UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Bruna Breyer de Freitas

Avaliação Nutricional e Metabólica em Pacientes com Excesso de Peso com e sem Hiperprolactinemia causada por Prolactinoma

Porto Alegre
2015

Bruna Breyer de Freitas

Avaliação Nutricional e Metabólica em Pacientes com Excesso de Peso com e sem Hiperprolactinemia causada por Prolactinoma

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Profª Drª Julia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima
Co-orientadora: Profª Drª Fernanda Michielin Busnello

Porto Alegre
2015

Catalogação na Publicação

Freitas, Bruna Breyer de
Avaliação nutricional e metabólica em pacientes com excesso de peso com e sem hiperprolactinemia causada por prolactinoma / Bruna Breyer de Freitas. -- 2015.
135 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2015.

Orientador(a): Prof. Dra. Julia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima ; coorientador(a): Prof. Dra. Fernanda Michielin Busnello.

1. prolactinoma. 2. hiperprolactinemia. 3. excesso de peso. 4. obesidade. 5. avaliação nutricional. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

À Deus por me dar forças para seguir a diante e a mim mesma por ser resiliente às dificuldades encontradas.

Aos meus queridos pais, Ingrid e Hélio, pelo amor, apoio e estímulo para alcançar e realizar meus sonhos.

À minha orientadora, Profª Drª Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima, pelo acolhimento, incentivo, carinho e apoio no início, meio e fim.

À minha co-orientadora, Profª Drª Fernanda Michielin Busnello, pela oportunidade, incentivo e carinho.

Às minhas colegas nutricionistas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, que me apoiaram e oportunizaram a realização deste sonho, em especial Izabela Fernandes, Lisiane Guadanin Londero e Simone Perochim de Souza.

Às minhas colegas Bárbara Ongaratti, Camila Batista, Geraldine Trott e Renata Rothen, pelo carinho, apoio e companheirismo.

À bolsista Maria Carolina Boeira pelo auxílio no recrutamento de pacientes.

Em especial, à colega Endocrinologista Débora Zeni pela dedicação e paciência no auxílio da coleta de pacientes.

Ao Centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA, pela oportunidade de ampliar meus conhecimentos, no ambulatório, nas reuniões, disciplinas e eventos.

Aos profissionais da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pela competência e excelência no ensino da pós-graduação.

À todos que de alguma forma participaram desta longa caminhada, meu muito obrigada!

Sumário

1. Introdução..... 12
1.1. Prolactina..... 12
1.1.1. Fisiologia..... 12
1.1.2. Secreção e Regulação..... 16
1.1.3. Receptores de Prolactina..... 19
1.1.4. Hiperprolactinemia..... 21
1.1.4.1. Causas Fisiológicas..... 23
1.1.4.2. Causas Patológicas..... 23
1.1.4.3. Causas Farmacológicas..... 25
1.1.4.4. Manifestações Clínicas..... 27
1.2. Prolactinoma..... 28
1.2.1. Epidemiologia e Classificação..... 28
1.2.2. Manifestações Clínicas..... 29
1.2.3. Diagnóstico..... 29
1.2.4. Tratamento..... 31
1.3. Obesidade..... 34
1.3.1. Conceito e Etiologia..... 34
1.3.2. Epidemiologia..... 36
1.3.3. Tecido Adiposo..... 40
1.3.4. Adipocinas..... 43
1.4. Avaliação Nutricional e Metabólica..... 46
1.4.1. Avaliação Antropométrica..... 46
1.4.2. Avaliação Dietética..... 49
1.4.3. Avaliação Bioquímica..... 57
1.5. Alterações Metabólicas e Ganho de peso..... 62
1.5.1. Hiperprolactinemia..... 62
1.5.2. Prolactinoma..... 65
1.6. Referências bibliográficas..... 69
2. Objetivos..... 78

3. Artigo científico redigido em inglês..... 79
4. Considerações finais..... 102
5. Anexos..... 104

Lista de abreviaturas utilizadas

ACNF: adenomas clinicamente não-funcionantes

AD: agonistas dopaminérgicos

ADA: *American Diabetes Association*

AGL: ácidos graxos livres

AHA: *American Heart Association*

AMPc: adenosina monofosfato cíclico

apo A-I: apolipoproteínas A-I

apo A-II: apolipoproteínas A-II

apo B-100: apolipoproteína B-100

apo-Cs: apolipoproteína-Cs

apo-E: apolipoproteína-E

ATPase: adenosina trifosfatase

AVC: acidente vascular cerebral

BIA: bioimpedância elétrica

BRC: bromocriptina

CAB: cabergolina

CC: cincunferência da cintura

cm: centímetro

CQ: circunferência do quadril

D_1: receptores dopaminérgicos tipo 1

D_2: receptores dopaminérgicos tipo 2

DA: dopamina

DCV: doença cardiovascular

DEXA: absorciometria com raio-X de dupla energia

DM: diabetes *mellitus*

ENDEF: Estudo Nacional de Despesa Familiar

FIPA: adenomas familiares isolados

FSH: hormônio folículo-estimulante

g: gramas

GABA: ácido gama-aminobutírico;

GH: hormônio do crescimento

GnRH: hormônio liberador das gonadotrofinas

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HbA1c: hemoglobina glicada

HDL: lipoproteína de alta densidade, do inglês *high density lipoprotein*

HMG CoA redutase: hidroximetilglutaril CoA redutase

HOMA-IR*: Homeostatic Model Assessment- insulin resistence index*

HOMA-β*: Homeostatic Model Assessment- β cell function index*

HPRL: hiperprolactinemia

HR*: hazard ratio*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: intervalo de confiança

IDF*: International Diabetes Federation*

IDL: *lipoproteínas de densidade intermediária, do inglês intermediary density lipoprotein*

IGF-1*: insulin growing factor 1*

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de massa corporal

INTERHEART: *A Global Case Control Study to Identify the Risk Factors for Acute Myocardial Infarction*

JAK2: proteína janus cinase 2

K^+: potássio

kDa: quilodaltons

kg: quilograma

kg/m²: quilograma por metro quadrado

LCAT: lecitina colesterol aciltransferase

LDL*: lipoproteína de baixa densidade, do inglês low density lipoprotein*

LH: hormônio luteinizante

LP: hormônio lactogênico placentário

Lp(a): lipoproteína (a)

LPL: lipase lipoproteica

m: metro

MAPK: *mitogen-activated protein kinase*

MCP-1: proteína quimioatrativa de monócitos 1

MEN-1: neoplasia endócrina múltipla tipo 1

mg: miligrama

ml: millitro

mm: milímetro

mRNA: RNA mensageiro

Myf5 negativo: *myogenic factor 5 negative*

Na^+: sódio

NF-kβ: fator nuclear kappa beta

ng/dL: nanograma por decilitro

ng/mL: nanograma por mililitro

NHANES*: National Health and Nutrition Examination Survey*

NIH/NHLBI*: National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood*

NPY: neuropeptídeo Y

OMS: Organização Mundial da Saúde

PACAP: polipeptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária

PAI-1: fator ativador do plasminogênio 1

PCR: proteína C reativa

PHM 27: peptídeo histidina-metionina 27

PIFs: fatores inibidores da prolactina

Pit-1: fator de transcrição da pituitária 1

PNSN: Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição

POF: Pesquisa sobre os Orçamentos Familiares

PPARy: *Peroxissomes Proliferator-Activated Receptor y*

PRFs: fatores liberadores da prolactina

PRL: prolactina

QFA: questionário de frequência alimentar

R24h: recordatório alimentar de 24 horas

RCQ: relação cintura quadril

REM: *Rapid Eye Movement*

R-PRL: receptor de prolactina

STAT: proteína transdutora de sinal e ativadora da transcrição

TAB: tecido adiposo branco

TAM: tecido adiposo marrom

TGF-β: fator de crescimento transformador beta

TGF-β1: fator de crescimento tumoral beta 1

THDA: células túbero-hipofisários

TIDA: células tuberoinfundibulares

TNF-α: fator de necrose tumoral alfa

TRH: hormônio liberador de tireotropina

TTOG: teste de tolerância oral à glicose

VIGITEL: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VIP: peptídeo intestinal vasoativo

VLDL*: lipoproteínas de muito baixa densidade, do inglês very low density lipoprotein*

Resumo da Dissertação

Introdução: Prolactinomas são adenomas hipofisários que expressam e secretam prolactina, com prevalência estimada de 60-100 casos/ milhão de habitantes. Estes pacientes apresentam excesso de peso e estes mecanismos vêm sendo estudados.

Objetivos: Avaliar estado nutricional e metabólico de pacientes com excesso de peso, com e sem hiperprolactinemia causada por prolactinoma.

Material e Métodos: Estudo transversal, com pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥25kg/m² com e sem prolactinoma: 1) 20 com prolactinoma normoprolactinêmicos (NPrl); 2) 23 com prolactinoma hiperprolactinêmicos (HPrl); 3) 28 sem prolactinoma e sem alterações nos níveis de prolactina (controles). Os pacientes serão avaliados através de aspectos antropométricos, dietéticos e bioquímicos.

Resultados: Dos 71 pacientes avaliados, a maioria eram mulheres, obesas, com macroprolactinomas. Verificou-se um consumo alimentar de baixa ingestão calórica e de ácidos graxos monoinsaturados (AGM) nos três grupos, baixo consumo de carboidratos (CHO) e alto de lipídeos (LIP) e ácidos graxos saturados (AGS) no grupo NPrl e adequado consumo de ácidos graxos poliinsaturados (AGP) nos grupos NPrl e HPrl. Foi identificado colesterol sérico acima do recomendado no HPrl e o HDL colesterol abaixo na maioria dos pacientes. A Glicose estava acima do recomendado nos controles. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis antropométricas e bioquímicas entre os grupos.

Conclusões: Neste estudo foi possível observar que pacientes com prolactinomas e controles, são na maioria obesos e semelhantes metabolicamente, independentemente dos níveis de prolactina. Os 3 grupos apresentaram baixa ingestão calórica e de AGM. Houve baixo consumo de CHO e alto de LIP e AGS nos NPrl. Os NPrl e HPrl apresentaram consumo adequado de AGP.

Palavras-chave: prolactinoma, hiperprolactinemia, excesso de peso, obesidade, avaliação nutricional.

1. Introdução

1.1. Prolactina

1.1.1. Fisiologia

A prolactina (PRL) é um hormônio sintetizado e secretado, principalmente pelas células lactotróficas da hipófise anterior, as quais correspondem a 20-50% da população celular da adeno-hipófise. Quanto à localização destas células, as presentes na zona mais interna da adeno-hipófise são responsivas à dopamina (DA) e as presentes na zona mais externa são responsivas à tireotropina (TRH) (Freeman e cols., 2000).

A PRL é uma proteína composta por 199 aminoácidos e possui três formas circulantes: um monômero com peso molecular de 23 quilodaltons (kDa), um dímero com peso molecular de 45 kDa (*big prolactin*) e um polímero de alto peso molecular com 150-170 kDa (*big big prolactin),* também chamada de macroprolactina. A forma monomérica representa quase que a totalidade das moléculas de prolactina encontradas na circulação e possui a maior atividade biológica (Comim e Spritzer, 2004; Vilar e Naves, 2013).

O gene da PRL está localizado no cromossomo 6, apresenta 10 Kb de comprimento e é composto por 5 éxons e 5 íntrons. Integra a superfamília das citocinas, juntamente com os homólogos, hormônio do crescimento (GH) e hormônio lactogênico placentário (LP) (Goffin e cols., 2002).

A transcrição do gene da PRL é regulada por duas regiões promotoras independentes. A região mais proximal, localizada no éxon 1b, é responsável pela expressão da PRL hipofisária, já a região mais terminal, localizada no éxon 1a, é responsável pela expressão da PRL extra-hipofisária (Goffin e cols., 2002). Ambas regiões possuem diferentes elementos regulatórios, sendo a primeira controlada pelo fator de transcrição da pituitária 1 (Pit-1), pelo receptor de estrógeno, ou pelo fator nuclear kappa beta (NF-kβ). Os elementos regulatórios da segunda região ainda não foram bem definidos, entretanto, fala-se no papel da adenosina monofosfato cíclico (AMPc), da proteína cinase A, além da insulina, do fator de crescimento transformador beta (TGF-β) e da progesterona (Bernichtein e cols., 2010; Ignacak e cols., 2012).

Atualmente, sabe-se que a PRL é também produzida em outros locais que não a hipófise, denominados sítios extrapituitários (figura 1). A transcrição e atividade da PRL extrapituitária foi identificada em diversos órgãos e tecidos. Estes tecidos incluem: cérebro, placenta, líquido amniótico, decídua, útero, ovário, próstata, tecido mamário, tecido adiposo, células vasculares endoteliais e veia umbilical, linfócitos e células mieloides leucêmicas, folículos capilares e da pele e, mais recentemente, na cóclea (Freeman e cols., 2000; Goffin e cols., 2002; Bernichtein e cols., 2010; Marano e Ben-Jonathan, 2014).

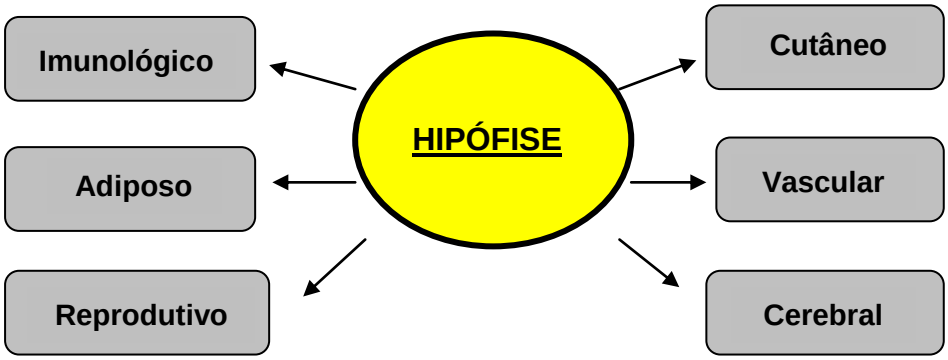


Figura 1. Principais tecidos extra-hipofisários produtores de PRL. (Adaptado de Marano e Ben-Jonathan, 2014).

Considerada um hormônio bastante versátil, a PRL possui múltiplas funções em diferentes espécies. O papel biológico da PRL como hormônio lactotrófico é bem conhecido, entretanto, este hormônio desempenha outras funções importantes relacionadas à reprodução, gestação, crescimento, desenvolvimento e comportamento, imunomodulação, transporte eletrolítico, carcinogênese e metabolismo (Ignacak e cols., 2012; Marano e Ben-Jonathan, 2014; Peuskens e cols., 2014).

A PRL possui papel no crescimento, diferenciação, secreção e involução da glândula mamária preparando-a para a lactação, juntamente com outros hormônios como o estrogênio, progesterona, hormônio lactogênico placentário, insulina e cortisol. Nos ovários, a PRL age na manutenção do corpo lúteo, já no útero, estimula o desenvolvimento e função das glândulas endometriais, facilitando a implantação do óvulo. No período pós-parto, a PRL estimula a síntese do leite (efeito lactogênico), mantém sua secreção (efeito galactopoiético) e a síntese dos principais constituintes do leite, como proteínas

(β-caseína e α-lactoalbumina), lactose e lipídios (Freeman e cols., 2000; Melmed e Kleinberg, 2010; Ignacak e cols., 2012).

Durante a lactação, a PRL age como um sensor fisiológico, responde às exigências de produção de leite, partilhando nutrientes em favor da glândula mamária (Ben-Jonathan e cols., 2006).

A PRL possui papel importante na regulação da resposta imune em estados fisiológicos e patológicos. Age como cofator para a estimulação dos linfócitos T, através de mitógeno ou anticorpo, e induz a transcrição das células T-helper 1, estimulando a participação destas em reações inflamatórias. Os efeitos da PRL na imunorregulação vão depender de seus níveis séricos, sendo considerados imunoestimulantes, níveis de PRL modestos e inibitórios níveis elevados, como ocorre na gravidez. Algumas doenças autoimunes cursam com hiperprolactinemia moderada, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, escleroderma e síndrome de Sjögren (Ignacak e cols., 2012).

Apesar de pouco compreendida a ação da PRL na osmorregulação, estudos com animais demonstraram que a PRL diminui a excreção renal de sódio (Na^+), potássio (K^+), estimula a atividade da Na^+-K^+ adenosina trifosfatase (ATPase) na medula renal e tem efeito inibidor na Na^+-K^+ ATPase nas células tubulares proximais, através de interação com o sistema dopaminérgico renal. Pode aumentar a excreção do íon de sódio e cloreto no suor e aumentar a absorção de água e sódio em todos os segmentos do intestino (Freeman e cols., 2000; Ignacak e cols., 2012).

Com ações metabólicas importantes, a PRL parece estar envolvida com ganho de peso, alterações da gordura corporal e metabolismo de carboidratos e lipídios. A PRL estimula a atividade da enzima lipase lipoproteica (LPL) nos

hepatócitos e tem ação direta no pâncreas, com aumento da secreção da insulina. Possui efeito na esteroidogênese adrenal, com aumento dos andrógenos, dehidroepiandrosterona, além de cortisol e secreção de aldosterona pelas células da córtex adrenal (Ignacak e cols., 2012).

1.1.2. Secreção e Regulação

A PRL é liberada de forma fisiológica após o exercício, refeições, principalmente as proteicas, estresse, sucção e estimulação mamilar, coito, procedimentos cirúrgicos, anestesia geral, infarto agudo do miocárdio, hipoglicemia induzida por insulina, crise convulsiva e outros tipos de estresses agudos (Ben-Jonathan e Hnasko, 2001; Peuskens e cols., 2014).

Possui uma taxa de secreção diária de aproximadamente 400 microgramas, sendo eliminada em sua maior parte pelo fígado e o restante pelo rim. Sua secreção ocorre de forma episódica, com uma média de 10 picos por dia. Há aumento considerável da PRL nos 60-90 minutos após o início do sono, principalmente durante a fase REM *(Rapid Eye Movement),* ocorrendo um pico de aproximadamente 30 ng/ml entre 4 e 6 horas da manhã. Já os níveis mais baixos da secreção da PRL ocorrem de 2 a 3 horas após o despertar ou entre 10 e 12 horas da manhã (Freeman e cols., 2000; Lengyel, 2007; Ignacak e cols., 2012; Vilar e Naves, 2013).

Na infância, a PRL é secretada similarmente em meninos e meninas, entretanto, após a puberdade, a PRL aumenta aproximadamente duas vezes nas mulheres em relação aos homens em resposta à ação estrogênica (Ben-Jonathan e Hnasko, 2001). Seus níveis encontram-se mais elevados nas

mulheres pré-menopáusicas, quando comparados as mulheres pós-menopáusicas e aos homens. Nos diferentes períodos da menstruação, a PRL pode variar sua secreção, estando em níveis mais elevados na segunda metade do ciclo menstrual (Peuskens e cols., 2014).

A regulação da secreção da PRL ocorre através de uma complexa interação entre peptídeos hormonais e neurotransmissores, que agem de forma a estimular ou inibir a secreção deste hormônio (Molitch, 2001). Os neurônios hipotalâmicos produzem e secretam fatores inibidores (PIFs) ou liberadores (PRFs) da PRL, conforme tabela 1.

Tabela 1. Principais fatores inibidores (PIFs) e liberadores (PRFs) da secreção de prolactina.

