necessidade da realização de estudos de seguimento com uma amostra inicial mais numerosa para confirmar os achados desta pesquisa.

Declaração:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

Referências Bibliográficas

1. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin*. 2001;30:585-610.
2. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:67-99.
3. Tyson JE, Andreasson B, Huth J, Smith B, Zacur H. Neuroendocrine dysfunction in galactorrhea-amenorrhea after oral contraceptive use. *Obstet Gynecol*. 1975;46:1-11.
4. Fava GA, Fava M, Kellner R, Serafini E, Mastrogiacomo I. Depression, hostility and anxiety in hyperprolactinemic amenorrhea. *Psychother Psychosom*. 1981;36:122-128.
5. Kellner R, Buckman MT, Fava GA, Pathak D. Hyperprolactinemia, distress, and hostility. *Am J Psychiatry*. 1984;141:759-763.
6. Oliveira MC, Pizarro CB, Golbert L, Micheletto C. Hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(3-A):671-676.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;4:53-63.
8. Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, Hammen CI, Ingram RE. Issues and Recommendations Regarding Use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research*. 1987;11:89-299.
9. Steer RA, Beck AT, Riskind JH, Brown G. Relationship between the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression in Depressed Outpatients. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 1987;9:327-339.
10. Dunn G, Sham P, Hand D. Statistics and the Nature of depression. *Psychological Medicine*. 1993;23:871-889.
11. Gotlib IH. Depression and General Psychopathology in University Students. *Journal of Abnormal Psychology*. 1984;93:19-30.
12. Oliver JM, Simmons ME. Depression as Measured by the DSM-III and Beck Depression Inventory in an Unselected Adult Population. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1984;52:892-898.
13. Tanaka-Matsumi J, Kameoka VA. Reliabilities and Concurrent Validities of Popular Self-Report Measures of Depression, Anxiety, and Social Desirability. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1986;54:328-333.
14. Louks J, Hayne C, Smith J. Replicated Factor Structure of the Beck Depression Inventory. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1989;177:473-479.

15. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988;8:77-100.
16. Sobrinho LG. Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom*. 1998;67:133-139.
17. Buckman MT, Kellner R. Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *Am J Psychiatry*. 1985;142:242-244.
18. Reavley A, Fischer AD, Owen D, Creed FH, Davis JR. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol*. 1997;47:343-348.
19. Keller SK, Neuhaus-Theil A, Quabbe HJ. Psychological correlates of prolactin secretion: aggression and depression. *Acta Endocrinol*. 1985;108:118-9.
20. Mattox JH, Buckman MT, Bernstein J, Pathak D, Kellner R. Dopamine agonists for reducing depression associated with hyperprolactinemia. *J Reprod Med*. 1986;31:694-698.
21. Lappöhn RE, van de Wiel HBM, Brownell J. The effect of two dopaminergic drugs on menstrual function and psychological state in hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1992;58:321-327.
22. Sitland-Marken PA, Wells BG, Froemming JH, Chu CC, Brown CS. *J Clin Psychiatry* 1990;51:68-82.

Tabela 1 – Avaliação da idade, sexo, tamanho do tumor, segundo o grupo.

Variável	Grupo			Valor de p
	Casos	Controle	Grupo Total	
• Idade: Média ± DP	34,57 ± 10,05	33,80 ± 8,24	34,18 ± 9,12	p ⁽¹⁾ = 0,748
• Faixa etária: n (%)				p ⁽²⁾ = 0,866
Até 29	11 (36,7)	10 (33,3)	21 (35,0)	
30 a 39	10 (33,3)	12 (40,0)	22 (36,7)	
40 ou mais	9 (30,0)	8 (26,7)	17 (28,3)	
TOTAL: n (%)	30 (100,0)	30 (100,0)	60 (100,0)	
• Sexo: n (%)				p ⁽³⁾ = 1,000
Masculino	3 (10,0)	3 (10,0)	6 (10,0)	
Feminino	27 (90,0)	27 (90,0)	54 (90,0)	
TOTAL: n (%)	30 (100,0)	30 (100,0)	60 (100,0)	
• Tamanho do tumor: n (%)				p ⁽²⁾ = 0,785
Micro	21 (70,0)	22 (73,3)	43 (71,6)	
Macro	9 (30,0)	8 (26,7)	17 (28,4)	
TOTAL: n (%)	30 (100,0)	30 (100,0)	60 (100,0)	

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2): Através do teste Qui-Quadrado de Pearson.

(3): Através do teste Exato de Fisher.

Tabela 2 – Valores da PRL e da pontuação do BDI segundo o grupo

Variável	Grupo			Valor de p
	Casos Média ± DP (Mediana) ⁽¹⁾	Controle Média ± DP (Mediana)	Grupo Total Média ± DP (Mediana)	
• Prolactina sérica	178,83 ± 168,12 (144,00)	14,77 ± 6,13 (15,00)	96,80 ± 144,07 (33,50)	p ⁽²⁾ < 0,001*
• Pontuação do BDI	15,07 ± 7,89 (13,50)	7,53 ± 8,20 (5,00)	11,30 ± 8,83 (8,50)	p ⁽²⁾ = 0,001*

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): DP significa desvio padrão.

(2): Através do teste de Mann Withney.

Tabela 3 – Avaliação da pontuação do BDI e ocorrência de sintomas segundo o nível da PRL.