PIFs	PRFs
Dopamina	TRH
Somatostatina	Ocitocina
GABA	VIP
Calcitonina	Vasopressina
Acetilcolina	Galanina
TGF-β1	Angiotensina II
Endotelina	Fator de crescimento de fibroblastos
NPY	Fator de crescimento epidérmico
Colecistocinina	Interleucina 6
	Estrogênio
	GnRH
	Substância P
	Peptídeo semelhante à bombesina
	Peptídeo semelhante à neurotensina
	Grelina
	Opioides endógenos
	Peptídeo liberador de PRL
	PACAP
	PHM-27
	Serotonina
	Histamina

GABA: ácido gama-aminobutírico; TGF-β1: fator de crescimento tumoral beta 1; NPY: neuropeptídeo Y; TRH: hormônio liberador de tireotropina; VIP: peptídeo intestinal vasoativo; GnRH: hormônio liberador das gonadotrofinas; PACAP: polipeptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária; PHM-27: peptídeo histidina-metionina 27. (Adaptado de Freeman e cols., 2000; Rodrigues e Lengyer, 2009; Low, 2010; Melmed e Kleinberg, 2010; Rodrigues e cols., 2013).

Diferentemente dos outros hormônios hipofisários, nos quais o controle da secreção ocorre de forma estimulatória, o controle da PRL pelo hipotálamo é predominantemente inibitório, ocorrendo através da dopamina, o principal PIF envolvido na regulação da secreção da PRL (Molitch, 2001; Rodrigues e cols., 2013).

A dopamina é produzida pelas células tuberoinfundibulares (TIDA) e pelo sistema dopaminérgico túbero-hipofisários (THDA), localizados no núcleo arqueado da hipófise. Estes neurônios liberam dopamina no espaço perivascular da eminência medial que é transportada via sistema porta-hipofisário para a hipófise anterior, onde se liga aos receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2), presentes na membrana das células lactotróficas (Vilar e Naves, 2013; Peuskens e cols., 2014). Esta ligação inibe a enzima adenilatociclase e diminui os níveis intracelulares de AMPc, inibe a transcrição do gene da PRL e a proliferação de células lactotróficas, com consequente diminuição na secreção da PRL (Rodrigues e Lengyel, 2009; Low, 2010; Vilar e Naves, 2013).

A PRL regula sua própria secreção via retroalimentação negativa de alça curta diretamente nos lactotrofos, inibindo sua secreção através de receptores de membrana específicos ou de forma indireta. A PRL ativa seus receptores, com aumento da enzima tirosina hidroxilase e consequente aumento na síntese e liberação de dopamina (Freeman e cols., 2000; Ben-Jonathan e cols., 2002; Wand, 2003; Low, 2010; Vilar e Naves, 2013).

Fatores estimulatórios regulam a secreção de PRL de forma coadjuvante, podendo agir diretamente na hipófise, ou indiretamente, via bloqueio dopaminérgico. Entre os PRFs, os estrógenos são importantes estimuladores fisiológicos, levam ao aumento da secreção da PRL, a qual estimula os lactotrofos; elevam a sensibilidade ao TRH, pela diminuição do

número de receptores de dopamina e diminuição da expressão do gene do receptor de prolactina (Rodrigues e cols., 2013; Peuskens e cols., 2014). Outra via de estimulação de PRL pelo estrógeno inclui a ativação da via MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), juntamente com os receptores de estrógeno e de IGF-1 (*insulin growing factor 1*) (Arroba e cols., 2005).

1.1.3. Receptores de Prolactina

O receptor de PRL (R-PRL) apresenta um único domínio transmembrana e pertence à classe 1 da superfamília das citocinas. O gene que codifica o R-PRL está localizado no cromossomo 5 e contém pelo menos 10 éxons, sendo a regulação transcricional do gene do R-PRL realizada por três regiões promotoras tecido-específicas, presentes nas gônadas, fígado e outros tecidos gonadais e não gonadais (Freeman e cols., 2000).

Os níveis do R-PRL e suas isoformas variam, podendo cada célula apresentar de 200 a 30.000 receptores. Estão presentes em tecidos como: glândula mamária, gônadas, fígado, rim, glândula adrenal, cérebro, coração, pulmão, pituitária, útero, músculo esquelético, pele e tecido adiposo (Goffin e cols., 2002; Ignacak e cols., 2012).

Diversas isoformas do R-PRL foram descritas e resultam de diferentes clivagens proteolíticas: forma longa, intermediária, curta e a isoforma solúvel, conhecida como proteína ligadora do R-PRL. Cada isoforma contém um diferente domínio citoplasmático e diferenças funcionais (Ignacak e cols., 2012).

Para que ocorra a transdução do sinal, o R-PRL possui dois domínios de ativação, um domínio extracelular e outro citoplasmático ou intracelular. As moléculas de PRL contêm dois sítios de ligação, o sítio 1 (compostos pelas hélices 1 e 4) e o sítio 2 (compostos pelas hélices 1 e 3). Primeiramente, a molécula de PRL do sítio de ligação 1 interage com a molécula do R-PRL, após a formação do complexo hormônio-receptor ocorre a ligação no sítio 2, na mesma molécula de PRL com um segundo R-PRL. Assim, a ativação do R-PRL será iniciada quando o complexo trimérico (PRL + 2 R-PRL) for formado (Freeman e cols., 2000).

No domínio intracelular ocorre a transdução de sinal e este domínio possui duas regiões, *Box-1* e *Box-2*. A proteína janus cinase 2 (JAK2) é fosforilada e induz a fosforilação do R-PRL e da proteína transdutora de sinal e ativadora da transcrição (STAT), esta é a principal via de transdução de sinal, conhecida como JAK/STAT (Goffin e Kelly, 1996; Bole-Feysot e cols., 1998; Ben-Jonathan e cols., 2002, Ignacak e cols., 2012). Ver figura 2.

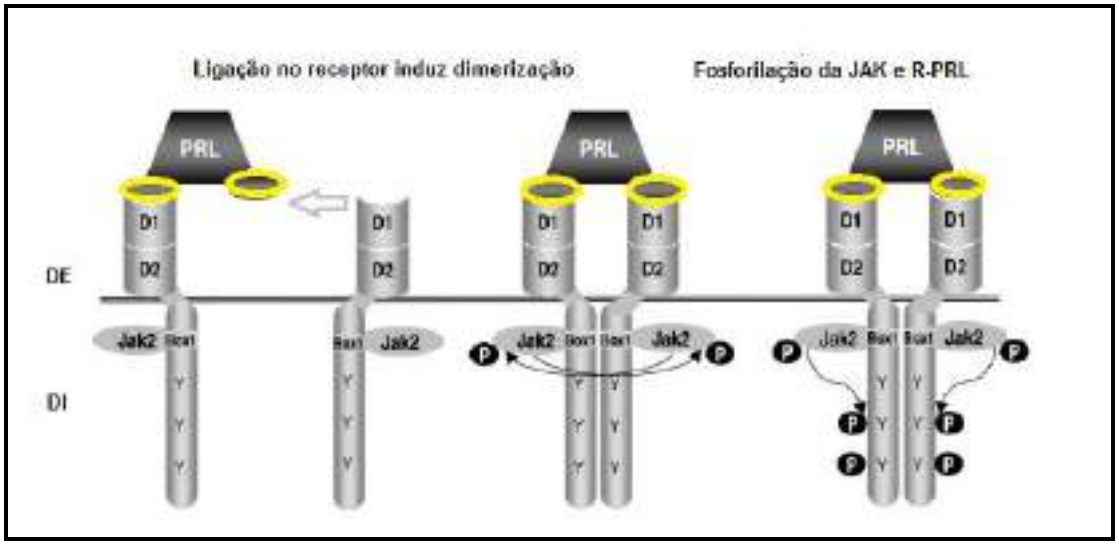


Figura 2. Esquema da ativação do R-PRL.

DE: domínio extracelular; DI: domínio intracelular; P: fosforilação; D1: domínio 1; D2: domínio 2; PRL: prolactina; Jak2: proteína janus cinase 2; R-PRL: receptor de prolactina. (Adaptado de Freeman e cols., 2000).

1.1.4. Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia (HPRL) é definida como níveis de PRL acima dos limites normais estabelecidos, usualmente níveis maiores que 20 ng/mL para homens e maiores que 25 ng/mL para mulheres. Para a coleta dos níveis de PRL, devem ser seguidas algumas recomendações como realizar a coleta pela manhã, após uma noite de jejum e evitar estresse na hora da punção venosa. Valores elevados devem ser confirmados com nova medida (Colao, 2009).

A HPRL é considerada uma das desordens endócrinas mais comuns do eixo hipotálamo-hipofisário, sendo mais prevalente em mulheres. A prevalência é de 0,4% nos adultos saudáveis e a incidência é de 23,9 por 100.000 pessoas-ano em mulheres com idade entre 25 e 34 anos (Vilar e cols., 2008; Melmed e cols., 2011).

Nas mulheres com amenorreia secundária ou oligomenorreia, a HPRL é encontrada em 15-20%, nas que apresentam galactorreia ou infertilidade a prevalência sobe para 30% e quando as mulheres apresentam amenorreia e galactorreia, a prevalência de HPRL chega a 75% (Ciccarelli e cols., 2005). A hipersecreção da PRL pode ocorrer através de diferentes estímulos fisiológicos e patológicos, conforme demonstra a tabela 2, ou farmacológicos.

Tabela 2. Causas de hiperprolactinemia.

Fisiológicas	Patológicas
coito	**Lesão da haste hipotâtamo-hipofisária**
exercício	granuloma
lactação	infiltrações
gravidez	irradiação
sono	cisto de Rathke
estresse	trauma: secção da haste hipofisária, cirurgia suprasselar
	tumores: craniofaringioma, germinoma, metástases hipotalâmicas, meningeoma, extensão suprasselar de massa hipofisária
	Hipofisárias
	macroadenoma
	prolactinoma
	adenoma pluri-hormonal
	acromegalia
	hipofisite linfocítica
	massa parasselar
	cirurgia
	trauma
	macroprolactinemia
	idiopática
	Distúrbios sistêmicos e neurogênicos
	tórax: trauma neurogênico da parede torácica, cirurgia, herpes zoster
	insuficiência renal crônica
	cirrose
	radiação craniana
	convulsões epiléticas
	síndrome dos ovários policísticos
	pseudociese
	Produção ectópica de PRL
	gonadoblastoma, teratoma, carcinoma broncogênico, hipernefroma

(Adaptado de Melmed e Kleinberg, 2010; Vilar e cols., 2013).

No Brasil, Vilar e cols. (2008) realizaram estudo multicêntrico com 1234 pacientes, os quais foram classificados segundo a etiologia da HPRL. As três causas mais prevalentes de HPRL foram prolactinomas (56,2%), HPRL farmacológica em sua maior parte por antidepressivos e neurolépticos (14,6%) e macroprolactinemia (9,6%) (Vilar e cols., 2008).

1.1.4.1. Causas Fisiológicas

Os níveis de PRL aumentam em situações fisiológicas como a gestação e lactação, chegando a aproximadamente 200 ng/mL e 300 ng/mL respectivamente. A PRL também se eleva moderadamente após o coito, estimulação mamilar, refeições, sono, estresse e exercício físico (Casanueva e cols., 2006, Melmed e cols., 2011; Rabinovich e cols., 2013).

1.1.4.2. Causas Patológicas

A principal causa de HPRL patológica são os prolactinomas, tumores secretores de PRL, que representam 40 a 60% dos adenomas hipofisários funcionantes (Rodrigues e cols., 2013; Vilar e cols., 2013).

Além dos prolactinomas, outros processos hipotálamo-hipofisários, como craniofaringiomas, massas selares e parasselares, infiltração granulomatosa do hipotálamo, outros adenomas pituitários e traumatismo craniano podem levar à HPRL. Esta elevação pode ocorrer por dano nos neurônios dopaminérgicos ou compressão da haste hipofisária, impedindo a chegada da dopamina à hipófise, ou por hipersecreção hormonal, como ocorre nos adenomas secretores de GH e PRL (Casanueva e cols., 2006).

Nos casos de insuficiência renal, há elevação moderada, devido à diminuição na depuração da PRL, além de alteração na regulação da secreção. O mesmo ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes com insuficiência hepática. Pacientes com hipotireoidismo primário de longa data e descompensados, podem cursar com HPRL moderada em cerca de 40% dos

casos, devido a aumento na síntese ou sensibilidade ao TRH. Este quadro é revertido com a normalização da função tireoidiana com reposição do hormônio tireoideo. Elevações de PRL podem ser encontradas em aproximadamente 30% das pacientes com síndrome dos ovários policísticos (Casanueva e cols., 2006; Rabinovich e cols., 2013).

Outras causas do aumento da secreção da PRL são ativação reflexa, das vias aferentes que seguem pelo cordão medular nas lesões irritativas da parede torácica, como herpes zoster, toracotomia, queimaduras e mastectomias. Tumores extra-hipofisários secretores de PRL, são formas raras de HPRL, entretanto, podem ocorrer em associação com gonadoblastoma, teratoma ovariano, carcinoma broncogênico e hipernefroma (Vilar e cols., 2003).

Em pacientes, nos quais nenhuma causa de HPRL é encontrada após investigação, dá-se o diagnóstico de HPRL idiopática. Esta forma corresponde a 10-20% das hiperprolactinemias e geralmente se apresenta com valores de PRL menores que 100 ng/mL. Muitos destes casos são microadenomas, com diâmetro reduzido e não visualizados na imagem (Verhelst e Abs, 2003; Vilar e cols., 2003; Melmed e Kleinberg, 2010).

Correspondendo a cerca de 10-25% dos casos de HPRL, o excesso de PRL polimérica de alto peso molecular (*big big prolactin*) é conhecida como macroprolactinemia. Pacientes com esta condição geralmente possuem níveis de PRL menores que 100 ng/mL e não apresentam sintomas clínicos da HPRL. Ela pode ser distinguida da hiperprolactinemia de outras causas através do exame de filtração em gel ou precipitação em polietilenoglicol (Vilar e cols., 2003; Melmed e cols., 2011).

1.1.4.3. Causas Farmacológicas

A causa mais frequente de HPRL não fisiológica é relacionada ao uso de medicações (tabela 3). Estes efeitos ocorrem através de bloqueio nos receptores D_2 ou via inibição da dopamina hipotalâmica. Os níveis de PRL nestas situações costumam ser menores que 100 ng/dL, podendo exceder 200 ng/dL (Melmed e cols., 2011).

Os antipsicóticos são as drogas mais comumente causadoras de HPRL, cada droga possuindo uma capacidade diferente de elevar a PRL. Os níveis aumentam dentro de minutos ou horas, dependendo da via de administração, já seu declínio ocorre em 48-96 horas após a descontinuação da medicação (Molitch, 2005).

Os antipsicóticos de primeira geração: fenotiazidas, tioxantenos e butirofenonas, levam à HPRL em 33-78% dos casos e os antipsicóticos de segunda geração: amisulpirida, risperidona e paliperidona levam à HPRL em aproximadamente 100% dos casos. Entretanto, medicações como clozapina, olanzapina, ziprasidona e aripiprazol possuem menor potencial de aumento deste hormônio, em até 40% dos casos. Estas diferenças variam entre indivíduos e de acordo com a dosagem administrada (Molitch, 2005). A tendência de elevação da PRL por estas drogas, além da antagonização dos receptores D_2, também pode estar relacionada ao grau de penetração destas na barreira hematoencefálica (Peuskens e cols., 2014). Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina e paroxetina) geralmente causam HPRL leve (Cowen e Sargent, 1997).

Os opioides estimulam a secreção de PRL via receptor β opioide hipotalâmico e inibição da secreção de dopamina. Anti-hipertensivos, como

metildopa e reserpina, causam moderada HPRL, por inibirem a síntese e o armazenamento de dopamina (Lee, 1976), já o verapamil pode causar hiperolactinemia em 8,5% dos casos, agindo no bloqueio da dopamina do hipotálamo (Molitch, 2005).

Tabela 3. Fármacos que causam hiperprolactinemia.

Classes de medicamentos	
Anestésicos	**Opioides e cocaína**
	Morfina
Anticonvulsivantes	Apomorfina
Fenitoína	Heroína
	Metadona
Antipsicóticos de primeira geração	
Fenotiazidas +++	**Anti-hipertensivos**
Tioxantenos+++	Metildopa
Butirofenonas (haloperidol)+++	Verapamil
	Raserpina
Antipsicóticos de segunda geração	Labetalol
Paliperidona+++	
Risperidona+++	**Procinéticos**
Quetiapina	Metoclopramida
Olanzapina	Domperidona
Bensamidas(amisulpirida)	
	Antagonista do receptor H_2
Antidepressivos tricíclicos	Ranitidina
Amitriptilina	Cimetidina
Desipramina	
Clomipramina+++	**Terapia estrogênica**
Amoxapina	Contraceptivos orais
Antidepressivos tetracíclicos	
Inibidores da monoamina oxidase (MAO)	**Inibidores de proteases**
Pargilina+++	
Clorgilina+++	
	Benzodiazepínicos
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Alprazolan
Paroxetina	
Citalopram	
Fluvoxamina	

+++ Elevação da PRL em mais de 50% dos pacientes. (Adaptado de Molitch, 2005; Melmed e Kleinberg, 2010 e Peuskens e cols., 2014).

1.1.4.4. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da HPRL são basicamente relacionadas à diminuição da atividade gonadal. O excesso de PRL inibe a secreção pulsátil de GnRH pelo hipotálamo, inibindo a secreção do hormônio luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), com consequente hipogonadismo em ambos os sexos (Vaisman e cols., 2009).

Compondo a sintomatologia clássica da HPRL, 90% das mulheres pré-menopáusicas apresentam oligo ou amenorreia e mais de 80% apresentam galactorreia. Diminuição da libido, infertilidade, fase lútea curta, ciclos anovulatórios, dispareunia, acne e/ou hirsutismo, ganho de peso e diminuição da densidade mineral óssea em torno de 25%, estão entre os sintomas encontrados nas mulheres hiperprolactinêmicas, em decorrência do hipoestrogenismo (Lengyel, 2007; Vaisman e cols., 2009).

Nos homens, o hipogonadismo associado à HPRL leva à disfunção erétil, diminuição da libido, oligoespermia, ganho de peso, infertilidade e, em menor frequência ginecomastia e galactorreia. O hipogonadismo crônico está associado à diminuição da densidade mineral óssea e osteoporose (Rodrigues e cols., 2013; Vilar e Naves, 2013).

1.2. Prolactinoma

1.2.1. Epidemiologia e Classificação

Prolactinomas são adenomas hipofisários que expressam e secretam prolactina. O surgimento do prolactinoma é resultado da expansão monoclonal de uma linhagem de células lactotróficas, provavelmente devido a mutações somáticas (Iglesias e Díez, 2013), ou devido a fatores de ativação endógenos ou exógenos que promovem extensivo crescimento tumoral, destes, os hormônios sexuais, mais especificamente os estrógenos, são importantes reguladores da secreção de PRL e gonadotrofinas (Babichev e cols., 2001).

Os prolactinomas representam mais de 45% dos adenomas secretores hipofisários, com uma prevalência estimada em 60-100 casos por milhão e incidência estimada em 6-10 casos por milhão de habitantes (Ciccarelli e cols., 2005). Ocorrem mais frequentemente em mulheres, em mais de 70% dos casos. Entre as mulheres, são mais comuns entre a terceira e quarta década de vida, mas após os 50 anos de idade, a proporção entre os sexos se equivale (Ciccarelli e cols., 2005; Glezer e Bronstein, 2014).

A classificação dos prolactinomas se dá pelo tamanho do tumor, sendo microprolactinoma (<10mm) ou macroprolactinoma (≥10mm). Nas mulheres, predominam os microprolactinomas e nos homens os macroprolactinomas (Casanueva e cols., 2006; Rabinovich e cols., 2013).