Variável	Grupo		Controle		Grupo Total		Valor de p
	N	Casos %	n	%	n	%	
TOTAL	30	100,0	30	100,0	60	100,0	
• Pontuação do BDI							
Com alteração	14	46,7	4	13,3	18	30,0	p ⁽¹⁾ = 0,005*
Normal	16	53,3	26	86,7	42	70,0	
• Classificação pelo BDI							
Depressão	7	23,3	2	6,7	9	15,0	p ⁽²⁾ = 0,019*
Disforia	7	23,3	2	6,7	9	15,0	
Normal	16	53,3	26	86,7	42	70,0	
• Ocorrência de sintomas							
Sim	26	86,7	-	-	26	43,3	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Não	4	13,3	30	100,0	34	56,7	

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

Tabela 4 – Avaliação da pontuação do BDI segundo a presença de sintomas

Variável	Ocorrência de sintomas				Grupo Total		Valor de p
	N	Sim %	n	Não %	n	%	
TOTAL	26	100,0	34	100,0	60	100,0	
• Pontuação do IDB							
Com alteração	14	53,8	4	11,8	18	30,0	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Normal	12	46,2	30	88,2	42	70,0	
• Classificação pelo IDB							
Depressão	7	26,9	2	5,9	9	15,0	p ⁽²⁾ = 0,002*
Disforia	7	26,9	2	5,9	9	15,0	
Normal	12	46,2	30	88,2	42	70,0	

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

Tabela 5 – Estatísticas do nível da PRL e pontuação do BDI segundo a consulta.

Variável	Estatísticas	Inicial	Pós-tratamento	Varição entre as duas avaliações	Valor de p
• Nível da prolactina	Média	241,08	25,92	215,16	$p^{(1)} < 0,001^*$
	Mediana	172,00	23,00	145,00	
	Desvio padrão	238,44	17,29	224,43	
• Pontuação de Beck	Média	22,15	11,54	10,61	$p^{(1)} < 0,001^*$
	Mediana	21,00	9,00	11,00	
	Desvio padrão	5,73	7,39	6,36	

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A inter-relação entre hiperprolactinemia e transtornos do humor, embora descrita a mais de três décadas ainda é assunto pouco estudado. A sintomatologia relacionada ao hipogonadismo que acompanha a hiperprolactinemia parece ser peça central no desenvolvimento dos transtornos do humor.

O inventário de depressão de Beck (BDI) pode ser uma ferramenta essencial na obtenção de dados para possibilitar maior conhecimento sobre este tópico. Sendo uma ferramenta de fácil aplicação e baixo custo, pode ser utilizada por endocrinologistas na investigação de sintomas depressivos em pacientes com os diversos transtornos hormonais.

No presente estudo, pudemos encontrar correlação positiva entre o nível sérico de PRL e a pontuação no BDI. Na análise inicial dos pacientes, verificamos uma frequência mais elevada de sintomas depressivos em pacientes com hiperprolactinemia. Após o tratamento com agonista dopaminérgico, observamos queda na pontuação do BDI acompanhando a redução dos níveis séricos do hormônio.

Tais achados ganham importância na prática clínica, visto que a amostra foi limitada a pacientes com prolactinoma, a causa patológica mais frequente de hiperprolactinemia, sendo o grupo no qual os achados clínicos estariam indubitavelmente relacionados à alteração hormonal.

Sugerimos estudos subsequentes ampliando numericamente a amostra inicial reforçando o poder estatístico dos achados. Sugerimos ainda a verificação da frequência de hiperprolactinemia em pacientes psiquiátricos, reduzindo o efeito da terapia medicamentosa com a adoção de pontos de corte mais elevados para a PRL já que existe correlação entre os níveis séricos do hormônio e a etiologia da alteração.

Uma vez demonstrada a associação entre hiperprolactinemia e depressão, reforçamos a necessidade de atenção por parte dos profissionais envolvidos no atendimento de tais transtornos, aplicando ferramentas para detecção de transtornos do humor em pacientes hiperprolactinêmicos e investigando a presença de alterações hormonais em pacientes atendidos por distúrbios psiquiátricos, adequando a terapêutica empregada com consequente menor morbidade para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. BARKAN, AL; CHANDLER, WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery*, n.42, p.913-6; 1998.
2. BECK, AT; STEER, RA; GARBIN, MG. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review*, n.8, p.77-100, 1988.
3. BECK, AT. et al. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, n4 p.53-63, 1965.
4. BEREZIN, M; KARASIK, A. Familial prolactinoma. *Clinical Endocrinology (Oxf)* n.42, p.483-6, 1995.
5. BEVAN, JS. et al. Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *American Journal of Medicine*, n.82, p.29-32, 1987.
6. BOSTWICK, JR; GUTHRIE, SK; ELLINGROD, VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*, n.29, p.64-73, 2009.
7. BUCKMAN, MT; KELLNER, R. Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *American Journal of Psychiatry*, n.142, p.242-244, 1985.
8. CALLE-RODRIGUE, RD. et al. Prolactinomas in male and female patients: a comparative clinicopathologic study. *Mayo Clinic Procedures*, n.73, p.1046-52, 1998.
9. CHEN, CJ. et al. McCune-Albright syndrome associated with pituitary microadenoma: patient report. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, n.17, p.365-9, 2004.
10. COLAO, A; ANNUNZIATO, L; LOMBARDI, G. Treatment of prolactinomas. *Annals of Internal Medicine*, n.30, p.452-9, 1998.
11. COWEN, PJ; CHARIG, EM: Neuroendocrine responses to intravenous tryptophan in major depression. *Archives of General Psychiatry* n.44, p.958-966, 1987.
12. DELGRANGE, E. et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, n.82, p.2102-7, 1997.
13. DUNN, G; SHAM, P; HAND, D. Statistics and the Nature of depression. *Psychological Medicine*, n.23, p.871-889, 1993.
14. FAVA, GA. et al. Depression, hostility and anxiety in hyperprolactinemic amenorrhea. *Psychotherapy Psychosomatic*, n.36, p.122-128, 1981.
15. FAVA, M. et AL. Psychological correlates of hyperprolactinemia in males. *Psychotherapy Psychosomatic*, n.37, p.214-217, 1982.

16. FAVA, M; FAVA, GA; KELLNER, R. Psychosomatic aspects of hyperprolactinemia. *Psychotherapy Psychosomatic*, n.40, p.257-262, 1983.
17. GILLAM, MP. et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrinology Review*, n.27, p.485-534, 2006.
18. GOTLIB, IH. Depression and General Psychopathology in University Students. *Journal of Abnormal Psychology*, n.93, p.19-30, 1984.
19. HAO, W. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, n.89, p.3776-84, 2004.
20. HENINGER, GR; CHARNEY, DS; STERBERG, DE. Serotonergic function in depression: Prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects. *Archives of General Psychiatry*, n.41, p.398-402, 1984.
21. JACKSON, RD; WORTSMAN, J; MALARKEY, WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, n.61, p.258-64, 1985.
22. KADIOGLU, P. et al. Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report. *Journal of Urology*, n.174, p.1921-5, 2005.
23. KELLNER, R. et al. Hyperprolactinemia, distress, and hostility. *American Journal of Psychiatry*, n.141, p.759-763, 1984.
24. KENDALL, PC. et al. Issues and Recommendations Regarding Use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research*. n.11 p.89-299, 1987.
25. KOPPELMAN, MCS. et al. Effect of bromocriptine on affect and libido in hyperprolactinemia. *American Journal of Psychiatry*, n.144, p.1037-1041, 1987.
26. LAPPÖHN, RE. et al. The effect of two dopaminergic drugs on menstrual function and psychological state in hyperprolactinemia. *Fertility Sterility*, n.58, p.321-327, 1992.
27. LICHTENBERG, P. et al. Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry Research*, n.43, p.137-146, 1992.
28. LINKOWSKI, P. et al. The 24-hour profile of plasma prolactin in men with major endogenous depressive illness. *Archives of General Psychiatry*, n.46, p.813-819, 1989.
29. LOUKS, J; HAYNE, C; SMITH, J. Replicated Factor Structure of the Beck Depression Inventory. *Journal of Nervous and Mental Disease*. n.177, p.473-479, 1989.
30. MANCINI, T; CASANUEVA, FF; GIUSTINA, A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, n.37, p.67-99, 2008

31. MATTOX, JH. et al. Dopamine agonists for reducing depression associated with hyperprolactinemia. *Journal of Reproductive Medicine*, n.31, p.694-698, 1986.
32. MOLITCH, ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, n.30, p.585-610, 2001.
33. MOLITCH, ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*, n.11, p.209-18, 2008.
34. MOLITCH, ME. Management of prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, n.28, p.143-69, 1999.
35. O'KEANE, V; DINAN, TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: Evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *American Journal of Psychiatry*, n.148, p.1009-1015, 1991.
36. OLIVEIRA, MC. et al. Hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos. *Arquivos de Neuropsiquiatria* n.53, p.671-6, 2000.
37. OLIVER, JM; SIMMONS, ME. Depression as Measured by the DSM-III and Beck Depression Inventory in an Unselected Adult Population. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, n.52, p.892-898, 1984.
38. REAVLEY, A. et al. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, n.47, p.343-348, 1997.
39. RUBIN, RT. et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V: Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biological Psychiatry* n.25, p4-21, 1989.
40. SCHLECHTE, JA. Long-term management of prolactinomas. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* n.92, p.2861-5, 2007.
41. SERRI, O. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Canadian Medical Association Journal*, n.169, p.575-81, 2003.
42. SITLAND-MARKEN, PA. et al. Psychiatric applications of bromocriptine therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, n.51, p.68-82, 1990.
43. SOBRINHO, LG. Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychotherapy Psychosomatic* n.67, p.133-139, 1998
44. STEER, RA. et al. Relationship between the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression in Depressed Outpatients. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. n.9, p.327-339, 1987.
45. STRYKER, TD; MOLITCH, ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *American Journal of Medicine*, n.79, p.271-6. 1985

46. TANAKA-MATSUMI, J; KAMEOKA, VA. Reliabilities and Concurrent Validities of Popular Self-Report Measures of Depression, Anxiety, and Social Desirability. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, n.54, p.328-333,1986.
47. TENEKOON, KH; LENTON, EA. Early evening prolactin rise in women with regular cycles. *Journal of Reproduction and Fertility*, n.73, p.523-527, 1985.
48. TEOHAR, C; FISCHER-CORNELSSSEN, K; AKESSON, HO. Bromocriptine as antidepressant: double-blind comparative study with imipramine in psychogenic and endogenous depression. *Current Therapy Research*, n.30, p.830-842, 1981.
49. TORRE, DL; FALORNI, A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management* n.3, p.929-51, 2007.
50. TYSON, JE. et al. Neuroendocrine dysfunction in galactorrhea-amenorrhea after oral contraceptive use. *Obstetrics and Gynecology*, n.46, p. 1-11, 1975.
51. VAN CAUTER, E. et al. Quantitative analysis of spontaneous variations of plasma prolactin in normal man. *American Journal of Physiology*, n.241, p.E355-E363, 1981.
52. VILAR, L. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *Journal of Endocrinology Investigation*, n.31, p.436-44, 2008.
53. VILAR, L; NAVES, L; GADELHA, M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, n.47, p.347-57, 2003.

APÊNDICES

Apêndice A – FICHA DE REGISTRO DE DADOS

Nome: _____ Registro _____

Sexo: ()M ()F Estado Civil: _____ Data de Nascimento: ___/___/___

Idade: _____ Profissão: _____ Telefone: _____

Grau de Instrução: _____

Diagnóstico: () Microadenoma () Macroadenoma

Sintomas: () Sim () Não _____

Prolactina: _____

Pontuação: _____

Pontuação por questão:

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21

Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Caro(a) paciente,

Eu, José Luciano de França Albuquerque, médico, portador do CRM 14.156 -PE, estabelecido como médico assistente voluntário do ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco na cidade de Recife, cujo telefone de contato é (81) 21263721, estou desenvolvendo uma pesquisa cujo tema é FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES PORTADORES DE HIPERPROLACTINEMIA, o qual foi submetido à aprovação no comitê de ética em pesquisa situado na Av. Professor Moraes Rego, sn – Cidade Universitária – Recife -PE.

O objetivo deste estudo é determinar a frequência de sintomas depressivos em pacientes portadores de hiperprolactinemia atendidos no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas. Tais dados serão obtidos mediante a aplicação de um questionário – Inventário de depressão de Beck – a ser respondido após as consultas rotineiras no referido ambulatório.