Micro e macroprolactinomas possuem comportamentos biológicos distintos, de acordo com a idade e sexo dos indivíduos. Diferentemente do que se pensava anteriormente, que havia um atraso no diagnóstico de

prolactinomas nos homens, atualmente sugere-se que esta diferença ocorra em função da maior atividade mitótica e aumento da capacidade de proliferação e invasão (Iglesias e Díez, 2013). Mais de 90% dos prolactinomas são microadenomas intrasselares e raramente aumentam de tamanho. Entretanto, quando grandes, estes podem apresentar-se de forma agressiva, invasiva e comprimir estruturas vizinhas (Vilar e cols., 2010).

1.2.2. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas dos prolactinomas dependem da idade, sexo e tamanho do tumor, podendo ser decorrentes da HPRL e/ou dos efeitos de massa tumoral (Auriemma e cols., 2013).

Nos homens, a principal queixa ao diagnóstico é decorrente dos efeitos de massa (alteração de campo visual por compressão do nervo óptico; cefaleia, comprometimento dos nervos cranianos, rinoliquorreia, convulsão e hidrocefalia) e sintomas de hipogonadismo (disfunção erétil e diminuição de libido). Nas mulheres, os primeiros sinais clínicos são relacionados com disfunções hormonais (amenorreia e galactorreia), mais do que com efeitos de massa tumoral (Colao, 2009; Iglesias e Díez, 2013; Rodrigues e cols., 2013).

1.2.3. Diagnóstico

Para o diagnóstico do prolactinoma, deve-se verificar manifestações clínicas e após a identificação destas, solicitar dosagem da PRL. Frente à

HPRL, outras causas devem ser excluídas: gravidez, uso de medicações que elevam a PRL, hipotireoidismo primário, insuficiências renal e hepática. Juntamente com os níveis de PRL, o exame de imagem, ressonância nuclear magnética de crânio com ênfase na região selar, deve ser realizado e assim, completar o diagnóstico (Colao, 2009; Auriemma e cols., 2013).

Os níveis séricos de PRL auxiliam no diagnóstico do prolactinoma e relacionam-se com o tamanho do tumor: microprolactinomas podem apresentar valores entre 50 a 300 ng/mL e macroprolactinomas valores de 200 a 5000 ng/mL. Usualmente, níveis acima de 250 ng/mL são relacionados com macroprolactinomas, entretanto, algumas drogas podem elevar a PRL a estes níveis (Vaisman e cols., 2009; Auriemma e cols., 2013; Iglesias e Díez, 2013).

Em alguns casos de macroprolactinomas volumosos, com sintomas clínicos importantes e com níveis de PRL abaixo de 200 ng/mL ou até abaixo de 100 ng/mL, deve-se repetir os ensaios com uma diluição da PRL a 1:100, de modo a se obter então o valor real da PRL, descartando-se o efeito gancho (Vilar e cols., 2003; Lengyel, 2007).

Os prolactinomas também podem ocorrer em situações especiais, como na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1) e nos adenomas familiares isolados (FIPA). Nestas situações, são mais prevalentes os macroprolactinomas. Os prolactinomas gigantes são macroprolactinomas com diâmetro ≥4cm, são raros, ocorrem em maior frequência (85%) nos homens e apresentam níveis de PRL bastante altos, geralmente acima de 1000 ng/dL (Ciccarelli e cols., 2005; Iglesias e Díez, 2013).

1.2.4. Tratamento

O tratamento do prolactinoma visa o controle da HPRL e do volume tumoral, podendo ser medicamentoso, cirúrgico, radioterápico ou combinado (Casanueva e cols., 2006; Colao, 2009; Melmed e cols., 2011; Rabinovich e cols., 2013).

O tratamento inicial é o medicamentoso, com drogas agonistas da dopamina: bromocriptina (BRC) ou cabergolina (CAB). Estas drogas atuam inibindo a secreção de dopamina, com consequente redução dos níveis de PRL, restauração da função gonadal e redução do tamanho tumoral na maioria dos pacientes (Casanueva e cols., 2006; Auriemma e cols., 2013; Iglesias e Díez, 2013).

A BRC foi a primeira medicação utilizada para o tratamento dos prolactinomas há quase três décadas. Esta droga é agonista do receptor D_2 e antagonista do receptor D_1, possui uma meia-vida curta, devendo ser administrada diariamente (Colao, 2009; Auriemma e cols., 2013). A BRC reestabelece a função gonadal, normaliza os níveis de PRL e leva à redução tumoral em aproximadamente 80-90% dos microprolactinomas e 70% dos macroprolatinomas (Melmed e cols., 2011; Rabinovich e cols., 2013).

A CAB é um agonista seletivo do receptor D_2, a droga mais largamente utilizada no tratamento dos prolactinomas, possuindo maior eficácia e tolerabilidade que a BRC (Molitch, 2001; Colao, 2009). A CAB reestabelece a função gonadal, normaliza os níveis de PRL e leva à redução tumoral em 95% dos microprolactinomas e 80% dos macroprolatinomas (Casanueva e cols., 2006; Auriemma e cols., 2013). É mais utilizada devido a sua eficácia, melhor tolerância, adesão e conveniência de uso, uma vez que a meia-vida da CAB é

mais longa, não necessitando a administração diária e sim semanal. A CAB possui receptores D_2 específicos e maior afinidade com os sítios de ligação destes receptores (Molitch, 2001; Melmed e cols., 2011; Auriemma e cols., 2013).

Os efeitos adversos dos agonistas dopaminérgicos (AD) podem envolver o sistema gastrointestinal, neurológico e cardiovascular. Estes sintomas podem ser minimizados com a introdução de baixa dosagem e aumento gradual, sendo ingerido com alimentos e à hora de dormir (Colao, 2009).

Em relação aos efeitos gastrointestinais, náuseas e vômitos são os mais apresentados, aproximadamente 30% e 20% respectivamente, além de constipação, refluxo e dispepsia. Efeitos neurológicos incluem cefaleia, tonturas, sonolência, discinesias e confusão e os cardiovasculares incluem hipotensão postural, síncope e vasoespasmo digital. Outros efeitos adversos são fístula de líquido cefalorraquidiano, boca seca, câimbras musculares, psicose e mania (Colao, 2009; Rabinovich e cols., 2013).

A segurança do tratamento com AD foi questionada a partir de estudos populacionais realizados com indivíduos portadores de doença de Parkinson, nos quais foi demonstrado aumento no risco de regurgitação da válvula cardíaca após o tratamento com CAB e pergolida (AD não mais utilizado para o tratamento de HPRL). Estes efeitos não estão totalmente esclarecidos, uma vez que as doses utilizadas para o tratamento da doença de Parkinson são maiores que as doses comumente utilizadas nos prolactinomas (Colao, 2009).

A descontinuação do uso das drogas em prolactinomas pode ser iniciada após no mínimo 2 anos de uso, com dose estável, normoprolactinemia, redução do tamanho tumoral em mais de 50% comparado ao inicial ou ausência de tumor remanescente na ressonância magnética, assim como em

mulheres na menopausa com microprolactinomas. Se recomenda a dosagem dos níveis de PRL após 3 meses de suspensão da droga, a cada 3 meses durante o primeiro ano e após, anualmente, por um período de 5 anos (Rabinovich e cols., 2013).

O tratamento cirúrgico é considerado um tratamento secundário após o medicamentoso e possui as seguintes indicações: pacientes com distúrbios visuais recentes associados a sintomas neurológicos e apoplexia; falha no tratamento medicamentoso (inadequada redução da PRL, mesmo com altas doses de AD ou aumento do tumor, mesmo com diminuição dos níveis de PRL) (Casanueva e cols., 2006; Melmed e cols., 2011).

A técnica cirúrgica escolhida é definida de acordo com o tamanho e acesso ao tumor. A via transesfenoidal é a via padrão para a maioria dos microprolactinomas, já a craniotomia é realizada nos tumores grandes inacessíveis pela via transesfenoidal. A remissão da doença, após o tratamento cirúrgico varia de 75-90% para os microprolactinomas e 18-90% para os macroprolactinomas. O sucesso depende das características do tumor, se grande ou invasivo, com níveis iniciais de PRL acima de 200 ug/ml, uso prévio de AD, técnica cirúrgica empregada e, principalmente, da experiência do neurocirurgião (Colao, 2009; Rabonivich e cols., 2013; Glezer e Bronstein, 2014). Efeitos colaterais da cirurgia, apesar de menos frequentes nas mãos de cirurgiões experientes, incluem hipopituitarismo, diabete insípido, vazamento de líquido cerebroespinhal e infecção local (Melmed e cols., 2011).

A radioterapia é indicada para tratamento de pacientes com prolactinomas resistentes aos AD, não responsivos à cirurgia e em tumores malignos. Entre os efeitos colaterais da irradiação estão lesão do nervo óptico, hipopituarismo, acidente cerebrovascular, disfunções neurológicas, distúrbios

neuropsíquicos e tumores secundários, os quais podem apresentar-se após 10 a 20 anos do tratamento (Colao, 2009; Glezer e Bronstein, 2014).

1.3. Obesidade

1.3.1. Conceito e Etiologia

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, que ocorre por desequilíbrio na ingestão, produção e gasto de energia (Seagle e cols., 2009; Bastien e cols., 2014). O excesso de peso é usualmente classificado pelo índice de massa corporal (IMC), calculado pela fórmula de Quételet: (peso(kg)/altura(m)^2=kg/m^2), sendo classificados com sobrepeso indivíduos com IMC entre 25-29,9kg/m^2 e obesidade indivíduos com IMC maior ou igual a 30kg/m^2, sendo obesidade grau I, IMC entre 30-34,9kg/m^2, obesidade grau II, IMC entre 35-39,9kg/m^2 e obesidade grau III, IMC acima de 40kg/m^2 (OMS, 1995; OMS, 2000).

Considerada uma doença complexa e multifatorial, a gênese da obesidade resulta da interação de fatores fisiológicos, genéticos e ambientais (ABESO, 2009). Com a transição nutricional e avanços em muitas áreas como agricultura, economia e tecnologia, atingiu-se um ponto em que a energia fornecida pelos alimentos excede, muito frequentemente, o gasto de energia gerado pela prática de atividade física e pelas atividades de vida diária (Seagle e cols., 2009). Em relação ao aumento da densidade energética, se destacam o aumento do consumo de alimentos com alto teor de lipídeos e açúcares,

provenientes de bebidas açucaradas, alimentos industrializados e processados (Skolnik e Rayan, 2014). Atualmente também vem sendo estudado o papel da microbiota intestinal na etiopatogenia da obesidade e de doenças crônicas (Moraes e cols., 2014).

A obesidade também pode ter outras causas, como o ganho de peso de origem neuroendócrina (síndrome hipotalâmica, síndrome de ovários policísticos, pseudo-hipoparatireoidismo, deficiência de GH, insulinoma e hiperinsulinismo) ou a obesidade de causa genética (Roschel e cols., 2006).

Considerada uma doença crônica, caracterizada por um quadro de inflamação de baixo grau, a obesidade está associada com altas taxas de comorbidades, como resistência insulínica, diabetes *mellitus* (DM), hipertensão (HAS), dislipidemia, doenças cardiovasculares (DCV), acidente vascular cerebral (AVC), doenças da vesícula biliar, osteoartrite, apneia obstrutiva do sono e hipoventilação, doença hepática gordurosa não alcoólica, cânceres (endométrio, mama e cólon), estado inflamatório e pró-trombótico (Jensen e cols., 2013; Bastien e cols., 2014; Oliveros e cols., 2014).

A obesidade é considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e também está associada com aumento na taxa de mortalidade de acordo com o grau de obesidade. Em recente meta-análise envolvendo 2,8 milhões de pessoas, quando analisados os graus I, II e III de obesidade, estes foram associados com o aumento de mortalidade (*Hazard Ratio* (HR)=1,18, Intervalo de confiança (IC) 95%, 1,12-1,25). Quando analisados os graus de obesidade separadamente, somente os graus II e III mantiveram a associação com altas taxas de mortalidade (HR=1,29, IC95%,1,18-1,41) (Flegal e cols., 2013).

1.3.2. Epidemiologia

Desde 1980, a prevalência de obesidade mundial quase dobrou, chegando a proporções epidêmicas alarmantes, crescendo nos países de baixa e média renda, principalmente nas áreas urbanas. Dados estatísticos da Organização Mundial de Saúde do ano de 2014 apontaram que 39% dos adultos estavam com excesso de peso (39% dos homens e 40% das mulheres) e destes 13% estavam obesos (11% dos homens e 15% das mulheres), somando 2 bilhões de adultos nestas condições (OMS, 2014). As figuras 3 e 4 ilustram a prevalência da obesidade mundial, por sexo, no último ano.

Nos EUA, a prevalência de obesidade aumentou 8% entre os anos de 1976-1980, e 8% entre 1988 e 1994, mantendo-se estável tanto para homens, quanto para mulheres, nos anos de 2003-2008 e 2009-2010. Resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2011-2012, demonstraram que aproximadamente 34% dos adultos americanos com mais de 20 anos estavam com sobrepeso, 35% obesos e 6% extremamente obesos (NHANES, 2014).

A obesidade nos EUA representa um grande desafio de saúde pública, contabilizando aumento de 46% nos custos com hospitalização, 27% com consultas ambulatoriais e visitas médicas domiciliares e 80% com prescrição de medicamentos (Slawson e cols., 2013). Dados de 2008 totalizaram custos de cerca de 147 bilhões de dólares (Jensen e cols., 2014).

A prevalência da obesidade é quatro vezes maior nos países com alta renda, comparados aos países de baixa renda. Mais da metade da população mundial (65%) vive em países onde sobrepeso e obesidade causam mais mortes que a desnutrição. Aproximadamente 3,4 milhões de adultos morrem a

cada ano por terem excesso de peso (OMS, 2014). Nos EUA, uma em cada dez mortes por causas modificáveis, são atribuídas ao excesso de peso (Slawson e cols, 2013). A obesidade está associada como causa de DM em 44%, de doenças isquêmicas cardiovasculares em 23% e de cânceres em 7 - 41% dos casos (OMS, 2014).

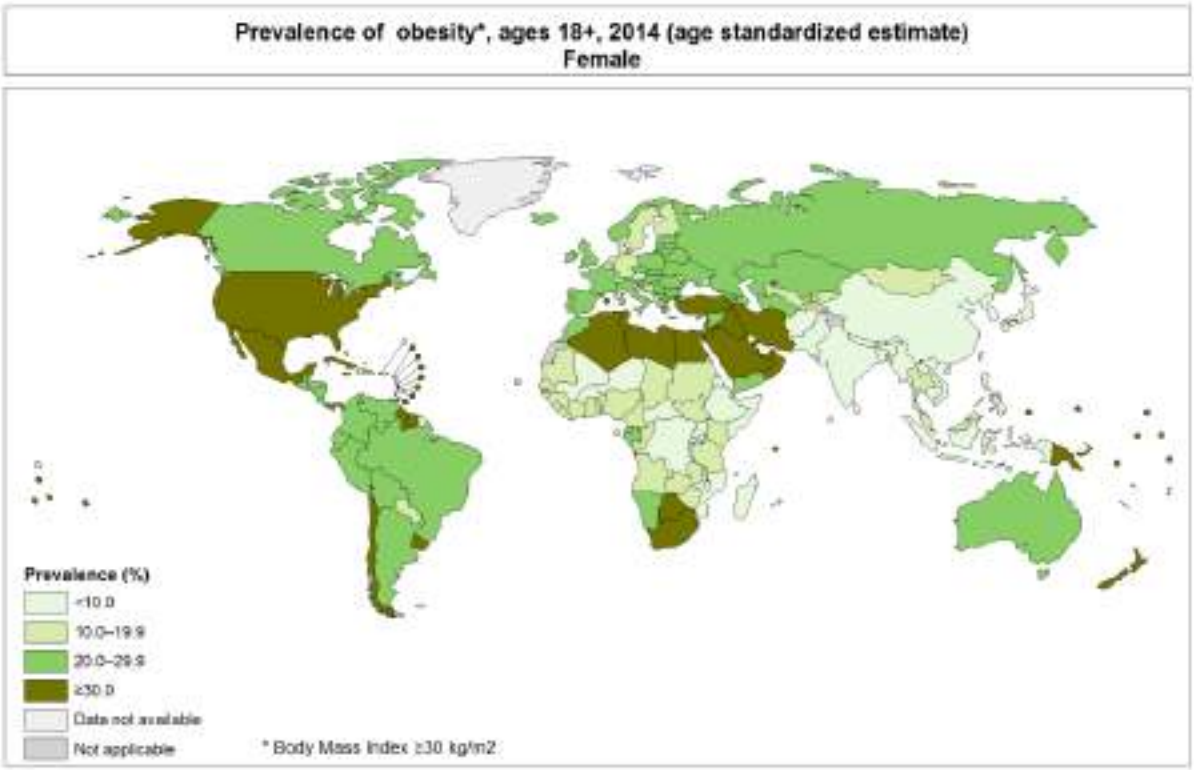


Figura 3. Prevalência de obesidade mundial, no sexo feminino, em 2014**.** (Fonte: OMS, 2014).

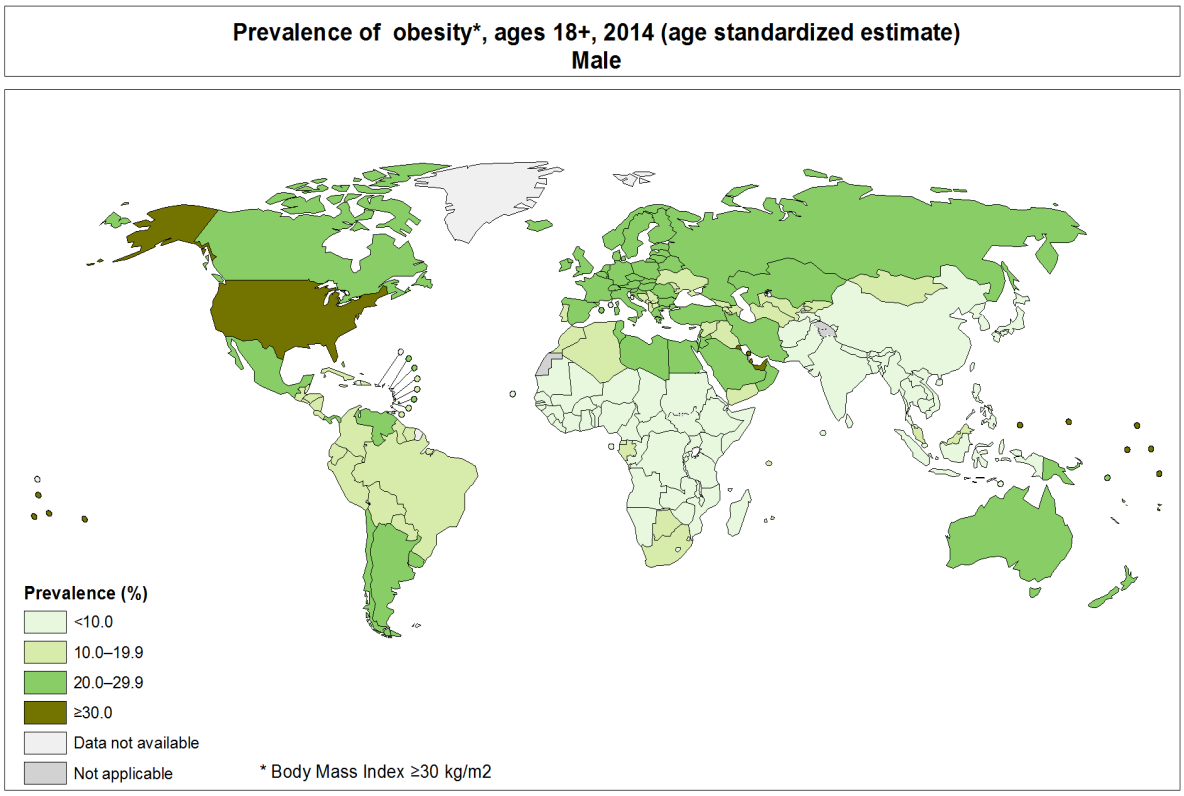


Figura 4. Prevalência de obesidade mundial, no sexo masculino, em 2014. (Fonte: OMS, 2014).