No presente vimos convidá-lo(a) a participar desta pesquisa que é voluntária. Sua participação não determinará qualquer risco, tampouco poderá determinar algum desconforto. Sua participação não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento a respeito do tema, que em futuros tratamentos cardiológicos poderão beneficiar outras pacientes ou, então, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

Informo que o(a) Sr.(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Também é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos.

A sua identificação será mantida sob sigilo, bem como o seu endereço e sua filiação.

Anexo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos do estudo em questão bem como sobre a importância de minha participação. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro que a minha identificação será mantida sob sigilo.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Assinatura do paciente
Nome:
Testemunhas:

Data ____/____/____

Dr. José Luciano de França Albuquerque

ANEXOS

ANEXO A – Inventário de depressão de Beck (BDI)

Inventário de Depressão de Beck

Nome: _____ Idade: _____ Estado Civil: _____
 Profissão: _____ Escolaridade: _____ Data de aplicação: _____ Pontuação: _____

Instruções

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação seleccionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

- | | |
|---|---|
| <p>1.
0 Não me sinto triste.
1 Sinto-me triste.
2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> | <p>6.
0 Não me sinto que esteja a ser punido(a).
1 Sinto que posso ser punido(a).
2 Sinto que mereço ser punido(a).
3 Sinto que estou a ser punido(a).</p> |
| <p>2.
0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.
1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.
2 Sinto que não tenho nada a esperar.
3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.</p> | <p>7.
0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
2 Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a).
3 Eu odeio-me.</p> |
| <p>3.
0 Não me sinto fracassado(a).
1 Sinto que falhei mais do que um indivíduo médio.
2 Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.
3 Sinto que sou um completo fracasso.</p> | <p>8.
0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.
2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.
3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.</p> |
| <p>4.
0 Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes.
1 Não tenho satisfações com as coisas, como costumava ter.
2 Não consigo sentir verdadeira satisfação com alguma coisa.
3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.</p> | <p>9.
0 Não tenho qualquer ideia de me matar.
1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar.
2 Gostaria de me matar.
3 Matar-me-ia se tivesse uma oportunidade.</p> |
| <p>5.
0 Não me sinto particularmente culpado(a).
1 Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo.
2 Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.
3 Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo.</p> | <p>10.
0 Não costumo chorar mais do que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava fazer.
2 Actualmente, choro o tempo todo.
3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.</p> |

11.
 0 Não me irrito mais do que costumava.
 1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
 2 Actualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).
 3 Já não consigo ficar irritado(a) com as coisas que antes me irritavam.

12.
 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13.
 0 Tomo decisões como antes.
 1 Adio as minhas decisões mais do que costumava.
 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 3 Já não consigo tomar qualquer decisão.

14.
 0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.
 1 Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.
 2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.
 3 Considero-me feio(a).

15.
 0 Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes.
 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.
 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16.
 0 Durmo tão bem como habitualmente.
 1 Não durmo tão bem como costumava.
 2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.
 3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17.
 0 Não fico mais cansado(a) do que o habitual.
 1 Fico cansado(a) com mais dificuldade do que antes.
 2 Fico cansado(a) ao fazer quase tudo.
 3 Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.

18.
 0 O meu apetite é o mesmo de sempre.
 1 Não tenho tanto apetite como costumava ter.
 2 O meu apetite, agora, está muito pior.
 3 Perdi completamente o apetite.

19.
 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
 1 Perdi mais de 2,5 kg.
 2 Perdi mais de 5 kg.
 3 Perdi mais de 7,5 kg.

Estou propositadamente a tentar perder peso, comendo menos.
 Sim _____ Não _____

20.
 0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.
 1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre.
 2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa.
 3 Estou tão preocupado(a) com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21.
 0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.
 1 Estou menos interessado(a) na vida sexual do que costumava.
 2 Sinto-me, actualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.
 3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.

Total: _____

Classificação: _____

ANEXO B – Parecer do comitê de ética em pesquisa

ANEXO C - DISSERTAÇÃO E TESE - REGULAMENTAÇÃO DA DEFESA E NORMAS DE APRESENTAÇÃO – Normatização dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde

I REGULAMENTAÇÃO DA DEFESA

O aluno do Programa da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento/CCS/UFPE deve:

- 1 Apresentar a dissertação em formato de artigos*, dos quais pelo menos um artigo deve ser enviado para publicação em revista indexada no mínimo como Qualis Nacional A da CAPES. O formato de apresentação dos artigos segue as normas de “instruções aos autores” das Revistas que serão submetidos. A revisão da literatura pode ser apresentada sob a forma de artigo de revisão a ser submetido à publicação.
- 2 Apresentar a tese em formato de artigos, dos quais pelo menos dois artigos devem estar submetidos à publicação em revistas indexadas no mínimo como Qualis Nacional A da CAPES. O formato de apresentação dos artigos segue as normas de “instruções aos autores” das Revistas que são submetidos (apresentar comprovantes para a defesa de tese). A revisão da literatura pode ser apresentada sob a forma de artigo de revisão também submetido à publicação.

II NORMAS DA APRESENTAÇÃO¹

ESTRUTURA	ORDEM DOS ELEMENTOS
<p>1 Pré-textuais</p> <p>Elementos que antecedem o texto com informações que ajudam na identificação e utilização do trabalho.</p>	<p>1.1 Capa</p> <p>1.2 Lombada</p> <p>1.3 Folha de rosto</p> <p>1.4 Errata (opcional, se for o caso)</p> <p>1.5 Folha de aprovação</p> <p>1.6 Dedicatória(s)</p> <p>1.7 Agradecimento(s)</p> <p>1.8 Epígrafe (opcional)</p> <p>1.9 Resumo na língua vernácula</p> <p>1.10 Resumo em língua estrangeira</p> <p>1.11 Lista de ilustrações</p> <p>1.12 Lista de tabelas</p> <p>1.13 Lista de abreviaturas e siglas</p> <p>1.14 Lista de símbolos</p> <p>1.15 Sumário</p>
<p>2 Textuais</p>	<p>2.1 Apresentação</p> <p>2.2 Revisão da literatura (ou artigo de revisão)</p> <p>2.3 Métodos</p> <p>2.4 Resultados - Artigo (s) original (ais)</p> <p>2.5 Considerações finais</p>
<p>3 Pós-textuais</p> <p>Elementos que complementam o trabalho</p>	<p>3.1 Referências</p> <p>3.2 Apêndice (s)</p> <p>3.3 Anexo (s)</p>

1 Pré-textuais

1.1 Capa

Proteção externa do trabalho e sobre a qual se imprimem as informações indispensáveis à sua identificação

a) Anverso (frente)

Cor: Verde escura;

Consistência: capa dura

Formatação do texto: letras douradas, escrito em maiúsculas, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado.

²Adaptadas segundo as recomendações da ABNT NBR 14724, 2005

(NBR 14724: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2005).

Conteúdo do texto: na parte alta deve ser colocado o nome do doutorando ou mestrando; na parte central deve ser colocado o título e o subtítulo (se houver) da Tese ou Dissertação; na parte inferior deve ser colocados o local (cidade) da instituição e ano da defesa.

b) Contracapa

Anverso (Frente)

Cor: branca;

Formatação do texto: letras pretas, escrito em maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado.

Conteúdo do texto: na parte alta deve ser colocado o nome do doutorando ou mestrando; na parte central deve ser colocado o título e o subtítulo (se houver) da Tese ou da Dissertação, sendo permitida ilustração; na parte inferior deve ser colocados o local (cidade) da instituição e ano da defesa.

Observação: As capas verdes e sólidas serão somente exigidas quando da entrega dos volumes definitivos, após aprovação das respectivas bancas examinadoras e das respectivas correções exigidas.

1.2 Lombada

Parte da capa do trabalho que reúne as margens internas das folhas, sejam elas costuradas, grampeadas, coladas ou mantidas juntas de outra maneira.

De baixo para cima da lombada devem estar escritos: o ano, o título da Tese ou da Dissertação, o nome utilizado pelo doutorando ou mestrando nos indexadores científicos.

1.3 Folha de Rosto

Anverso (frente)

Cor: branca;

Formatação do texto: letras pretas, escrito em maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”.

Conteúdo do texto: os elementos devem figurar na seguinte ordem:

a) nome do doutorando ou mestrando (na parte alta fonte “Times New Roman”, tamanho 16, alinhamento centralizado);

b) título da Tese ou Dissertação. Se houver subtítulo, deve ser evidenciada a sua subordinação ao título principal, precedido de dois-pontos (na parte média superior, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado);

c) natureza, nome da instituição e objetivo, explícito pelo seguinte texto: “Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor ou Mestre em Nutrição” (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, espaço simples entre linhas, devem ser alinhados do meio da mancha para a margem direita);

d) o nome do orientador e se houver, do co-orientador (logo abaixo do item c, separados por dois espaços simples, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento à esquerda);

e) local (cidade) da instituição (na parte inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);

f) ano da defesa (logo abaixo do item e, sem espaço, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado).

Verso

Descrever a ficha catalográfica, segundo as normas da Biblioteca Central da UFPE.

1.4 Errata

Esta folha deve conter o título (Errata), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento opcional que deve ser inserido logo após a folha de rosto, constituído pela referência do trabalho e pelo texto da errata e disposto da seguinte maneira:

EXEMPLO ERRATA

Folha	Linha	Onde se lê	Leia-se
32	3	publicação	publicação

1.5 Folha de Aprovação

Elemento obrigatório, colocado logo após a folha de rosto, escrito no anverso da folha (cor branca), não deve conter o título (folha de aprovação) nem o indicativo numérico, sendo descrito em letras pretas, maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”, constituído pelos seguintes elementos:

- nome do doutorando ou mestrando (na parte alta fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- título da Tese ou Dissertação. Se houver subtítulo, deve ser evidenciada a sua subordinação ao título principal, precedido de dois-pontos (na parte média superior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado);
- data de aprovação da Tese ou Dissertação, exemplo: Tese aprovada em: 27 de março de 2008 (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhado à esquerda);
- nome, titulação e assinatura de todos os componentes da banca examinadora e instituições a que pertencem (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhado à esquerda);
- local (cidade) da instituição (na parte inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- ano da defesa (logo abaixo do item e, sem espaço, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado).

Observação: A data de aprovação e assinaturas dos membros componentes da banca examinadora será colocada após a aprovação do trabalho.

1.6 Dedicatória (s)

Elemento opcional, colocado após a folha de aprovação, onde o autor presta homenagem ou dedica seu trabalho. Esta folha não deve conter o título (dedicatória) nem o indicativo numérico.

1.7 Agradecimento (s)

Esta folha deve conter o título (Agradecimento ou Agradecimentos), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento opcional, colocado após a dedicatória, onde o autor faz

agradecimentos dirigidos àqueles que contribuíram de maneira relevante à elaboração do trabalho.

1.8 Epígrafe

Elemento opcional, colocado após os agradecimentos. Folha onde o autor apresenta uma citação, seguida de indicação de autoria, relacionada com a matéria tratada no corpo do trabalho. Esta folha não deve conter o título (epígrafe) nem o indicativo numérico. Podem também constar epígrafes nas folhas de abertura das seções primárias.

Observação: o conjunto dos itens relacionados à dedicatória (s), agradecimento (s) e epígrafe deve conter no máximo cinco páginas.

1.9 Resumo na língua vernácula

Esta folha deve conter o título (Resumo), sem indicativo numérico, centralizado, conforme a ABNT NBR 6024, sendo elemento obrigatório, escrito em português, em parágrafo único, de forma concisa e objetiva dos pontos relevantes, fornecendo a essência do estudo. O resumo deve conter no máximo 500 palavras, espaço simples entre linhas, seguido, logo abaixo, das palavras representativas do conteúdo do trabalho, isto é, palavras-chave e/ou descritores. Estes descritores devem ser integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br>). Todas as palavras-chave necessitam serem separadas entre si e finalizadas por ponto.