No Brasil, a evolução temporal obtida através de comparações entre as pesquisas realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no período de 1974 a 2009, com o Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) em 1974-1975, a Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN) em 1989, a Pesquisa sobre Orçamentos Familiares (POF) em 2002-2003 e a POF em 2008-2009 mostram grande tendência de aumento de peso na população brasileira (IBGE, 2010), conforme demonstra a figura 5.

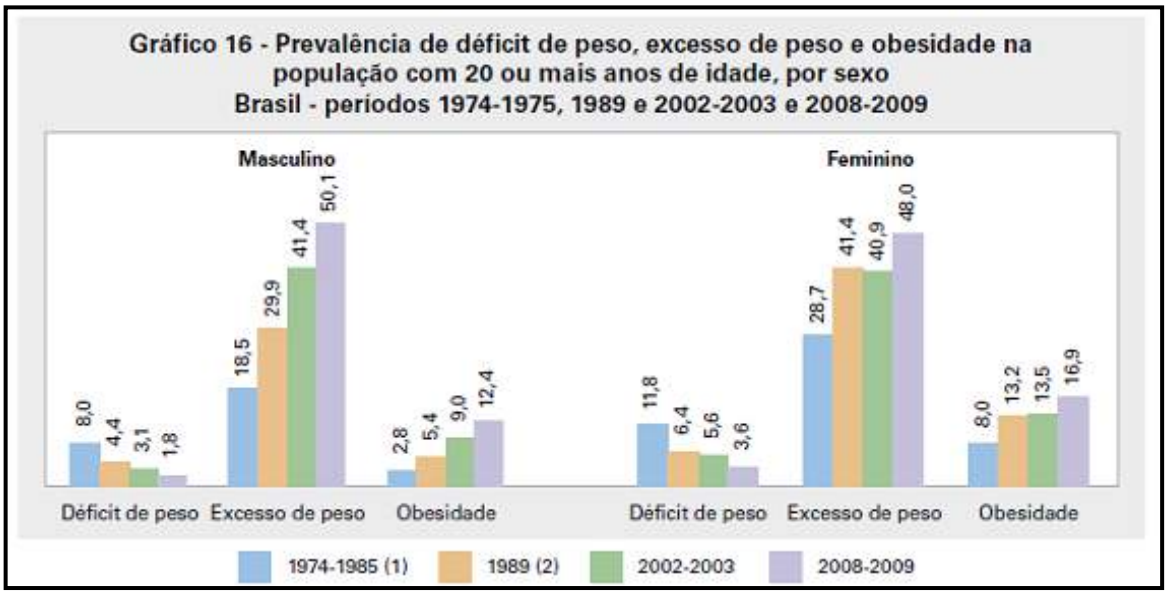


Figura 5. Panorama do excesso de peso e obesidade na população brasileira com 20 anos ou mais, conforme o sexo nos anos de 1974-1975,1989 e 2002-2003 e 2008-2009. (Fonte: IBGE, 2010).

Dados da última POF (2008-2009) demonstram que 49% da população brasileira apresenta excesso de peso, com prevalência maior entre os homens (50,1%) quando comparados às mulheres (48%). A obesidade apresenta prevalência de 14,8%, sendo mais prevalente no sexo feminino (16,9%) do que no sexo masculino (12,5%). Dentre as regiões brasileiras, a região sul apresenta a maior prevalência, com 56,8% da população com excesso de peso e 15,9% com obesidade (IBGE, 2010).

Os dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), pesquisa anual realizada nas 26 capitais brasileiras e Distrito Federal no ano de 2013, apontaram metade da população brasileira (50,8%) com excesso de peso, com maior prevalência no

sexo masculino (54,7%) do que no feminino (47,4%). Quanto à obesidade, 17,5% são obesos, sem diferença entre os sexos. Dados do VIGITEL demonstraram aumento significativo no excesso de peso de 2006-2013 em ambos os sexos. Tanto o excesso de peso, quanto a obesidade são mais prevalentes nos indivíduos com menor escolaridade, 0 a 8 anos de estudo. A capital brasileira com maior prevalência de excesso de peso e obesidade é Cuiabá. Mesmo com uma tendência de crescimento contínuo de excesso de peso e obesidade desde 2006, primeira edição do inquérito, estes percentuais estabilizaram no período de 2012-2013 (VIGITEL, 2014).

1.3.3. Tecido adiposo

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino e coordena interações com órgãos e tecidos vitais como o cérebro, fígado, músculos, coração e vasos sanguíneos (Bastien e cols., 2014). Atualmente, sabe-se que mais do que a quantidade de gordura total, a forma de distribuição da gordura corporal, especialmente a acumulada nas regiões centrais (gordura visceral, omental ou intra-abdominal), é mais nociva e constitui um forte indicador de risco para doenças associadas à obesidade. Indivíduos que apresentam distribuição de gordura periférica, caracterizada pelo aumento da circunferência do quadril e coxas, possuem um perfil metabólico melhor, quando comparados àqueles com acúmulo de gordura na região abdominal (Wajchenberg e cols., 2009; Castro e cols., 2014).

Há três tipos de tecido adiposo em nosso organismo, o tecido adiposo branco (TAB), o tecido adiposo marrom (TAM) e o tecido adiposo bege. O TAB

estoca triglicerídeos em mais de 90% do volume de sua célula e em uma única e grande gota lipídica, exercendo funcões endócrinas, autócrinas e parácrinas, secretando diversas substâncias e citocinas inflamatórias. É classificado em tecido adiposo subcutâneo (superficial e profundo) e tecido adiposo interno (intratorácico e visceral intra e extraperitoneal). O TAM é fundamental para dissipar energia através da regulação da termogênese em resposta à ingestão de alimentos, ao frio, à ativação simpática e a hormônios como a irisina. Este tecido estoca triglicerídeos em várias e pequenas gotas de lipídeos e é encontrado ao longo dos vasos (aorta, carótidas, artérias coronárias), regiões cervical, supraclavicular, axilar, fossa inguinal, parede abdominal e músculos (Queiroz e cols., 2009; Castro e cols., 2014).

Após estimulação termogênica, como exposição prolongada ao frio, beta-adrenérgicos e catecolaminas, o adipócito branco sofre um processo de escurecimento, fazendo com que o adipócito marrom apareça em sítios anatômicos característicos do TAB. O escurecimento do adipócito branco é considerado um terceiro tipo de célula de gordura, o adipócito bege. Embora seja mais semelhante ao TAM, o adipócito bege possui precursor adipogênico do Myf5-negativo (*myogenic factor 5 negative*), característica semelhante ao TAB (Giralt e Villarroya, 2013). A figura 6 ilustra os três tipos de adipócitos discutidos acima.

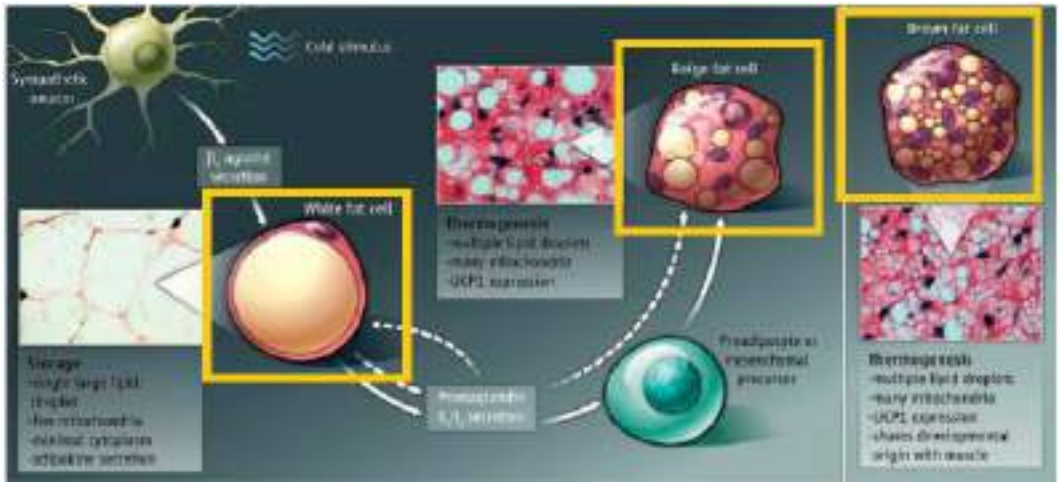


Figura 6. Esquema ilustrando as características dos três tipos de adipócitos. (Adaptado de Spiegelman, 2013).

O tecido adiposo possui expansibilidade e capacidade de estocar lipídeos, por um aumento no tamanho do adipócito (hipertrofia) e/ou pela diferenciação ou adipogênese do adipócito pré-existente (hiperplasia) (Castro e cols., 2014). O tecido adiposo visceral possui baixa taxa de proliferação e capacidade de diferenciação, o crescimento se dá principalmente por hipertrofia, tornando as funções do adipócito prejudicadas. O tecido adiposo subcutâneo cresce principalmente por hiperplasia, entretanto, quando a adipogênese está limitada, adipócitos disfuncionais hipertróficos são recrutados. Quando a capacidade de expansão dos compartimentos visceral e subcutâneo é superada, os lipídios transbordam para sítios ectópicos (Castro e cols., 2014).

O excesso de gordura visceral, independentemente do IMC, está associado com alterações metabólicas diabetogênicas e aterogênicas, como resistência à insulina, aumento dos triglicerídeos e apolipoproteina-B, baixos

níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e altos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Després, 2012; Bastien e cols., 2014).

Estudos demonstram que o excesso de tecido adiposo visceral libera ácidos graxos livres (AGL) para a circulação portal através da lipólise, causando produção excessiva de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) no fígado, levando a estado de hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia (Després, 2012; Bastien e cols., 2014). O excesso de tecido adiposo visceral também pode ocorrer pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com aumento do metabolismo de carboidratos e lipídeos pelos glicocorticoides, uma vez que os adipócitos do tecido visceral têm maior quantidade de receptores que os do tecido subcutâneo. A ativação deste eixo promove depósito preferencial de gordura no tecido visceral, além de induzir resistência à insulina no fígado e músculos esqueléticos. Os esteroides gonadais também possuem influência na distribuição da gordura corporal. Isto pode se dar por um ambiente de descompensação hormonal, pelo aumento na conversão local de esteroides pelos adipócitos, através de enzimas como a 11-beta-hidroxi-esteroide desidrogenase, ou por ativação excessiva do sistema endocabinoide (Després, 2012).

1.3.4. Adipocinas

As adipocinas são mediadores bioativos, citocinas produzidas pelos adipócitos ou por outras células do tecido adiposo. Há mais de 50 tipos diferentes de adipocinas conhecidas, agindo de forma parácrina, autócrina ou endócrina, influenciando o metabolismo de lipídeos e a homeostase da glicose.

A secreção de adipocinas, leva a um estado inflamatório e hipóxia celular do adipócito, pois há crescimento excessivo do tecido adiposo e consequente diminuição do suprimento sanguíneo. Há consequente recrutamento e ativação de macrófagos do tipo M1, os quais aumentam a produção de adipocinas pró-inflamatórias principalmente fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 6 (IL-6) (Wajchenberg e cols., 2009). A figura 7, ilustra como a obesidade induz mudanças nos adipócitos.

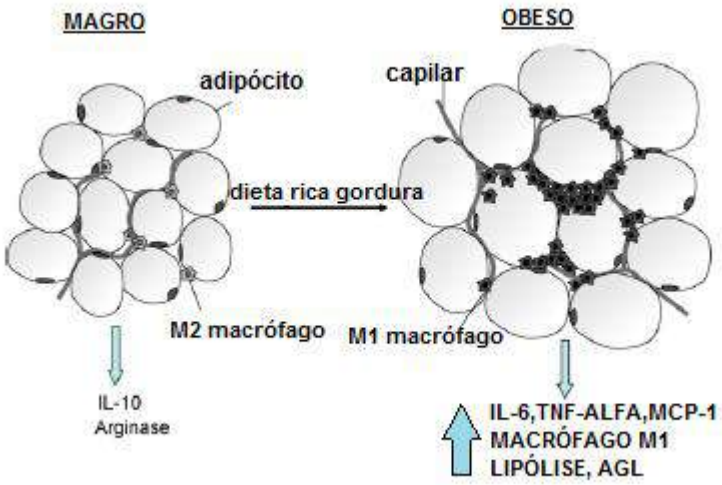


Figura 7. Características e secreção de citocinas nos adipócitos de indivíduos magros e obesos. (Adaptado de Galic e cols., 2010).

As adipocinas, podem ser consideradas inflamatórias (TNF-α, IL-6, inibidor do fator ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), proteína ligadora de ácidos graxos do adipócito, proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1), lipocalina-2, quemerina, leptina, visfatina, vaspina, resistina) ou anti-

inflamatórias, com níveis plasmáticos diminuídos em indivíduos obesos (adiponectina e omentina) (Bastien e cols., 2014). O tipo de gordura influencia a secreção das adipocitocinas, o tecido adiposo visceral secreta IL-6, PAI-1 e glicocorticoides, possui acesso direto ao fígado através da veia porta e maior influência no processo inflamatório. O tecido adiposo subcutâneo secreta leptina e adiponectina, menos sensíveis aos glicocorticoides (Wajchenberg e cols., 2009). O TNF-α, PAI-1, IL-6, resistina e MCP-1 estão diretamente associados à indução da resistência à insulina, hipercoagulabilidade e aterogênese, promovem a infiltração de macrófagos e acúmulo destes no espaço subendotelial (Wajchenberg e cols., 2009). A IL-6 é um marcador de DM e DCV (Queiroz e cols., 2009).

Descoberta nos anos 80, a leptina possui diversas funções no tecido adiposo: regulação do gasto e ingestão calórica, sensibilidade à insulina, regulação dos depósitos energéticos, diminuição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético (Queiroz e cols., 2009). Os níveis de leptina estão diretamente relacionados com a massa gorda e elevados nos pacientes obesos, os quais são leptino-resistentes, com alterações metabólicas como hiperglicemia, resistência insulínica, hipertrigliceridemia, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotireoidismo central (Paz-Filho e cols., 2012).

A adiponectina suprime a secreção de TNF-α, atenua a produção de radicais livres induzida pelo aumento da glicose, é sensibilizadora da insulina, além de agir como protetora nos casos de HAS, aterosclerose, esteatose hepática, falência cardíaca e câncer de mama (Queiroz e cols., 2009). Níveis plasmáticos diminuídos de adiponectina são considerados fator de risco independente para DM e complicações cardiovasculares (Costa e cols., 2010; Bastien e cols., 2014).

1.4. Avaliação Nutricional e Metabólica

1.4.1. Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica consiste na medida das dimensões corporais. É um método de avaliação nutricional de baixo custo e não-invasivo e deve ser aplicado por profissionais treinados. As técnicas antropométricas são importantes para o diagnóstico nutricional e incluem medidas de peso, altura, circunferências, diâmetros ósseos e dobras cutâneas (Vitolo, 2008; Durgante e Gottschall, 2009). Para avaliação de indivíduos com excesso de peso, as medidas antropométricas mais utilizadas são o IMC, circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ) e relação cintura-quadril (RCQ) (Durgante e Gosttschall, 2009).

O IMC é a medida mais comumente utilizada para avaliar a composição de gordura corporal em relação à altura. Por ser globalmente utilizado, de baixo custo e fácil de ser calculado, é largamente usado em estudos epidemiológicos como método de triagem na avaliação inicial da obesidade. Há limitações na utilização do IMC isoladamente na avaliação nutricional, uma vez que este índice não distingue a compartimentalização corporal (massa gorda *versus* massa magra; gordura visceral *versus* subcutânea), além de ser independente de sexo, etnia e idade (Cornier e cols., 2011; Bastien e cols., 2014). Quando comparado ao padrão-ouro, absorciometria com raio-X de dupla energia (DEXA), o IMC possui baixo valor preditivo (48,5%), alta especificidade (100%) e baixa sensibilidade (47,5%) (Donini e cols., 2013).

A CC é largamente utilizada e avalia de maneira simples a obesidade abdominal central e possui alta associação com risco cardiovascular e mortalidade. Deve ser aferida com fita métrica inelástica e inextensível, com os indivíduos em pé ao final da expiração e possui diversos pontos de referência estabelecidos para a sua aferição. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, já o *National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute* (NIH/NHLBI) e a *American Heart Association* (AHA) recomendam a aferição na altura da crista ilíaca (Cornier e cols., 2011).

A medida da CC é recomendada para indivíduos com o IMC entre 25 e 35kg/m², pois acima deste IMC a CC é invariavelmente aumentada (Jensen e cols., 2013). O valor de referência da CC para indivíduos caucasianos é estratificado de acordo com o risco de desenvolvimento de DCV: nos homens é considerado elevado quando ≥94cm e muito elevado quando ≥102cm e para mulheres elevado quando ≥80cm e muito elevado quando ≥88cm (OMS, 2000). O *International Diabetes Federation* (IDF) determinou diferentes pontos de corte para a CC para outras etnias (Xavier e cols., 2013), conforme tabela 4.

Tabela 4 – Pontos de corte para obesidade abdominal segundo critérios de etnias conforme o IDF.

Pontos de corte para circunferência da cintura		
Etnia	**Homens**	**Mulheres**
Brancos de origem europeia e negros	≥94cm	≥80cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥90cm	≥80cm
Japoneses	≥85cm	≥90cm

(Adaptado de Xavier e cols., 2013).

Indivíduos que possuem CC elevada tendem a apresentar maior depósito de gordura abdominal e assim mais gordura visceral e ectópica (Bastien e cols., 2014). No estudo de Grundy e cols. (2013) a partir do *Dallas Heart Study (Epidemiological study designed to identify determinants of atherosclerotic heart disease in the United States*) a CC foi fortemente correlacionada com a gordura abdominal total (R^2=0,81-0,88), apresentando correlação mais fraca com a gordura subcutânea (R^2=0,65-0,82) e gordura visceral (R^2=0,29-0,85). Segundo meta-análise de Koning e cols. (2007), a cada centímetro de aumento da CC, eleva-se em 2% o risco relativo de DCV (IC95%-1:3%).

A combinação das variáveis de IMC e CC, conforme proposto pela OMS, auxilia na avaliação de riscos cardiovasculares associados, sendo melhor que a avaliação das variáveis isoladas, mesmo em indivíduos com IMC normal (ABESO, 2009), conforme demonstra a tabela 5.

Tabela 5. Classificação de IMC, CC e risco de doenças associadas.

		Risco para DM,HAS e DCV	
	IMC (kg/m²)	circunferência da cintura (cm)	
		94-102- homens	>102 homens
		80-88 mulheres	>88 mulheres
Baixo Peso	<18,5	__	__
Eutrofia	18,5-24,9	__	Aumentado
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado	Alto
Obesidade	30-34,9	Alto	Muito Alto

(Adaptado de ABESO, 2009).