1.10 Resumo na língua estrangeira - Abstract

Esta folha deve conter o título (Abstract), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento obrigatório, escrito em inglês, com as mesmas características do resumo na língua vernácula. O resumo deve conter no máximo 500 palavras, espaço simples entre linhas. Deve ser seguido das palavras representativas do conteúdo do trabalho, isto é, palavras-chave e/ou descritores, na língua.

1.11 Lista de ilustrações

Elemento opcional, que deve ser elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com cada item designado por seu nome específico, acompanhado do respectivo número da página. Quando necessário, recomenda-se a elaboração de lista própria para cada tipo de ilustração (desenhos, esquemas, fluxogramas, fotografias, gráficos, mapas, organogramas, plantas, quadros, retratos e outros). Esta folha deve conter o título (Lista de ilustrações), sem indicativo numérico, centralizado.

1.12 Lista de tabelas

Elemento opcional, elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com cada item designado por seu nome específico, devidamente numeradas, acompanhado do respectivo número da página. Esta folha deve conter o título (Lista de tabelas), sem indicativo numérico, centralizado.

1.13 Lista de abreviaturas e siglas

Elemento opcional, que consiste na relação alfabética das abreviaturas e siglas utilizadas no texto, seguidas das palavras ou expressões correspondentes grafadas por extenso. Esta folha deve conter o título (Lista de abreviaturas e siglas), sem indicativo numérico, centralizado.

A abreviatura é a redução gráfica de um nome ou de uma seqüência de nomes, resultando em um outro único nome conciso com o mesmo significado.

É necessário que, antes da primeira aparição no texto de uma abreviação ou sigla, se coloque por extenso o nome ou seqüência de nomes que a originou, colocando o nome abreviado entre parênteses. Em seguida, deve-se usar sempre a sigla ou abreviação. Deve-se evitar, todavia, a utilização de siglas ou abreviaturas nos títulos.

1.14 Lista de símbolos

Elemento opcional, que deve ser elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com o devido significado. Esta folha deve conter o título (Lista de símbolos), sem indicativo numérico, centralizado.

1.15 Sumário

Esta folha deve conter o título (Sumário), sem indicativo numérico, centralizado e os elementos pré-textuais não devem figurar neste item.

O sumário é a enumeração das principais divisões, seções e outras partes do trabalho, na mesma ordem e grafia em que a matéria nele se sucede, deve ser localizado como o último elemento pré-textual, considerado elemento obrigatório, cujas partes são acompanhadas do(s) respectivo(s) número(s) da(s) página(s).

Exemplo:

12 Aspectos Clínicos da Amebíase..... 45

2 Textuais — Modelo de Tese ou Dissertação com Inclusão de Artigos

2.1 Apresentação

Texto preliminar no início do manuscrito que servirá de preparação aos estudos. Deve conter a caracterização e a relevância do problema (argumentos que estabelecem a legitimidade do estudo científico), a hipótese/pergunta condutora da pesquisa (proposição que visa a fornecer uma explicação verossímil para um conjunto de evidências e que deve estar submetida ao controle da experiência), os objetivos da tese ou da dissertação (finalidades que devem ser atingidas), os métodos adequados para testar as hipóteses. Os objetivos devem ser claramente descritos, com frases curtas e concisas, e as informações sobre os artigos, relacionando com os objetivos e referência ao periódico que será/foi submetido.

Observação: neste item, havendo citação de autores no texto seguir as normas vigentes da ABNT NBR 10520 (Informação e documentação - Citações em documentos – Apresentação).

2.2 Revisão da Literatura (estudo quantitativo) / Referencial Teórico (estudo qualitativo)

A revisão da literatura é um levantamento que focaliza os principais tópicos dos temas a serem abordados. Esta revisão deverá dar subsídios para as hipóteses levantadas pelo autor.

O referencial teórico ancora, explica ou compreende o objeto do estudo sendo construído a partir de uma teoria ou por construtos: “idéias e termos categoriais, princípios condutores, opiniões influentes ou conceitos essenciais adotados, em uma teoria ou área de estudo” (Carvalho, 2003, p.424)². Desta forma esta construção deve articular ao objeto do estudo com alguma teoria ou alguns construtos vindos de uma revisão de literatura.

A revisão da literatura ou o referencial teórico pode ser um capítulo da dissertação ou da tese ou ser um artigo de revisão sobre o tema da tese, submetido ou publicado em revista indexada pelo doutorando ou mestrando, como autor principal. Neste caso, o artigo inserido deve seguir as normas da revista, onde foi publicado ou submetido. Se for o caso, a comprovação da submissão deverá ser incluída no item: anexos.

Neste capítulo deve seguir as normas vigentes da ABNT: referências (Conjunto padronizado de elementos descritivos retirados de um documento, que permite sua identificação individual

² CARVALHO, Vilma de. Sobre construtos epistemológicos nas ciências: uma contribuição para a enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 11, n. 4, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692003000400003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 18 Mar 2008.

- NBR 6023) e apresentação de citações (Menção, no texto, de uma informação extraída de outra fonte - NBR 10520). Em caso do artigo de revisão ser submetido ou publicado, seguir as normas de instruções aos autores da revista.

2.3 Métodos (estudo quantitativo) / Caminho Metodológico (estudo qualitativo)

Detalhar o necessário para que o leitor possa reproduzir o estudo, criticar e analisar as soluções encontradas pelo mestrando ou doutorando frente aos problemas surgidos na execução do projeto. A análise dos dados deve ser escrita de modo a permitir a avaliação crítica das opções feitas.

Neste item, quando se tratar de estudo qualitativo a expressão “Métodos” pode ser substituída pelas expressões: “Caminho Metodológico”, “Percurso Metodológico”, entre outras.

2.4 Resultados — Artigos Originais

Neste capítulo deverão ser colocados os artigos originais resultantes do trabalho de Tese ou de Dissertação, tendo como autor principal o aluno da Pós-Graduação. Estes trabalhos deverão ser submetidos ou publicados em revistas científicas indexadas (formatados de acordo com as normas do periódico que foi/será submetido pelo doutorando ou mestrando como autor principal). No caso do doutorando, a comprovação da submissão dos artigos deverá ser incluída no item: anexos.

2.5 Considerações Finais

Neste capítulo deve-se expor as conseqüências das observações realizadas. É o momento de emitir eventuais generalizações. Não deve ser repetições dos resultados, mas sim uma boa síntese deles. Constitui-se de respostas às indagações feitas, isto é, às enunciadas na introdução e detalhadas nos objetivos. O autor deverá se posicionar frente ao problema estudado e poderá incluir recomendações, inclusive discutir novas hipóteses e conseqüentemente novos estudos e experimentos.

3 Pós-textuais

3.1 Referências

Conjunto padronizado de elementos descritivos, retirados de um documento, que permite sua identificação individual. Esta folha, elemento obrigatório, deve conter o título (Referências), sem indicativo numérico, centralizado. As referências são alinhadas à esquerda, devendo

seguir as normas da ABNT NBR 6023, exceto as dos capítulos que foram enviados para publicação.

Neste item são citadas apenas as referências da introdução, dos métodos/procedimento metodológico e da revisão bibliográfica (quando não for um artigo que será submetido a uma Revista indexada). As referências dos artigos estão contempladas nos próprios artigos, conforme as normas de “instruções aos autores”.

3.2 Apêndice

Textos ou documentos elaborados pelo autor da dissertação/tese com a finalidade de complementar sua argumentação, sem prejuízo da unidade nuclear do trabalho. Esta folha, elemento opcional, deve conter o título (Apêndice), sem indicativo numérico, centralizado.

O (s) apêndice (s) é identificado por letras maiúsculas consecutivas, travessão e pelos respectivos títulos. Excepcionalmente utilizam-se letras maiúsculas dobradas, na identificação dos apêndices, quando esgotadas as 23 letras do alfabeto.

Exemplo:

APÊNDICE A – Avaliação numérica de células inflamatórias totais aos quatro dias de evolução

APÊNDICE B – Avaliação de células musculares presentes nas caudas em regeneração

3.3 Anexos

Texto ou documento não elaborado pelo autor e que serve de fundamentação, comprovação ou ilustração. Esta folha, elemento opcional, deve conter o título (Anexo), sem indicativo numérico, centralizado.

O(s) anexo(s) são identificados por letras maiúsculas consecutivas, travessão e pelos respectivos títulos. Excepcionalmente utilizam-se letras maiúsculas dobradas, na identificação dos anexos, quando esgotadas as 23 letras do alfabeto.

Exemplo:

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Documentação de encaminhamento do artigo ao periódico

III REGRAS GERAIS DE FORMATAÇÃO

4 Formato

Os textos devem ser apresentados em papel branco, formato A4 (21 cm x 29,7 cm), digitados na frente das folhas, com exceção da folha de rosto cujo verso deve conter a ficha catalográfica, impressos em cor preta, podendo utilizar outras cores somente para as ilustrações.

O projeto gráfico é de responsabilidade do autor do trabalho.

Recomenda-se, para digitação, o texto na cor preta, sendo que as gravuras podem ser cores livres. A fonte Times New Roman, tamanho 12 para todo o texto, excetuando-se as citações de mais de três linhas, notas de rodapé, paginação e legendas das ilustrações e das tabelas que devem ser digitadas em tamanho menor e uniforme.

No caso de citações de outros autores, com mais de três linhas, um recuo de 4 cm da margem esquerda do texto deve ser observado.

O alinhamento para o texto é justificado.

5 Margem

As folhas devem apresentar margem esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2 cm.

6 Espacejamento

Todo o texto deve ser digitado ou datilografado com espaço 1,5, excetuando-se as citações de mais de três linhas, notas de rodapé, referências, legendas das ilustrações e das tabelas, ficha catalográfica, natureza do trabalho, objetivo, nome da instituição a que é submetida e área de concentração, que devem ser digitados ou datilografados em espaço simples. As referências, ao final do trabalho, devem ser separadas entre si por dois espaços simples.

Os títulos das seções devem começar na parte superior da mancha e ser separados do texto que os sucede por dois espaços 1,5, entrelinhas. Da mesma forma, os títulos das subseções devem ser separados do texto que os precede e que os sucede por dois espaços 1,5.

Na folha de rosto e na folha de aprovação, a natureza do trabalho, o objetivo, o nome da instituição a que é submetido e a área de concentração devem ser alinhados do meio da mancha para a margem direita.

7 Notas de rodapé

As notas devem ser digitadas ou datilografadas dentro das margens, ficando separadas do texto por um espaço simples de entrelinhas e por filete de 3 cm, a partir da margem esquerda.

8 Indicativos de seção

O indicativo numérico de uma seção precede seu título, alinhado à esquerda, separado por um espaço de caractere.

9 Paginação

Todas as folhas do trabalho, a partir da folha de rosto, devem ser contadas seqüencialmente, mas não numeradas.

A numeração é colocada, a partir da primeira folha da parte textual, em algarismos arábicos, no canto superior direito da folha, a 2 cm da borda superior, ficando o último algarismo a 2 cm da borda direita da folha. Havendo apêndice e anexo, as suas folhas devem ser numeradas de maneira contínua e sua paginação deve dar seguimento à do texto principal.

10 Numeração progressiva

Para evidenciar a sistematização do conteúdo do trabalho, deve-se adotar a numeração progressiva para as seções do texto. Os títulos das seções primárias, por serem as principais divisões de um texto, devem iniciar em folha distinta. Destacam-se gradativamente os títulos das seções, utilizando-se os recursos de negrito, itálico ou grifo e redondo, caixa alta ou versal, e outro, no sumário e de forma idêntica, no texto.

Recife, 05 de junho de 2009.

Coordenação da Comissão dos Coordenadores dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde.

ANEXO D – Instruções aos Autores – Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia – Qualis internacional B3 – Qualis Nacional A.