A CQ é aferida na maior proeminência ao redor da região glútea, é utilizada para calcular a RCQ. A AHA não recomenda o uso rotineiro da RCQ para avaliar a gordura corporal. Entretanto, outros estudos enfatizam que a CQ complementa as medidas de CC, pois quadris mais largos fornecem proteção contra as DCV (Cornier e cols., 2011). *The Dallas Heart Study* demonstrou uma associação independente da RCQ com aterosclerose, com melhor associação quando comparado ao IMC e CA, já no estudo INTERHEART (*A Global Case Control Study to Identify the Risk Factors for Acute Myocardial Infarction),* a RCQ foi significativamente associada com infarto agudo do miocárdio (Durgante e Gosttschall, 2009). A OMS considera a RCQ para predizer o risco de síndrome metabólica, valores de corte de >0,90 para homens e >0,85 para mulheres (ABESO, 2009).

1.4.2. Avaliação Dietética

A avaliação do consumo alimentar é um método indireto da avaliação nutricional, realizada através da coleta de dados de ingestão alimentar dos indivíduos. É fundamental para avaliação da adequação da ingestão dietética, monitoramento das tendências de ingestão de diferentes alimentos, direcionamento do diagnóstico nutricional e planejamento de ações de saúde e pesquisa (Fisberg e cols., 2005; Costa e cols., 2006). A partir da década de 60, ocorreram os primeiros estudos epidemiológicos relacionando o consumo de alimentos e o desenvolvimento de doenças (Holanda e Filho, 2006; Fisberg e cols., 2009).

Os métodos do consumo alimentar podem ser classificados em prospectivos, os quais avaliam o consumo alimentar atual, recordatório de 24 horas (R24h), história alimentar, questionário de frequência alimentar (QFA) e métodos retrospectivos, os quais avaliam o consumo habitual, registro alimentar e registro alimentar pesado. A escolha do método irá depender do que se deseja avaliar (hábitos alimentares, alimentos, porções ou nutrientes), dos recursos disponíveis, da idade, etnia, sexo e escolaridade do entrevistado, assim como da disponibilidade de tempo para a coleta de dados (Cavalcante e cols., 2004; Fisberg e cols., 2005; Ribeiro e cols., 2006).

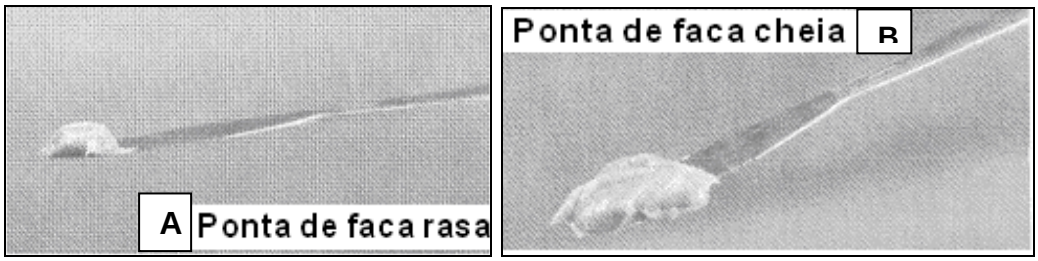
O R24h consiste na quantificação de todos os alimentos consumidos nas últimas 24 horas anteriores à entrevista ou no dia anterior. Desenvolvido por Burke para auxiliar as mães a registrarem o consumo alimentar de seus filhos, é um método rápido, de baixo custo e a ferramenta mais empregada na prática clínica e em pesquisas (Burke, 1947). Deve ser aplicado por um entrevistador treinado, que conheça os hábitos e costumes da população em estudo, além de ser necessário, por parte do entrevistador, uma postura neutra, não tendenciosa em relação às respostas do entrevistado (Cavalcante e cols., 2004; Fisberg e cols., 2005).

Ao entrevistado, deve-se perguntar o nome das refeições, forma dos alimentos (crua, enlatada, congelada), procedência (caseira, industrializada), marca e modo de preparo (cozido, assado, grelhado, frito), conforme modelo na figura 8. Para minimizar os erros e melhorar a estimativa das porções, são utilizadas as medidas caseiras (ex: colher de sopa, copo americano, prato fundo), podendo-se também contar com o auxílio de modelos de alimentos, álbum fotográfico de alimentos e de medidas caseiras, para melhor estimar a

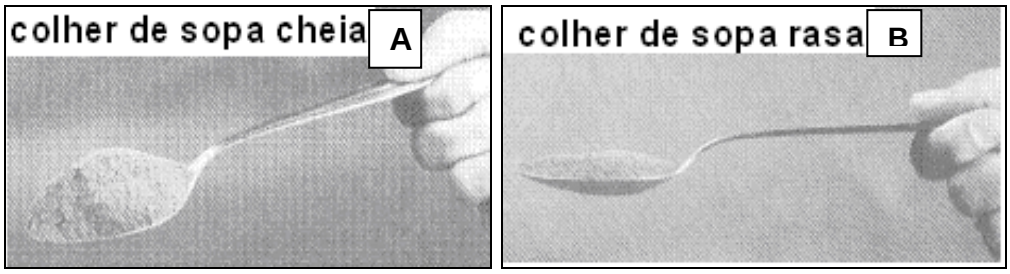
quantidade consumida (Thompson e Byers, 1994; Fisberg e cols., 2009). Conforme figuras 9, e 10.

Hora	Refeição	Alimentos/ Preparações	Medidas caseiras (g/ml/ unidade)	Marca comercial

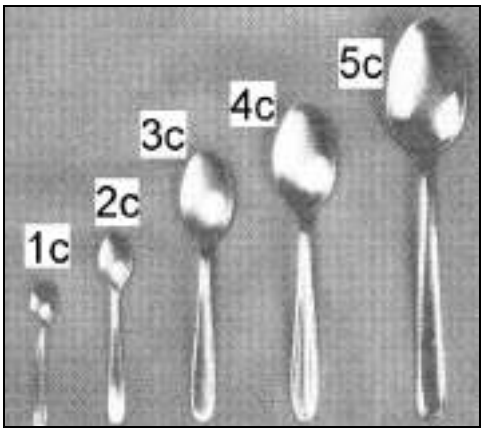
Figura 8. Modelo de recordatório de 24horas. (Adaptado de Fisberg e cols., 2005).



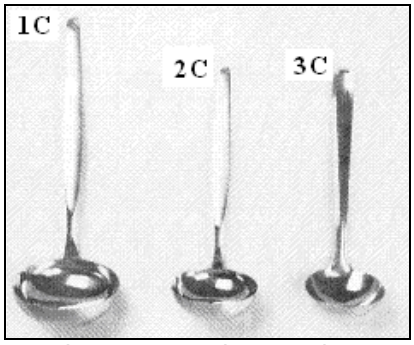
A) ponta de faca rasa; B) ponta de faca cheia.

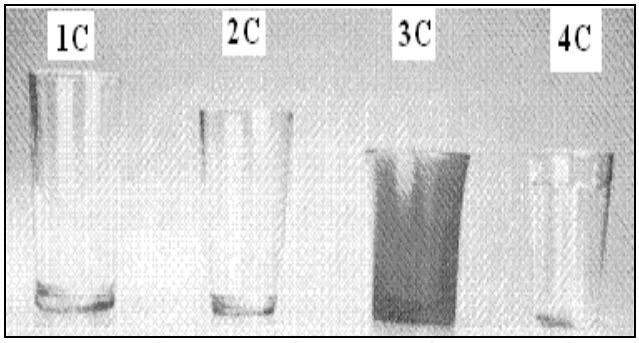


A) colher de sopa cheia; B) colher de sopa rasa.

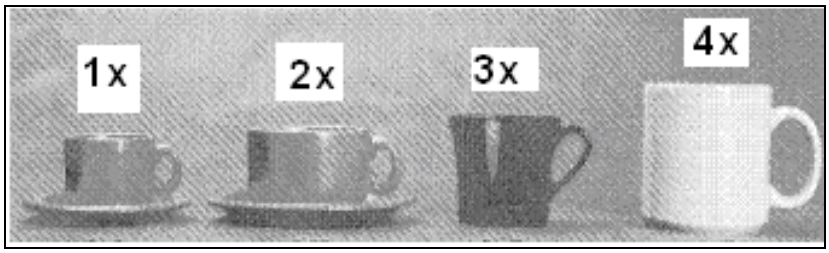


Colheres: 1c: colher de cafezinho; 2c: colher de chá; 3c: colher de sobremesa; 4c: colher de sopa; 5c: colher de servir.

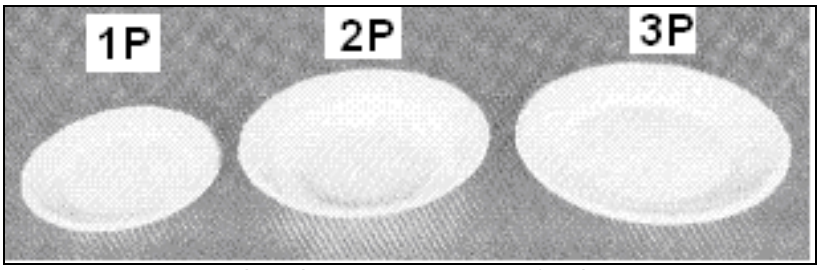




Conchas**:** 1C concha grande; Copos: 1C: 270ml; 2C: 240ml; 3C: 200ml; 4C: 140ml; 2C: concha média; 3C: concha pequena.

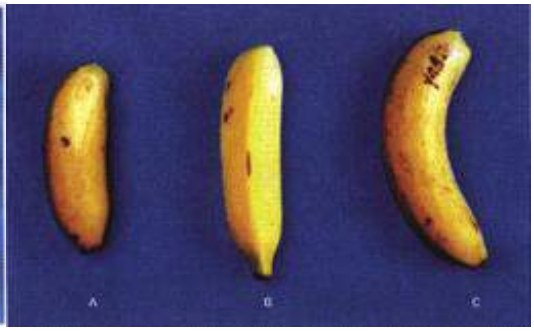


Xícaras: 1x: 60ml; 2x: 150ml; 3x: 150ml; 4x: 250ml.

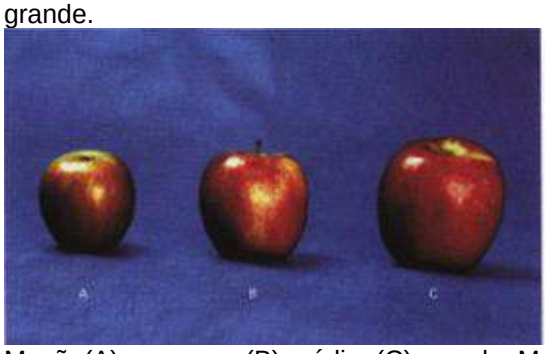


Pratos: 1P: prato de sobremesa; 2P: prato fundo; 3P: prato raso.

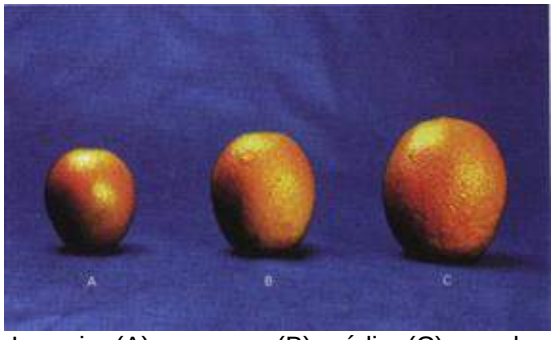
Figura 9. Exemplos de utensílios e medidas caseiras. (Adaptado de Vitolo, 2008).



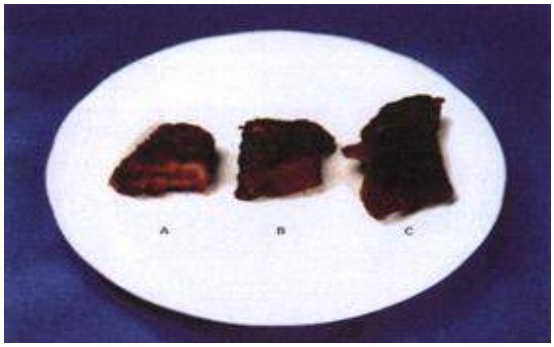
Cacho de uva**:** (A) pequeno, (B) médio, (C) grande; Banana**:** (A) pequena, (B) média, (C) grande.

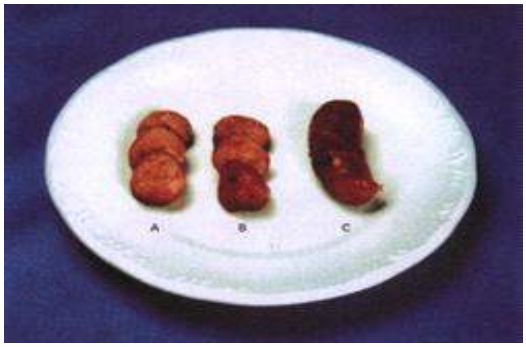


Maçã: (A) pequena, (B) média, (C) grande; Mamão (fatia): (A) pequena, (B) média, (C) grande.

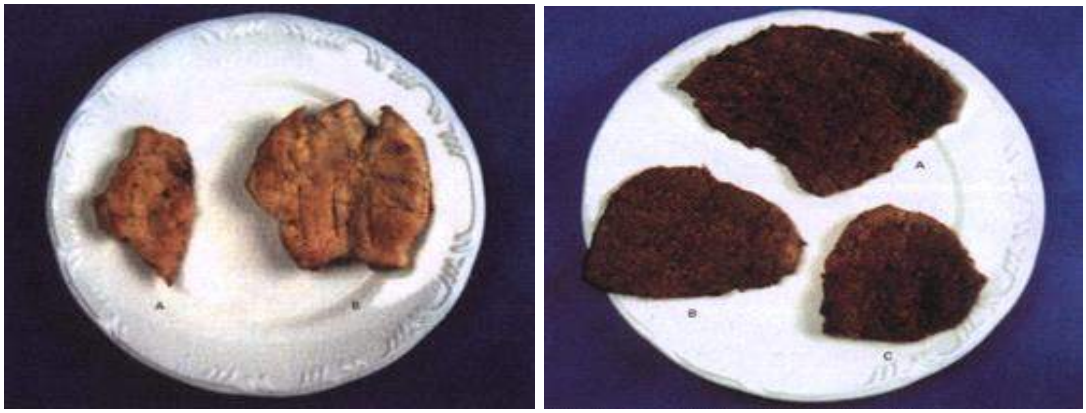


.Laranja: (A) pequena, (B) média, (C) grande; Alface (folha): (A) pequeno, (B) médio, (C) grande.





Carne (pedaço): (A) pequeno, (B) médio, (C) grande; Salsichão: (A) pequeno, (B) médio, (C) grande.



Frango (peito): (A) pequeno e (B) grande; Carne (bife): (A) pequeno, (B) médio, (C) grande.

Lasanha (pedaço): (A) pequeno e (B) grande; Espaguete (prato fundo): (A) cheio e (B) médio.

Figura 10. Exemplo de medidas caseiras e porção dos alimentos. (Adaptado de Vitolo, 2008).

Há uma tendência dos indivíduos que apresentam baixo consumo alimentar de superestimar as porções, enquanto aqueles com grande ingestão tendem a subestimar as quantidades consumidas (Fisberg e cols., 2005). O R24h possui como desvantagens requerer a memória e cooperação do entrevistado, é indicada a realização das entrevistas de forma seriada e distribuída ao longo da semana, incluindo um dia de semana e um de final de semana (Thompson e Byers, 1994).

A história alimentar consiste em uma associação de métodos, muito utilizada na prática clínica e bastante abrangente, composta por três

elementos: a) entrevista detalhada sobre o padrão de alimentação (número de refeições, apetite, uso de suplementos nutricionais, preferências e aversões alimentares, alergias ou intolerâncias), b) questionário de freqüência alimentar e c) registro alimentar de três dias (Holanda e Filho, 2006). A coleta de dados da história alimentar necessita de 1 a 2 horas para sua aplicação, deve ser realizada por nutricionista treinado, além de um entrevistado com boa cooperação e memória (Fisberg e cols., 2009).

O QFA consiste na avaliação da frequência usual da ingestão dos alimentos e bebidas contidos em uma lista pré-definida e na frequência de consumo (dia, semana, mês ou ano), sendo os alimentos organizados em grupos que possuem nutrientes em comum. Os questionários são previamente validados e sua construção tem rigor metodológico, com os alimentos e preparações mais frequentemente consumidos pela população a ser estudada (Cavalcante e cols., 2004; Fisberg e cols., 2009).

Desenvolvido por Wiehl, o QFA é um método prático, de fácil aplicação, baixo custo e bastante utilizado em estudos epidemiológicos, avaliando a associação entre os níveis de consumo de certos alimentos/nutrientes e o desenvolvimento de doenças crônicas. O QFA pode ser qualitativo (tipos de alimentos e suas frequências), quantitativo (além dos tipos de alimentos, estima o seu consumo) ou semi-quantitativo (Costa e cols., 2006). Ver figura 11.

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR (QFA)

Produtos	Porção consumida (nº/ descrição)	Frequência							
		1 vez por dia	2 ou mais vezes por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	R/ N	Qtd. g/ ml
LEITE E DERIVADOS									
Leite desnatado ou semi-desnatado									
Leite integral									
Iogurte									
Queijo branco (minas/ frescal									
Queijo amarelo (prato/ mussarela)									
Requeijão									
CARNES E OVOS									
Ovo frito									
Ovo cozido									
Carne de boi									
Carne de porco									
Frango									
Peixe fresco									
Peixe enlatado (sardinha/ atum)									
Embutidos (salsicha, linguiça, flambre, salame, presunto, mortadela)									
Carne conservada no sal (bacalhau, carne seca/sol, pertences de feijoada)									
Vísceras (fígado, rim, coração)									
ÓLEOS									
Azeite									
Molho para salada									
Bacon e toucinho									
Manteiga									
Margarina									
Maionese									
PESTISCOS E ENLATADOS									
Snacks (batata-frita, sanduíches, pizza, esfiha, salgadinhos, cheetos, amendoim)									
Enlatados (milho, ervilha, palmito, azeitona)									
CEREAIS/ LEGUMINOSAS									
Arroz integral									
Arroz polido									
Pão integral									
Pão francês/forma									
Biscoito salgado									
Biscoito doce									
Bolos									

Figura 11. Modelo de questionário de frequência alimentar. (Adaptado de Ribeiro e cols., 2006).

O registro alimentar consiste em anotar em formulário estruturado, todas as quantidades de alimentos e bebidas ingeridos, inclusive fora de casa, durante um ou mais dias (comumente três dias não consecutivos, incluindo um

dia de final de semana). O registro alimentar pesado é realizado da mesma forma que o registro alimentar, porém o indivíduo deve pesar os alimentos e bebidas consumidos, bem como todos os restos. Este tipo de registro é bastante preciso, entretanto com alto custo, pois necessita de balança, além de treinamento e cooperação do entrevistado (Fisberg e cols., 2005; Holanda e Filho, 2006). No registro alimentar, também pode ocorrer o sub-registro ou omissão de alimentos (Cavalcante e cols., 2004).

1.4.3 Avaliação Bioquímica

A análise dos metabólitos de carboidratos (glicose), lipídeos (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol e triglicerídeos) e proteínas (albumina, creatinina, ureia) auxiliam na avaliação, aconselhamento e diagnóstico nutricional (Vitolo, 2008).

A glicose é o principal carboidrato utilizado como fonte energética do organismo e a hiperglicemia é o marcador diagnóstico da insuficiência na secreção ou ação da insulina, caracterizando o DM (Duarte, 2009).