Elaboração dos Manuscritos

1. ARTIGO ORIGINAL

É uma contribuição científica destinada a divulgar resultados de pesquisa original que não tenha sido publicada ou submetida em outros meios de divulgação. O MS deve ser digitado em espaço duplo, formatado em papel carta (216 x 279 mm) ou A4 (212 x 297 mm) com pelo menos 2,5 cm de margens de cada lado. Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: (A) Página título, (B) Resumo e Descritores, (C) Abstract (resumo em inglês) e Keywords, (D) Texto completo, (E) Agradecimentos, (F) Referências, (G) Tabelas (cada uma com título e rodapé), (H) Legendas das figuras e (I) Figuras. As páginas devem ser numeradas consecutivamente começando com a página título.

A. Página Título

Deve conter: (a) título do MS (em português e inglês), (b) nome e filiação institucional de todos os autores, (c) nome do(s) Serviço(s) e/ou Departamento(s) e Instituição(ões) onde o trabalho foi realizado, (d) nome e endereço completo (incluindo e-mail) do(a) autor(a) responsável pela correspondência, (e) "título abreviado", com até 40 caracteres (incluindo espaços entre palavras).

B/C. Resumo e *Abstract*

A segunda página deve conter um Resumo semi-estruturado do trabalho (contendo: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões), com até 150 palavras.

Em página separada, apresentar o *Abstract*, que deve ser a tradução fiel do resumo para o idioma inglês.

Ao final do Resumo e do *Abstract* devem ser fornecidos 4 a 6 descritores do MS (e *keywords* correspondentes), para facilitar sua indexação posterior.

Estes descritores devem estar de acordo com os padrões do Index Medicus, que podem ser consultados no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>.

D. Texto

Deve ser dividido nas seguintes seções: (I) Introdução, (II) Métodos, (III) Resultados e (IV) Discussão.

I. Introdução: deve conter o propósito do trabalho, resumando os motivos do estudo e relevância científica. A revisão do assunto deve ser sucinta e evitar a inclusão de resultados ou conclusões do estudo a ser apresentado.

II. Métodos: deve conter uma descrição do modelo experimental empregado (pacientes ou animais de laboratório) com indicação de que o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital ou Instituição de Pesquisa onde o estudo foi realizado, seguindo a Declaração de Helsinque e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea).

Descrição dos métodos empregados citando os principais aparelhos e equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material entre parênteses) com detalhes técnicos suficientes dos procedimentos que possam permitir a reprodução do estudo apresentado. Métodos amplamente estabelecidos podem ser citados através de referências. Os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a verificação dos resultados àqueles que tiverem acesso.

III. Resultados: devem ser apresentados em seqüência lógica no texto, evitando repetir dados apresentados em tabelas ou figuras; somente as observações importantes devem ser enfatizadas.

Unidades de Medidas - As medidas e as respectivas abreviaturas devem obedecer a Unidade do Sistema Internacional (SI, <http://physics.nist.gov/cuu/Units>). As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser relatadas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais; temperaturas em graus centígrados (°C); pressão arterial em milímetro de mercúrio (mmHg) e os valores hematimétricos e químicos devem ser fornecidos no sistema métrico tradicional.

IV. Discussão: deve comentar os aspectos novos e importantes obtidos do estudo em relação ao acervo da literatura disponível. Ainda nessa seção devem-se focalizar as conclusões obtidas. Evitar repetir resultados ou informações já apresentadas em outras seções. Deve-se ressaltar as implicações dos achados, suas limitações e mesmo recomendações para estudos futuros.

E. Agradecimentos

Em nova página, incluir: (i) contribuições que necessitem agradecimentos, mas não justifiquem autoria, (ii) agradecimentos a auxílio técnico, financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos, e (iii) Conflito de Interesse (inclusão obrigatória): descrever as colaborações financeiras que possam representar potencial conflito de interesse e/ou declarar a inexistência de conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade do trabalho científico.

F. Referências (máximo de 40 para artigo original)

Devem ser numeradas consecutivamente em ordem de aparecimento no texto e identificadas por numerais arábicos entre parênteses, conforme o exemplo: "Houve uma atualização da medicina molecular (3), seguida de avanços na área de genética aplicada (4-6), que ...".

Quando houver referências em tabelas e figuras deverá obedecer à ordem correspondente à localização onde as tabelas e figuras estão mencionadas no texto.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus e seguindo o formato de citação recomendado pelo [ICMJE](#).

A exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto são de responsabilidade do autor.

Trabalhos aceitos, mas ainda não publicados, podem ser incluídos, fornecendo-se o nome do periódico seguido do ano e da informação: (no prelo). Deve-se evitar a citação de resumos apresentados em congressos.

Recomendamos a utilização de programas de editoração de referências bibliográfica (por exemplo, EndNote, Reference Manager) selecionando-se a opção de estilo Vancouver.

G. Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, digitada em espaço duplo e numerada em arábico, conforme seu aparecimento no texto; deve conter um título breve na parte superior e as explicações, legenda e estatística indicadas adequadamente no rodapé.

H/I. Figuras e Legendas

As figuras deverão ser preparadas originalmente em arquivo TIFF (*Tagged Image File Format*) ou EPS (*Encapsulated PostScript*) ou GIF (*Graphics Interchange Format*). As letras, os números e os símbolos inseridos nas figuras devem ser claros e de tamanho suficiente para serem legíveis, mesmo após redução substancial para publicação. Os títulos e legendas das figuras devem ser fornecidos em folha separada, e nunca na própria figura.

Por ocasião da submissão inicial, as figuras poderão estar inseridas no arquivo Word ou PowerPoint, no entanto, quando aceito o MS, deverão ser enviadas as figuras nos arquivos originais com resolução mínima de 300 dpi. A publicação padrão contempla somente duas cores (preto - vermelho) por isso devem ser evitadas figuras multicoloridas. A inclusão de figura colorida implicará no encargo financeiro (R\$ 900,00/cada figura) que será custeado pelo autor, oportunamente solicitada pelo editor.