O diagnóstico de DM e tolerância à glicose diminuída é realizado conforme os valores demonstrados na tabela 6. Para a coleta da glicemia de jejum são necessários, no mínimo, 8 horas de jejum, já para a realização do teste de tolerância oral à glicose (TTOG) são necessários um período de 10 a 16 horas de jejum e ingestão de 1,75g de glicose por quilograma de peso até o máximo de 75g (SBD, 2014). O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado com repetição da glicemia de jejum, a não ser que haja

hiperglicemia com descompensação metabólica ou sintomas clássicos de DM (SBD, 2014).

O DM também pode ser diagnosticado através da hemoglobina glicada (HbA1c), conforme pontos de corte estabelecidos pela *American Diabetes Association* (ADA) desde 2009. A HbA1c ≥6,5%, confirmada em outra coleta, confere o diagnóstico de DM. O indivíduo é considerado pré-diabético, se HbA1c entre 5,7% e 6,4%. A HbA1c como critério diagnóstico é ainda controverso, uma vez que a hemoglobina pode ser variável em determinadas etnias ou hemoglobinopatias (ADA, 2015).

Segundo a ADA, os testes para avaliação do risco de DM devem ser realizados em indivíduos adultos, com IMC≥25kg/m², assintomáticos ou com um ou mais fatores de risco para o DM. Para os indivíduos sem risco, indicar os testes a partir dos 45 anos e repetir a cada 3 anos se dentro da normalidade (ADA, 2015).

Tabela 6. Valores de referência de glicose para diagnóstico de DM e tolerância à glicose diminuída.

Categoria	**Jejum**	**2h após 75g glicose**	**Casual****
Glicemia normal	<100	>140	
Tolerância à glicose diminuída	>100 a <126	≥ 140 a < 200	
Diabetes *mellitus*	≥126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

**Glicemia casual: realizada a qualquer hora do dia, independente do horário da última refeição. ***Sintomatologia clássica: poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso. (Adaptado de SBD, 2014).

Quanto ao metabolismo dos lipídeos, os mais relevantes são os fosfolipídeos, que formam as estruturas das membranas celulares; o colesterol, que é precursor dos hormônios esteroidais, atua na formação e função das membranas celulares, ácidos graxos biliares e vitamina D; e os triglicerídeos, que são compostos por três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e agem como importante estoque energético nos tecidos adiposo e muscular (Xavier e cols., 2013). Os lipídeos são transportados através das lipoproteínas, constituídas por núcleos hidrofóbicos (contendo colesterol esterificado e triglicerídeos) e núcleos hidrofílicos (contendo fosfolipídios, colesterol livre e proteínas, as lipoproteínas) (Duarte, 2009).

As lipoproteínas são formadas por quatro classes: 1) lipoproteínas ricas em triglicerídeos, maiores e menos densas, compostas por quilomícrons, de origem intestinal e VLDL de origem hepática; 2) LDL e HDL, lipoproteínas de baixa e alta densidade; 3) lipoproteínas de densidade intermediária (IDL); 4) lipoproteína (a) (Lp(a)), composta pela ligação de uma partícula de LDL a apolipoproteína (a) apo(a), associada à formação e progressão da placa aterosclerótica (Xavier e cols., 2013).

A partícula de LDL contém 60-70% de colesterol e uma apolipoproteína, B-100 (apo B-100). O LDL colesterol é a molécula mais aterogênica no sangue e a mais importante transportadora de colesterol para os tecidos periféricos. Estas moléculas são capturadas pelas células hepáticas ou periféricas através dos receptores de LDL que regulam os níveis de colesterol séricos e a atividade da enzima hidroximetilglutaril CoA redutase (HMG CoA redutase), enzima-responsável pela limitação da síntese de colesterol hepático (Duarte, 2009).

As partículas de HDL colesterol são sintetizadas no fígado, intestino e circulação, contém 20-30% de colesterol e são compostas pelas apolipoproteínas A-I (apo A-I) e apolipoproteínas A-II (apo A-II), cofatores no processo de esterificação do colesterol pela ação da enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT). O HDL transporta o colesterol dos tecidos periféricos até o fígado, onde é captado por receptores específicos, representando o transporte reverso de colesterol (NCEP ATP III, 2002). Os níveis séricos de HDL são inversamente correlacionados com o risco cardiovascular, pois conferem proteção contra a aterogênese, atuando na remoção de lipídeos oxidados de LDL, inibição de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio, menor ativação plaquetária e estimulação da liberação de óxido nítrico (Duarte, 2009; Xavier e cols., 2013).

As partículas de VLDL são lipoproteínas ricas em triglicerídeos, produzidas no fígado, contém 10-15% de colesterol e possuem em sua maioria apo B-100, apolipoproteína-Cs (apo-Cs) (C-I, C-II, and C-III) e apolipoproteína-E (apo-E). O VLDL é precursor do LDL colesterol e suas partículas remanescentes participam no processo de aterosclerose (NCEP ATP III, 2002).

Para a avaliação laboratorial de triglicerídeos e LDL colesterol necessita-se de 12 horas de jejum, entretanto não há esta necessidade para as coletas de HDL colesterol e colesterol total. Além do jejum, outros cuidados devem ser realizados na determinação do perfil lipídico, como manter uma dieta habitual, evitar ingestão de álcool 72 horas e atividade física 24 horas antes da coleta. A avaliação do LDL colesterol pode ser realizada diretamente no plasma ou ser calculado pela equação de Friedewald: (colesterol total - (HDL+triglicerídeos/5). Este cálculo não é válido em situações como hipertrigliceridemia maior que 400mg/dL, hepatopatia colestática crônica, insuficiência renal crônica, DM ou

síndrome nefrótica (Calixto-Lima e cols., 2012). Os níveis séricos dos lipídeos, segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, estão detalhados na tabela 7.

Tabela 7. Valores de referências de lipídeos séricos para adultos acima de 20 anos.

Lipídeos	Valores(mg/dl)	Categoria
Colesterol total	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL- colesterol	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL colesterol	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
Triglicerídeos	<150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

(Adaptado de Xavier e cols., 2013).

A dosagem dos lipídeos séricos visa à avaliação das dislipidemias, que são fatores de risco cardiovascular, juntamente com outros fatores associados, como HAS, tabagismo e DM. As dislipidemias podem ser classificadas quanto à sua etiologia em primárias consequentes a uma causa hereditária, como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia isolada e familiar, e secundárias causadas por doenças como hipotireoidismo, hepatopatias, doenças auto-

imunes, pós-transplantados, DM descompensado, nefropatia crônica ou medicamentos (Duarte, 2009; Xavier e cols., 2013). As dislipidemias também podem ser classificadas segundo a expressão laboratorial (conforme tabela 8).

Tabela 8. Classificação laboratorial das dislipidemias, segundo a V Diretriz de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.

Classificação	Valores(mg/dL)
Hipercolesterolemia isolada	LDL ≥160mg/dL
Hipertrigliceridemia isolada	Triglicerídeos ≥150mg/dL
Hiperlipidemia mista	LDL ≥ 160 mg/dL e Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL
HDL colesterol baixo	HDL (homens < 40 mg/ dl e mulheres < 50 mg/dl) isolada ou em associada a aumento de LDL ou de Triglicerídeos.

(Adaptado de Xavier e cols., 2013).

1.5. Alterações Metabólicas e Ganho de Peso

1.5.1 Hiperprolactinemia

A HPRL pode exercer influência sobre o ganho de peso, levar à obesidade e alterações metabólicas. Apesar de não totalmente esclarecidas as causas, vários mecanismos têm sido estudados, como redução do tônus

dopaminérgico, estimulação da lipogênese, diminuição nos níveis de adiponectina, resistência leptínica, aumento da pressão hipotalâmica e hipogonadismo (Kok e cols., 2004; Santos-Silva e cols., 2011).

Kok e cols. (2004) observaram que a secreção espontânea de PRL é maior em mulheres obesas quando comparadas às eutróficas e verificaram que o aumento da secreção da PRL foi associado ao IMC e tamanho da área de gordura visceral.

Em indivíduos obesos um ano após cirurgia bariátrica, a secreção espontânea de PRL diminuiu significativamente, bem como a secreção de insulina e a expressão de LPL no tecido adiposo, sendo a diminuição na secreção da insulina o maior determinante da diminuição da secreção da PRL (Mingrone e cols., 2008). Ernst e cols. (2009), também estudando pacientes um ano após a cirurgia bariátrica, não observaram mudanças significativas nos níveis de PRL.

Com a HPRL, há aumento na atividade dos neurônios hipotalâmicos e aumento na síntese e secreção de dopamina. A partir disso, os neurônios dopaminérgicos se tornam refratários à PRL, o tônus dopaminérgico é reduzido, podendo contribuir para o ganho de peso dos pacientes com HPRL (Shibli-Rahhal e Schlechte, 2009). Quando avaliados por tomografia por emissão de posítrons, indivíduos obesos apresentam menor disponibilidade de receptores D_2. Como a dopamina regula a ingestão alimentar via circuito mesolímbico, esta diminuição leva a comportamento alimentar inadequado (Wang e cols., 2001).

A diminuição do tônus dopaminérgico e o ganho de peso são observados em pacientes que utilizam drogas que bloqueiam o receptor D_2, como os antipsicóticos e os antidepressivos. Baptista e cols. (2001)

encontraram aumento de peso e correlação positiva com o IMC em homens tratados com antipsicóticos por período maior que um ano.

O aumento de peso na HPRL, também pode estar relacionado ao controle da ingestão alimentar, uma vez que há receptores de PRL em áreas cerebrais envolvidas no balanço de energia e ingestão alimentar, como núcleo estriado, arqueado, paraventricular e no hipotálamo ventromedial e dorsomedial (Millan e cols., 2014).

A HPRL influencia o metabolismo de lipídeos. Em estudos *in vitro,* foi verificado que a PRL participa na diferenciação dos adipócitos, através da potencialização do PPARy (*peroxissomes proliferator-activated receptor y*) e regulação da adipogênese tanto no TAB, como no TAM (Carré e Binart, 2014; Marano e Ben-Jonathan, 2014). A PRL possui efeito direto na LPL no tecido adiposo humano, diminuindo sua atividade (Ling e cols., 2003).

Em relação ao metabolismo de carboidratos, estudos têm demonstrado associação da HPRL com resistência insulínica e a influência da PRL no crescimento, desenvolvimento e diferenciação das células beta pancreáticas nas ilhotas (Santos-Silva e cols., 2011). Tuzcu e cols (2009) demonstraram, através da técnica do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que os pacientes com HPRL eram mais insulino-resistentes que os indivíduos controles, sugerindo que a PRL leva à diminuição na regulação dos receptores de insulina e a defeitos no receptor. A PRL diminui a secreção de adiponectina, citocina com propriedades insulino-sensibilizantes e antiaterogênicas *in vivo e in vitro* (Atmaca e cols., 2013). Asai-Sato e cols. (2006) avaliaram gestantes e demonstraram supressão da adiponectina com a progressão da gestação, atingindo menores níveis durante a lactação, quando os níveis de PRL estão elevados. *In vitro*, a PRL suprime a atividade da adiponectina no adipócito

pelas diversas vias de sinalização do R-PRL como JAK-STAT, MAPK ou através de outras substâncias (Asai-sato e cols., 2006).

A PRL regula a síntese e secreção de leptina pelo tecido adiposo. Em estudo realizado por Gualillo e cols. (1999) em roedores, observou-se que com o aumento dos níveis séricos de PRL, os níveis de leptina aumentaram significativamente em relação aos controles. A PRL pode estimular a secreção de leptina pelo aumento do gene *Ob* via mRNA no tecido adiposo, ou através de atividades pró-inflamatórias, com aumento de citocinas, como TNF-α e interleucina 1 (IL-1) (Gualillo e cols., 1999).

1.5.2 Prolactinoma

Pacientes com prolactinomas possuem aumento do peso corporal e maior prevalência de obesidade. Estudo prospectivo europeu verificou que pacientes com macroprolactinomas apresentavam prevalência de obesidade significativamente maior que a população em geral e que pacientes com adenomas clinicamente não-funcionantes (ACNF) (Schmid e cols., 2006). A prevalência de obesidade nos macroprolactinomas é de 50% e nos microprolactinomas é de 30% em estudo realizado no sul do Brasil (Pereira-Lima e cols., 2013).

Greenman e cols. (1998) encontraram peso e IMC significativamente maiores em homens com prolactinoma (93±3,4kg e 31,6kg/m²±1,1kg/m²) comparados aos controles com ACNF (78±2,7kg e 26,5kg/m²±1kg/m²). O ganho de peso de 8 a 22kg estava presente em 31% dos pacientes com prolactinoma, comparados a 2,7% dos pacientes com ACNF. Colao e cols.

(2003) verificaram que o ganho de peso também foi um achado prevalente nos pacientes com prolactinoma, sendo este significativamente maior nas mulheres do que nos homens.

Naliato e cols. (2008) avaliaram a gordura corporal pelo DEXA em homens com prolactinoma normoprolactinêmicos tratados com AD, prolactinoma hiperprolactinêmicos virgens de tratamento e controles, verificando que a gordura corporal era maior nos pacientes hiperprolactinêmicos que nos normoprolactinêmicos e controles. O mesmo grupo avaliou a gordura corporal em mulheres com prolactinoma tratadas com AD, resultando em normo e HPRL e as comparou com controles. Quando comparadas as pacientes com prolactinomas (normo e HPRL) e os controles, não houve diferença significativa da gordura corporal entre os grupos. Entretanto, quando comparados os prolactinomas, pacientes com PRL elevada apresentaram maior IMC e gordura corporal, reforçando o papel da HPRL no aumento da adiposidade e a importância do controle da PRL na redução do risco de obesidade e suas complicações (Naliato e cols., 2007).

Juntamente com a alteração de peso, os estudos com prolactinomas encontraram quadros de hiperinsulinemia, resistência insulínica e aumento da produção hepática de glicose. Ao comparar mulheres com prolactinoma com controles, o grupo com prolactinoma apresentou maior resistência insulínica, demonstrada pelos níveis significativamente maiores de insulina, do índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment - insulin resistence index*) e do índice HOMA-β (*Homeostatic Model Assessment - β cell function índex*). A glicose em jejum apresentou correlação positiva com os níveis de prolactina (Atmaca e cols., 2013).

Inflamação de baixo grau, disfunção endotelial, presença de R-PRL em macrófagos de placas ateroscleróticas e perfil de risco cardiovascular também são encontrados em pacientes com prolactinoma (Haring e cols., 2012; Inancli e cols., 2013; Jiang e cols., 2013). Serri e cols. (2006) avaliaram pacientes com prolactinoma e enconatraram aumento significativo dos níveis de proteína C reativa (PCR), proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos e preditora independente de risco cardiovascular.

Jiang e cols. (2013) encontraram aumento significativo dos triglicerídeos, da razão apolipoproteína B/apolipoproteína A, do índice HOMA-IR, da PCR, do fibrinogênio e da espessura da carótida íntima nos pacientes com prolactinoma em relação aos controles. Os níveis séricos de PRL foram positivamente correlacionados à espessura da carótida íntima, sugerindo um importante papel da PRL na aterogênese e nas doenças cardiovasculares.

O tratamento com AD em pacientes com prolactinoma está associado com diminuição significativa do peso, da CC, do percentual de gordura corporal, da leptina, do colesterol total, do colesterol LDL, dos triglicerídeos, de marcadores inflamatórios, do índice HOMA, da glicose e melhora da sensibilidade à insulina (Doknic e cols., 2002; Serri e cols., 2006; Berinder e cols., 2011; Santos-Silva e cols., 2011; Inancli e cols., 2013).

De acordo com a literatura, os pacientes com prolactinoma apresentam ganho de peso e diversas alterações metabólicas. Desta forma, a realização deste estudo baseia-se na avaliação dietética, antropométrica e metabólica dos pacientes com excesso de peso com prolactinoma (normoprolactinêmicos e hiperprolactinêmicos) e pacientes com excesso de peso sem a doença. Será traçado em perfil destes pacientes, verificando se estes possuem diferenças entre si, por influência do hormônio PRL. O presente estudo irá acrescentar ao

tema (prolactinomas e excesso de peso), principalmente sobre aspectos dietéticos destes pacientes, os quais ainda não foram abordados em estudos anteriores.

1.6. Referências Bibliográficas

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010. 3.ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2009.

ADA. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(suppl 1):1-93.

Arroba AI, Frago LM, Argente J, Chowen JA. Oestrogen requires the insulin-like growth factor-I receptor for stimulation of prolactin synthesis via Mitogen-Activated Protein Kinase. J Neuroendocrinol. 2005;17(2):97-104.

Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. Endocr J. 2006;53(4):555-62.

Atmaca A, Bilgici B, Ecemis GC, Tuncel OK. Evaluation of body weight, insulin resistence, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. Endocrine. 2013;44(3):756-61.

Auriemma RS, Perone Y, Colao A. Tratamento dos prolactinomas. In: Vilar L, editor responsável. Endocrinologia Clínica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.p. 50-63.

Babichev VN, Marova EI, Kuznetsova TA, Adamskaya EI, Shishkina IV, Yu Kasumova S. Role of sex hormones in development of pituitary adenomas. Bull Exp Biol Med. 2001;131(4):309-11.

Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejìas MA, et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? Can J Psychiatry. 2001;46(9):829-34.

Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):369-81.

Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. Endoc Rev. 2001;22(6):724-63.

Ben-Jonathan N, Karen L, Molly M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. Trends Endocrinol Metab. 2002;13(6):245-9.

Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. Trends Endocrinol Metab. 2006;17(3):110-6.

Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. Pituitary. 2011;14(3):199-207.

Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. J Endocrinol. 2010;206(1):1-11.

Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endoc Rev. 1998;19(3):225-68.

Burke B. The dietary history as a tool in research. J Am Diet Assoc. 1947;23: 1041-6.

Calixto-Lima L, Guedes EP, Reis NT. Dislipidemia. In: Calixto-Lima L, Reis NT. Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. p. 215-23.

Carré N, Binart N. Prolactin and adipose tissue. Biochimie. 2014;97:16-21.

Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol. 2006;65(2):265-73.

Castro AVB, Kolka, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistence and comorbidities - mechanisms of association. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(6):600-09.

Cavalcante AAM, Priore SE, Franceschini SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. Rev Bras.Saúde Mater Infan. 2004;4(3):229-40.

Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary. 2005;8(1):3-6.

Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol. 2003;148(3):325-31.

Colao A. The Prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(5):575-96.

Comim F, Spritzer PM. Hiperprolactinemias. In: Gross JL, Silveiro SP. Rotinas Diagnósticas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 179-84.

Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;124:1996-2019.

Costa AGV, Priore SE, Sabarense CM, Franceschini SCC. Questionário de frequência de consumo alimentar e recordatório de 24 horas: aspectos metodológicos para avaliação da ingestão de lipídeos. Rev Nutr Campinas. 2006;19(5):631-41.

Costa MC, Brito LL, Araújo LMB, Lessa I. Fatores de risco associados ao baixo risco cardiometabólico em mulheres obesas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54(1):68-77.

Cowen JP, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI teatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. J Psychopharmacol. 1997;11:345-8.

Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. Circulation. 2012;126:1301-13.

Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. Eur J Endocrinol. 2002;147:77-84.

Donini, LM, Poggiogalle E, Del Balzo V, Lubrano C, Faliva M, Opizzi A, et al. How to Estimate Fat Mass in Overweight and Obese Subjects. Int J Endocrinol. 2013:1-9.

Duarte AC. Interpretação laboratorial na síndrome metabólica. In: Gosttschall CBA, Busnello FM. Nutrição e Síndrome Metabólica. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 61-74.

Durgante PC, Gosttschall CBA. Avaliação antropométrica. In: Gosttschall CBA, Busnello FM. Nutrição e Síndrome Metabólica. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 53-9.

Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Basal serum prolactin levels in obesity-unrelated to parameters of the metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. Obes Surg. 2009;19(8):1159-62.

Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos. Barueri: Manole; 2005. p. 1-29.

Fisberg RM, Marchioni DML, Teixeira JA, Junior EV. Avaliação do consumo alimentar. In: Gosttschall CBA, Busnello FM. Nutrição e Síndrome Metabólica. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 35-52.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71-82.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000;80(4):1523-631.

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010;316(2):129-39.

Giralt M, Villarroya F. White, Brown, Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions? Endocrinology. 2013;154(9):2992–3000.

Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(2):118-23.

Goffin V, Kelly PA. Prolactin and growth hormone receptors. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;45(3):247-55.

Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. Prolactin: the new biology of an old hormone. Annu Rev Physiol. 2002;64:47-67.

Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48(5):547-53.

Grundy SM, Neeland IJ, Turer AT, Veja GL. Waist circunference as measure of abdominal fat compartments. J Obes. 2013:1-9.

Gualillo O, Lago F, Garcia M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, et al. Prolactin Stimulates Leptin Secretion by Rat White Adipose Tissue. Endocrinology. 1999;140(11):5149-53.

Haring R, Friedrich N, Volzke H, Vasan RA, Felix SB, Dorr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2012;35(18):1215-21.

Holanda LB, Filho AAB. Métodos aplicados em inquéritos alimentares. Rev Paul Pediatria. 2006;24(1):62-70.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2010. [Acesso em 10 nov 2014]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf.

Iglesias P, Díez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. QJM. 2013;106(6):495-504.

Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin-Not only lactotrophin: a “new” view of the “old” hormone. J Physiol Pharmacol. 2012;63(5):435-43.

Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. Endocrine. 2013;44(1):193-9.

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Loria CM, Ard JD, Millen BE, et al. AHA/ACC/TOS: Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2013:1-69.

Jiang BX, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. Pituitary. 2013;17(3):232-9.

Kok P, Roelfsema F, Frölich M, Meinders EA, Pijl H. Prolactin Release is Enhanced in Proportion to Excess Visceral Fat in Obese Women. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(9):4445-9.

Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2007;28(7):850-6.

Lee PA, Kelly MR, Wallin JD. Increased prolactin levels during reserpine treatment of hypertensive patients. JAMA. 1976; 235(21):2316-7.

Lengyel AM. Prolactinomas. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. Endocrinologia. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 109-17.

Ling C, Svensson L, Odén B, Weijdegard B, Edén B, Edén S, et al. Identification of Functional Prolactin (PRL) Receptor Gene Expression: PRL Inhibits Lipoprotein Lipase Activity in Human White Adipose Tissue. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(4):1804-08.

Low MJ. Neuroendocrinologia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Tradução de Willians Textbook of Endocrinology. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 114-18.

Marano JR, Ben-Jonathan, NB. Minireview: Extrapituitary Prolactin: An Update on the distribution, Regulation, and Functions. Mol Endocrinol. 2014;28(5):622-33.

Melmed S, Kleinberg D. Hipófise anterior. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Tradução de Willians Textbook of Endocrinology. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.p.134-224.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Kleinberg VMM, Schlechte JA et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273-88.

Millan MIP, Luque MG, Ramirez MC, Noain D, Ornstein AM, Rubinstein M, et al. Selective Disruption of Dopamine D2 Receptors in Pituitary Lactotropes Increases Body Weight and Adiposity in Female Mice. Endocrinology. 2014;155(3):829-39.

Mingrone G, Manco M, Iaconelli A, Gniuli D, Bracaglia R, Leccesi L, et al. Prolactin and Insulin Ultradian Secretion and Adipose Tissue Lipoprotein Lipase Expression in Severely Obese Women After Bariatric Surgery. Obesity. 2008;16(8):1831-7.

Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(3):585-610.

Molitch ME. Medication induced hyperprolactinemia. Mayo Clin Proc. 2005;80(8):1050-7.

Moraes ACF, Silva IT, Pititto BA, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(4):317-27.

Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(6):845-52.

Naliato EC, Violante AH, Gaccione M, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, et al. Body fat in men with prolactinoma. J Endocrinol Invest. 2008;31(11):985-90.

NCEP ATP III. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.

NHANES. National Health and Nutrition Examination Survey. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, 1960-1962 Through 2011–2012. 2014. [Acesso em 10 nov 2014]. Disponível em:http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_11_12/obesity_adult_11_12.pdf.

Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):426-33.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-25.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Global Health Observatory (GHO) data: Overweight and obesity, 2014. [Acesso em 04 abril 2014]. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/.

Paz-Filho G, Mastronardi C,Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(9):597-607.

Pereira-Lima J F, Leães C G, Freitas Neto F M, Barbosa M V, da Silva A L M and Oliveira M d C. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. Res J Endocrinol Metab. 2013; 1:2. http://dx.doi.org/10.7243/2053-3640-1-2.

Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014;28(5):421-53.

Queiroz JCF, Alonso-Vale MIC, Curi R, Lima FB. Controle da adipogênese por ácidos graxos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):582-94.

Rabinovich IH, Gòmez RC, Mouriz MG, García-Agulló. Guía clínica de diagnostic y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. Endocrinol Nutr. 2013;60(6):308-19.

Ribeiro AC, Sávio KEO, Rodrigues MLCF, Costa THM, Schmitz BAS. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. Rev Nutr Campinas. 2006;19(5):553-62.

Rodrigues MLD, Lengyer AM. Hiperprolactinemia e prolactinomas. In: Chacra AR. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-EPM: Endocrinologia. São Paulo: Barueri; 2009. p.11-27.

Rodrigues MLD, Lengyel AM, Musolino NRC. Hiperprolactinemia. In: Salgado LR, Boguszewski CL, Czepielewski MA. Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia. São Paulo: Atheneu; 2013. p.193-205.

Roschel H, Lancha LOP, Vieira P. Obesidade e atividade física. In: Antônio Herbert Lancha Jr. Obesidade: Uma abordagem Multidisplinar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 98-134.

Santos-Silva CM, Barbosa FRP, Lima GAB, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC et al. BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists. Obesity. 2011;19(4):800-5.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.

Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brändle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. Swiss Med Wkly. 2006;136:254-58.

Seagle HM, Strain GW, Makris A, Reeves RS. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Weight Management. J Am Diet Assoc. 2009;109(2):330-46.

Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. Clin Endocrinol. 2006;64(4):366-70.

Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. Pituitary. 2009;12(2):96-104.

Skolnik NS, Ryan, DH. Management of Obesity in Adults: Pathophysiology, Epidemiology, and Assessment of Obesity in Adults. J Fam Pract. 2014;63(7):3-10.

Slawson DL, Fitzgerald L, Morgan KT. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Role of Nutrition in Health Promotion and Chronic Disease Prevention. J Acad Nutr Diet. 2013;113(7):972-9.

Spiegelman BM. Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. Diabetes. 2013;62(6):1774-82.

Thompson FE, Byers T. Dietary assessent resource manual. J Nutr. 1994;124:2245-317.

Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, Gokalp D, Bahce M, Tuzcu S. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. Pituitary. 2009;12(4):330-4.

Vaisman M, Conceição FL, Vieira Neto L. Rotinas diagnósticas e terapêuticas: Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga-UFRJ. São Paulo: Atheneu; 2009.

Verhelst J, ABS R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. Treat Endocrinol. 2003;2(1):23-32.

VIGITEL. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. 2014. [Acesso em 10 de nov 2014]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel28-04-ok.pdf

Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(4):347-57.

Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patient. J. Endocrinol. Invest. 2008;31(5)436-44.

Vilar L, Naves LA, Casulari LA, Azevedo MF, Albuquerque LJ, Serfaty FM, et al. Management of prolactinomas in Brazil: an electronic survey. Pituitary. 2010;13(3):199-206.

Vilar L, Naves LA. Avaliação Diagnóstica da Hiperprolactinemia. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 39-49.

Vitolo MR. Avaliação Nutricional no Adulto. In: Vitolo MR. Nutrição: da gestação ao envelhecimento. 2º. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008. p. 377-97.

Wajchenberg BL, Nery M, Cunha MR, Silva MER. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(2):145-50.

Wand GS. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. Endocrinologist. 2003;13(1):52-7.

Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain Dopamine and obesity. Lancet. 2001;357(9253):354-7.

Xavier HT, Isar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4Supl.1):1-22.

2. Objetivos

Geral

Avaliar o estado nutricional (perfil nutricional, dietético e antropométrico) e o perfil metabólico de pacientes com excesso de peso com e sem hiperprolactinemia causada por prolactinoma.

Específicos

1. Avaliar o estado nutricional (perfil nutricional, dietético e antropométrico) e perfil metabólico de pacientes com excesso de peso com prolactinoma normoprolactinêmicos.
2. Avaliar o estado nutricional (perfil nutricional, dietético e antropométrico) e perfil metabólico de pacientes com excesso de peso com prolactinoma hiperprolactinêmicos.
3. Avaliar o estado nutricional (perfil nutricional, dietético e antropométrico) e perfil metabólico de pacientes com excesso de peso sem prolactinoma e normoprolactinêmicos.
4. Comparar os resultados em termos de perfil nutricional (perfil nutricional, dietético e antropométrico) e metabólico nos três grupos estudados.

3. Artigo científico redigido em inglês

Nutritional and metabolic assessment in overweight patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinoma

Bruna Breyer de Freitas[1] Renata Elisabeth Rothen[1], Débora Zeni MD[2], Carolina Garcia Soares Leães MD, PhD[2], Miriam da Costa Oliveira MD, PhD[1,2], Fernanda Michielin Busnello PhD[3], Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima MD, PhD[1,2]

[1] Graduate Program in Pathology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA).

[2] Neuroendocrinology Center of Santa Casa of Porto Alegre, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil.

[3] Undergraduate Program in Nutrition, Department of Nutrition, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil.

Enviado para publicação na Revista *“Nutrición Hospitalaria”*

ABSTRACT

Introduction: Prolactinomas are pituitary adenomas that express and secrete prolactin. These patients are overweight and the mechanisms are being studied.

Goals: Assess nutritional and metabolic status of overweight patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinoma and compare them.

Materials and Methods: Cross-sectional study, patients with body mass index (BMI) ≥25 kg/m^2 with and without prolactinoma: 1) 20 normoprolactinemic (NPrl) with prolactinoma; 2) 23 hyperprolactinemic (HPrl) with prolactinoma; 3) 28 controls without prolactinoma or alterations in prolactin levels. Evaluated through anthropometric, dietetics, and biochemical assessment.

Results: Of the 71 patients evaluated, most were obese women with macroprolactinomas. All three groups had diets with low caloric and monounsaturated fatty acid (MUFA) intake, the NPrl group had low carbohydrate (CHO) intake and high lipid (LIP) and saturated fatty acid (SFA) intake, and the NPrl and HPrl groups had appropriate intake of polyunsaturated fatty acids (PUFA). The HPrl group had elevated total cholesterol. HDL cholesterol was below the recommended threshold for most patients. No statistically significant differences were found in anthropometric and biochemical variables among the groups.

Conclusions: Most patients with prolactinomas and controls are obese and metabolically similar regardless of prolactin levels. All groups presented low caloric and MUFA intake. Protein, LIP, SFA, and cholesterol were significantly different among the groups, the NPrl group ingested less amount of protein and

greater of fat. Snacking between meals and changes of food consumption on weekends was reported by most patients. This is the first study comparing patients with prolactinomas and controls, both with overweight, regarding food consumption and feeding behavior.

Keywords: prolactinoma, hyperprolactinemia, overweight, obesity, nutritional assessment.

INTRODUCTION

Prolactin (Prl) is a hormone secreted by the lactotroph cells of the anterior pituitary and its main role is in reproduction and lactation, performing other functions, some related to metabolism[1]. Hyperprolactinemia corresponds to Prl levels above the normal limits and may have physiological (gestation, lactation), pharmacological (antipsychotic or antidepressant use), or pathological (prolactinomas, hypothalamic tumors) causes[2].

Prolactinomas are pituitary adenomas that express and secrete prolactin and have an estimated prevalence of 60-100 cases per million inhabitants, 70% of which among women[3]. Besides the tumor mass and hypogonadism effects, weight gain is one of the symptoms these patients have[1].

Obesity is a multifactorial disease characterized by the accumulation of body fat that occurs due to an imbalance in energy intake, production, and expenditure[4]. Patients with prolactinomas experience body weight increase and a higher prevalence of obesity (35% to 80%) compared to other pituitary adenomas and the overall populaiton[5,6,7,8]. Although the causes of weight gain and metabolic alterations in these patients have not been elucidated, several mechanisms have been researched.

This study aims to assess the nutritional status (nutritional, dietetic, and anthropometric profiles) and metabolic status of overweight and obese patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinoma and to compare them.

METHODS

A prospective cross-sectional study was carried out with patients under follow-up at the Endocrinology Outpatient Clinic of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) between May 2013 and May 2014. The convenience sample comprised 71 patients above 18 years old of both sexes with body mass index (BMI) ≥25 kg/m^2 with and without hyperprolactinemia, who were assigned to three groups: 1) 20 normoprolactinemic (NPrl) patients with prolactinoma; 2) 23 hyperprolactinemic (HPrl) patients with prolactinoma; and 3) 28 patients normoprolactinemic without prolactinoma (controls).

Patients with Prl levels above 100 ng/dL and imaging exam (MRI or CT scan) with lesion suggestive of adenoma, being lesions <1 cm microprolactinomas and ≥1 cm macroprolactinomas were considered bearers of prolactinomas. Prolactine values within the threshold were considered normoprolactinemia, while hyperprolactinemia values were above 17.7 ng/mL for men; 29.2 ng/mL for women; and 20.3 ng/mL for postmenopausal women.

Patients with hyperprolactinemia due to other causes than prolactinoma and those under nutritional intervention or obesity medications were excluded. The subjects were included after signing a term of free and informed consent. This research was approved by the ethics commissions of the institutions.

The subjects were assigned to the groups and submitted to clinical and nutritional anamnesis, anthropometric, dietary, and biochemical assessments.

The patients were evaluated using a structured questionnaire on personal and behavioral characteristics and comorbidities. Patients with

prolactinoma were classified regarding tumor size, Prl levels, time of diagnosis, previous treatments, and current use of dopamine agonists (DA).

Weight and height were measured using an antropometric scale Welmy®, standing upright, barefoot and with light clothes. The BMI was calculated as current weight (kg)/height^2 (m) and classified according to the World Health Organization (WHO)[9]. Waist circumference (WC) was measured around the abdominal region at the medial point between the iliac crest and the lower costal margin using a flexible non-elastic measuring tape with the subject standing after exhaling. The hip circumference (HC) was measured around the hip at its largest diameter with the measuring tape over the greater trochanters and the waist-to-hip ratio (WHR) was calculated. The measures were classified according to the WHO[10].

In order to assess the dietary intake, the 24-hour diet recall (24hR) was used. In order to better estimate portions, images of the different portion sizes were shown[11]. The software DietWinPlus® was used to calculate the nutrients and the cut-off points were based on guidelines[12,13].

The laboratory tests were collected in the morning after 12 h of fasting using the following cut-off points: triglycerides (<150 mg/dL), total cholesterol (<200 mg/dL), HDL cholesterol (men >40 mg/dL; women >50 mg/dL), LDL cholesterol (<130 mg/dL), fasting blood glucose (70 to 99 mg/dL), prolactin (men 2.1 to 17.7 ng/mL; women 2.8 to 29.2 ng/mL; postmenopausal women 1.8 to 20.3 ng/mL), TSH (0.55 to 4.78 µUI/mL), and free T4 (0.7 to 2.0 ng/dL). The quantitative data were described as mean and standard deviation and, in the presence of asymmetry, median and interquartile amplitude. Intragroup comparisons used analysis of variance (ANOVA) and Student’s t-test was used

if intragroup differences were found. Categorical data were compared using the Chi-squared and Fisher's exact test at 5% significance level. The data were analyzed using the software SPSS version 21.0 beta.

RESULTS

Initially, 78 patients were assessed, of whom three with prolactinoma and four without were excluded, thus 71 patients were included in the study. Among the NPrl subjects, 13 (65%) were women and seven (35%) were men, with mean age of 47.7±16.4 years. Among the HPrl subjects, 18 (78.3%) were women and five (21.7%) were men, with mean age of 48.3±16.12 years. Among the controls, 20 (71.4%) were women and eight (28.6%) were men, with mean age of 48.9±14.8 years. There was a predominance of the white race in 80%, 78.3% and 78.3% in groups NPrl, HPrl, and controls, respectively. There was a predominance of macroprolactinomas, 70% of the NPrl and 73% of HPrl.

DA use was similar between NPrl (60%) and HPrl (56.5%). Surgery was performed for tumor resection in 25% of the NPrl and 43.5% of the HPrl patients. Radiotherapy was used as adjuvant therapy in 15% of the NPrl subjects. The time of diagnosis in the NPrl and HPrl patients was 60 (24-141) and 84 (36-240) months, respectively. The Prl in the NPrl and HPrl was 9.0 (3.8-11.0) and 58.5 (35.2-89.2) ng/mL, respectively. The current use of AD was 70% in HPrl and 47.8% in NPrl patients, being the use of cabergoline and bromocriptine similar between the groups.

Regarding lifestyle, most subjects were non-smokers, did not consume alcohol, and over 80% did not practice physical activity regularly. The most

common comorbidities were diabetes mellitus (DM), high blood pressure (HBP), and cardiovascular disease (CVD), more frequent in controls as shown in Table 1.

Table 2 shows the anthropometric assessment. The mean BMI in the NPrl group was 32.6±6.1 kg/m^2 and 55% were obese. In the HPrl group, the mean BMI was 35.0±7.3 km/m^2 and 78.2% were obese. Mean BMI among controls was 34.3±5.7 kg/m^2 and 78.6% were obese.

WC values were very high in 70% of the NPrl subjects, in 91.3% of the HPrl, and in 82.1% of the controls. The mean WHR was high in all groups. The biochemical assessment is described in Table 2. Evaluating the three groups in relation to lipid profile, total cholesterol was above the recommended limit only among the HPrl subjects. HDL cholesterol was below the recommended limit in more than 50% of both men and women in all three groups. In relation to anthropometric and biochemical variables, there were no statistically significant differences between the three groups.

Calorie and nutrient intakes are shown in Table 3. The intake of proteins (PTN), lipids (LIP), saturated fatty acids (SFA), and cholesterol were significantly different among the three groups, the NPrl group ingested less amount of PTN and greater of fat. The carbohydrate (CHO) intake was below the recommended level in NPrl patients and controls. PTN intake was adequate for all groups. Regarding fat intake, LIP and SFA were slightly above the recommended levels in the NPrl group, monounsaturated fatty acids (MUFA) were below the recommended in all groups, polyunsaturated fatty acids (PUFA) were within the recommendation among the NPrl and HPrl subjects, and

cholesterol intake was adequate in all three groups. Only the controls reached the minimum recommended intake of fibers.

Dietary behavior characteristics are detailed in Table 4. The average number of meals per day in the NPrl group was 4.2±0.8; in the HPrl, 3.7±0.6; and in the controls, 4.0±1.1. Over 95% of the subjects used vegetable oil to prepare food, with a monthly per capita intake of 964.4±620.8 mL for the NPrl, 813.2±510.4 mL for the HPrl, and 626.0±355.5 mL for the controls. Olive oil was used by 10% of the NPrl and controls and by less than 5% of the HPrl. Bacon, lard, margarine, and butter were also used by 30% of the NPrl subjects, 21.7% of the HPrl, and 25% of the controls. The consumption of apparent SFA in meats (beef and poultry) was 38% in the NPrl group and 42% in the HPrl and controls.

When NPrl+HPrl subjects were compared to controls, glucose was higher among the controls (p=0.04). However, when the patients with DM were excluded from the analysis, this difference did not remain (p=0.32). When HPrl subject were compared to NPrl+controls, no statistically significant difference was found among the groups, but HPrl had a tendency for high total cholesterol levels (p=0.07).

DISCUSSION

This study presents demographic, nutritional, and biochemical characteristics of patients with and without prolactinoma and overweight. The prolactinoma represents over 45% of pituitary tumors, being more frequent in women, in more than 70% of cases[3]. A study by Malik et al.[14] assessed 68

patients with prolactinoma, 63.2% of whom women, and macroprolactinomas were the most common (52.9%), followed by microprolactinomas (33.8%) and giant prolactinomas (13.3%). Doknic et al.[15] studied 23 patients with prolactinoma, being 65.2% macroprolactinomas and 34.8% microprolactinomas. Women were the majority of the sample in the present study too. The most prevalent tumor type was macroprolactinoma. This sample was well defined and consistent and matched, in sampling terms, other studies in the literature.

The initial treatment of prolactinomas is medication with dopamine agonists (DA). Surgery and radiotherapy are used when there is failure with the medication[2]. Greenman et al.[5], when studying 42 patients with prolactinoma, described DA use in 88.1%, surgery in 23.8%, and radiation therapy in 4.8%. In a study by Malik et al.[14], 97.1% used DA, 22.1% underwent surgery, and 1.5% received radiotherapy. The present data match those described in the literature. The differences in treatment among studies can be attributed to differences in tumor size in the samples as well as to changes in the therapy choices of prolactinomas in recent years. While 70% of the NPrl patients used DA during the study and were normoprolactinemic, nearly half of the HPrl patients used DA and were hyperprolactinemic, possibly due to irregular medication use.

The practice of physical activity in Brazil has increased significantly since 2009. According to data by VIGITEL[16], 35.3% of Brazilians practice physical activity for at least 150 minutes per week, although this rate drops to 22.9% among those with up to eight years of education. In the present sample, among the three groups studied, less than 20% of the patients practiced physical activity, possibly due to the sample's characteristics: Patients who attend the outpatient clinic of the Federal Healthcare System (SUS), come from the interior

of the state and have low schooling and low income level. Subjects in the NPrl and HPrl groups had similar smoking rates compared to those in VIGITEL[16], i.e., 10.8% smoking prevalence in the Brazilian population. The prevalence in the control group, however, was higher.

The prevalence of overweight and obesity is rising worldwide according to the WHO[4]: 39% of adults are overweight and 13% are obese. In Brazil[16], 52.5% of the population is overweight and a third of those are obese, 17.9% of the overall population. The literature has described overweight among patients with prolactinoma and different mechanisms of this weight gain have been discussed: reduced dopaminergic tonus, lipogenesis stimulation, reduction in adiponectin levels, leptin resistance, increased hypothalamic pressure, and hypogonadism[5,6,17].

Santos-Silva et al.[7] assessed 22 patients with prolactinoma, 45% of whom obese and 27% overweight. Barbosa et al.[17] found similar data, 48.6% obese and 20% overweight. A study by Pereira-Lima et al.[8] found 50% of obesity among macroprolactinomas and 30% among microprolactinomas. The prevalence of obesity among patients with prolactinoma is higher than among patients with other pituitary adenomas. Schmid et al.[6], studying 399 adenomas, found obesity in 35% of prolactinomas, in 22.2% of adrenocorticotropinomas, in 21.4% of somatotropinomas, and in 17% of clinically non-functioning adenomas. Assunção Alves Rodrigues et al.[18] reported obesity in 15% of the normoprolactinemic and in 40% of the hyperprolactinemic patients with prolactinomas. The present study found a high prevalence of obesity among patients with prolactinoma, i.e., 55% of the NPrl and 78.2% of the HPrl.

Santos-Silva et al.[7], Assunção Alves Rodrigues et al.[18], and Cirese et al.[19] found BMI within the overweight range in both normoprolactinemic and hyperprolactinemic patients. Naliato et al.[20] found BMI in the eutrophia range among normoprolactinemics and in the overweight range among hyperprolactinemics, with a significant difference between the groups. The present study found mean BMI in the range of obesity grade I in the NPrl group and obesity grade II in the HPrl.

Santos-Silva et al.[7], Barbosa et al.[17], and Cirese et al.[19] reported normal WC values for normoprolactinemic and hyperprolactinemic patients. Assunção Alves Rodrigues et al.[18] and Berinder et al.[21] reported normal WHR for normoprolactinemic patients of both sexes and for hyperprolactinemic women, however, the values were high for hyperprolactinemic men. WC and WHR values in the present sample were above the normal threshold, which shows a large abdominal fat accumulation and high CVD risk among these individuals. The present data of BMI, WC, and WHR are higher than those described in the literature, since the sample comprises exclusively overweight and obese patients, with a predominance of the latter.

Regarding the lipid profile, most studies with prolactinomas describe normal serum levels both for normoprolactinemics and hyperprolactinemics[7,18,22]. The present study also found normal serum lipid levels, except for total cholesterol, which was slightly high for HPrl patients, data similar to that found by Berinder et al.[21] The glucose levels described for prolactinoma patients are also normal[19,23]. In the present study, glucose levels were slightly high for NPrl and adequate for HPrl patients.

Regarding comparative studies between HPrl prolactinomas and controls, Serri et al.[23] and Tuczu et al.[24] found no statistically significant difference in values of WC, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol, or glucose. Naliato et al.[20], when comparing 31 non-obese women with prolactinoma to 21 controls without prolactinoma, found no statistically significant difference in BMI and WC values. Jiang et al.[25] compared HPrl prolactinomas to controls and found significantly higher values for the variables WC, BMI, triglycerides, and glucose in the hyperprolactinemic subjects, with a positive correlation among prolactin, triglycerides, and glucose.

Assunção Alves Rodrigues et al.[18] compared 20 NPrl prolactinomas to 20 HPrl prolactinomas and 40 controls. The WC, HDL cholesterol, and triglyceride values were significantly higher among the HPrl subjects than the NPrl and controls. The present study found no statistically significant difference in the anthropometric and biochemical variables studied between patients with prolactinomas (NPrl+HPrl) and controls or between HPrl patients and normoprolactinemic subjects (NPrl+controls), demonstrating how the three populations studied, once overweight, are metabolically similar, regardless of prolactinomas or high levels of prolactin.

In relation to food consumption, the Brazilian dietary standard has changed over the last few decades with an increase of the intake of industrialized foods rich in SFA, sodium, and sugar, which is associated with weight gain and higher CVD risk[26]. Data of the 2008-2009 National Dietary Inquiry (*Inquérito Nacional de Alimentação* – INA)[27], estimated by means of two dietary records on non-consecutive days, showed that Brazilians consume an average of 1,902±608 kcal, 56±7% CHO, 17±3% PTN, 27±5% LIP, 9±2% SFA,

6±1% PUFA, 9±2% MUFA, 253±127 mg cholesterol, and 20±9 g fiber. In a study carried out in the Brazilian state of Rio Grande do Sul, the average consumption of macronutrients of obese candidates to bariatric surgery was 2,782.7±1,131.4 kcal, 51.2% CHO, 16.4% PTN, and 29.6% LIP[28].

The intake of calories in all groups of the present sample was lower than the average of the Brazilian population and of obese persons in southern Brazil. Given the mean calorie intake (1,530.7 kcal) and mean weight (88 kg) in the three groups, the caloric density of the energy consumption would be 17.4 kcal/kg weight, with represents a hypocaloric diet that does not match the sample's anthropometric profile. The investigation method employed, one-day 24hR, has limitations on the food consumption findings. The low calorie intake found could also be due to underreporting. Overweight and obese persons omit the consumption of snacks and desserts, the meal frequency, and portion sizes, which could lead to underreporting of 30% to 50% of the total caloric value, particularly among women[29]. In order to minimize these limitations, it was decided to use the data of feeding behavior.

The number and frequency of daily meals contribute to obesity and metabolic syndrome. Marín-Guerrero et al.[30], when studying dietary behaviors, found that persons who had only two meals a day had a higher prevalence of obesity compared to those who had three or four meals a day, irrespective of sex. The habit of snacking between meals was associated with obesity among women since it leads to a higher intake of calories and SFA[30]. The present study found an average of four meals a day. The snacking between meals (57.1-65%) and changes of food consumption on weekends (82.1-95%) was reported by most patients.

The intake of macro- and micronutrients found in the sample was similar to that found in INA[27], except for the intake of lipids and SFA, with higher levels among the NPrl subjects. It is known that excessive SFA intake, mainly foodstuffs of animal origin, contributes to higher LDL cholesterol and CVD risk[13]. Regarding the intake of visible fat in beef and poultry, data from the last VIGITEL[16] reported intake by 29.4% of Brazilians, while a study carried out in southern Brazil 52.3% reported consuming this type of fat[31]. In the present study, approximately 40% reported consuming visible fat in beef and poultry, while 21.7% to 30% reported consuming bacon, lard, and butter, which confirms these are frequent habits among the population in our region.

MUFA intake did not reach the recommended minimum in any of the groups studied, which is also true for the Brazilian population[27]. Olive oil, a source of MUFA, was used by a low percentage of patients in all three groups. The benefits of consuming these fatty acids include CVD risk reduction and the replacement of SFA by MUFA improves sensitivity to insulin, reducing the risk of DM[13].

The Ministry of Health[32] recommends the intake of 225 mL of vegetable oils per person per month, i.e., a standard 900 mL oil can should be the amount used by a family of four over one month. Moreira et al.[33], while studying the feeding behavior of 131 women in the Brazilian state of Minas Gerais, found that the monthly per capita oil intake was 556 mL. The monthly per capita consumption of vegetable oil found in our study (626 to 964 mL) reflects overuse in the preparation of meals, with a predominance of fried foods.

The intake of added sugar, i.e., not naturally present in foods, has been associated with higher risk of chronic diseases such as obesity, CVD, DM, and

tooth cavities[34]. The WHO[34] recommends that this intake does not exceed 10% of the total calories in the diet. Data from the INA show that the Brazilian population consumes an average of 13% of calories from sugar[27]. The use of refined sugar added to beverages was 70% in the NPrl group, 78.3% in the HPrl, and 42.9% among controls, a habit that is highly prevalent in the population studied.

CONCLUSION

Regardless of the prolactin levels, most patients with prolactinoma NPrl and HPrl, are obese and metabolically similar when compared to each other and to controls. Low calorie and MUFA intake was found in all the groups. NPrl and HPrl patients had appropriate PUFA intake. Protein, lipids, SFA, and cholesterol were significantly different among the groups, the NPrl group ingested less amount of PTN and greater of fat. The snacking between meals and changes of food consumption on weekends was reported by most patients. This is the first study comparing patients with prolactinomas and controls, both with overweight, regarding food consumption and feeding behavior. The follow-up of these patients, as well as their responses to nutritional intervention, will bring new information to this relevant subject.

References

1. Marano JR, Ben-Jonathan, NB. Minireview: Extrapituitary Prolactin: An Update on the distribution, Regulation, and Functions. Mol Endocrinol. 2014;28(5):622-33.

2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Kleinberg VMM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273-88.

3. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary. 2005;8(1):3-6.

4. WHO. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: Overweight and obesity, 2014. Available: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/. Access April 2015.

5. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48(5):547-53.

6. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brändle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. Swiss Med Wkly. 2006;136:254-58.

7. Santos-Silva CM, Barbosa FRP, Lima GAB, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC et al. BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists. Obesity. 2011;19(4):800-5.

8. Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Freitas Neto FM, Barboza MVR, Silva ALM, Oliveira MC. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. Res J Endocrinol Metab. 2013:1-6.

9. WHO. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.

10. WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-25.

11. Vitolo MR. Avaliação Nutricional no Adulto. In: Vitolo MR. Nutrição: da gestação ao envelhecimento. 2º. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008. p. 377-97.

12. ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010. 3.ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2009.

13. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2013;100(1Suppl.3):S1-40.

14. Malik S, Hussain SZ, Basit R, Idress N, Habib Aysha, Zaman M, et al. Demographic characteristics, presentations and treatment outcome of patients with prolactinoma. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014;26(3):269-74.

15. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. Eur J Endocrinol. 2002;147:77-84.

16. VIGITEL. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. 2015. Available :http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel 2014.pdf. Access April 2015.

17. Barbosa FR, Silva CM, Lima GA, Warszawski L, Domingues RC, Dominic M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. Pituitary. 2014;17(5):441-9.

18. Assunção Alves Rodrigues LF, Rodrigues LFAA, Campos SM, Miranda PA, Bizzi MF, Salos do Amaral PH, et al. Prolactinoma: a condition associated with hypoadiponectinemia. Horm Metab Res. 2012;44(11):832-8.

19. Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf.). 2013;79(6):845-52.

20. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(6):845-52.

21. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. Pituitary. 2011;14(3):199-207.

22. Jiang BX, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. Pituitary. 2013;17(3):232-9.

23. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. Clin Endocrinol. 2006;64(4):366-70.

24. Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, Gokalp D, Bahcec M, Tuzcu S. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. Pituitary. 2009;12(4):330-4.

25. Jiang XB, He DS, Mao ZG, Fan X, Lei N, Hu B, et al. BMI, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio, and insulin resistance in patients with prolactinomas: a pilot study in a Chinese cohort. Tumour Biol. 2013;34(2):1171-6.

26. Souza RA, Yokoo EM, Sichieri R, Pereira RA. Energy and macronutrient intakes in Brazil: results of the first nationwide individual dietary survey. Public Health Nutr. 2015;24:1-10.

27. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2010. [Acesso em 10 nov 2014]. Available: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf. Access Nov 2014.

28. Horvath JDC, Castro MLD, Kops N, Malinoski NK, Friedman R. Obesity coexists with malnutrition? adequacy of food consumption by severely obese patients to dietary reference intake recommendations. Nutr Hosp. 2014;29(2):292-299.

29. Lutomski JE, Van Den Broeck J, Harrington J, Shiely F, Perry IJ. Sociodemographic, lifestyle, mental health and dietary factors associated with direction of misreporting of energy intake. Public Health Nutr. 2011;14(3):532-41.

30. Marín-Guerrero AC, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Eating behaviours and obesity in the adult population of Spain. Br J Nutr. 2008;100(5):1142-8.

31. Muniz LC, Schneider BC, Silva ICM, Matijasevich A, Santos IS. Fatores de risco comportamentais acumulados para doenças cardiovasculares no sul do Brasil. Rev. Saúde Pública. 2012;46(3):534-42

32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

33. Moreira RAM, Santos LC, Menezes MC, Lopes ACS. Eating behavior toward oil and fat consumption versus dietary fat intake. Rev. Nutr. 2014;27(4):447-457.

34. WHO. World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2015. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng. Access May 2015.

TABLE LEGENDS

Table 1. Behavioral characteristics and health status of patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinomas (n=71)

Variables	NPrl (n=20) n (%)	HPrl (n=23) n (%)	Controls (n=28) n (%)
Smoking			
Smoker	2 (10)	2 (8.7)	4 (14.3)
Never smoked	14 (70)	13 (56.5)	19 (67.9)
Former smoker	4 (20)	8 (34.8)	5 (17.9)
Alcohol consumption*			
Yes	4 (20)	4 (17.4)	2 (7.1)
No	16 (80)	19 (82.6)	26 (92.9)
Physical exercise**			
Practices	3 (15)	3 (13)	5 (17.9)
Does not practice	17 (85)	20 (87)	23 (82.1)
Diabetes mellitus			
Yes	4 (20)	3 (13)	12 (42.9)
No	16 (80)	20 (87)	16 (57.1)
High blood pressure			
Yes	9 (45)	9 (39.1)	18 (64.3)
No	11 (55)	14 (60.9)	10 (35.7)
Cardiovascular disease			
Yes	1 (5)	3 (13)	6 (21.4)
No	19 (95)	20 (87)	22 (78.6)

NPrl: normoprolactinemic; HPrl: hyperprolactinemic; n: sample number; %: relative frequency; *****: yes for at least 1 dose per week; ******: practices >150 minutes per week.

Table 2. Values of anthropometric measures and biochemical tests of patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinomas (n=71)

Variables	NPrl (mean±SD)	HPrl (mean±SD)	Controls (mean±SD)
Weight (kg)	86.9±22.0	89.4±19.1	87.8±16.1
BMI (kg/m^2)	32.5±6.1	35.0±7.3	34.3±5.7
HC (cm)	105.1±19.4	107.9±13.0	105.8±12.7
HC (cm)	109.0±10.3	113.6±14.5	112.1±11.2
WHR	0.96±0.13	0.95±0.06	0.94±0.09
Total cholesterol (mg/dL)	188.7±40.9	207.9±41.4	187.0±48.9
LDL cholesterol (mg/dL)	114.9±40.7	128.4± 40.3	110.9±40.9
HDL cholesterol (mg/dL)	46.5±14.4	51.3±17.1	46.6±13.6
Triglycerides (mg/dL)	146.8±61.6	142.4±64.5	149.9±64.6
Glucose (mg/dL)	100.9±38.6	88.4±19.4	113.8±49.3

NPrl: normoprolactinemic; HPrl: hyperprolactinemic; SD: standard deviation; BMI: body mass index; WC: waist circumference; HC: hip circumference; WHR: waist-to-hip ratio.

Table 3. Dietary intake characteristics of patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinomas (n=71)

Nutrients	NPrl (mean±SD)	HPrl (mean±SD)	Controls (mean±SD)	Recommended*
Calories (kcal)	1,609.5±568.0	1,504.5±447.7	1,478.0±408.4	**
Carbohydrates (%tcv)	50.4±9.0	57.2±7.6	52.2±11.5	55-60%
Proteins (%tcv)***	17.0±4.6	17.4±5.0	20.1±4.8	15-20%
Lipids (%tcv)***	32.5±7.9	25.2±6.8	27.5±10.6	20-30%
SFA (%tcv) ***	10.6±3.3	8.5±2.7	9.0±3.3	<10%
MUFA (%tcv)	8.8±4.7	8.0±4.1	7.4±4.6	15-20%
PUFA (%tcv)	5.9±3.2	5.1±3.0	4.8±3.0	5-10%
Cholesterol (mg) ***	268.5±145.2	165.7±86.0	203.9±96.9	<300 mg/day
Fibers (g)	18.1±9.2	18.1±11.4	20.4±8.7	20-30 g/day

NPrl: normoprolactinemic; HPrl: hyperprolactinemic; SD: standard deviation; * : ABESO[12]; Santos et a.l[13]; ** according to current weight; %tcv: percentage of the total caloric value; SFA: saturated fatty acids; MUFA: monounsaturated fatty acids; PUFA: polyunsaturated fatty acids; ***: p<0,05.

Table 4. Dietary behavior characteristics of patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinomas (n=71)

Variables	NPrl n (%)	HPrl n (%)	Controls n (%)
Habit of snacking along the day			
Yes	13 (65)	14 (60.9)	16 (57.1)
No	7 (35)	9 (39.1)	12 (42.9)
Habit of snacking at night			
Yes	3 (15)	6 (26.1)	6 (21.4)
No	17 (85)	17 (73.9)	22 (78.6)
Dietary intake change on the weekend			
Yes	19 (95)	21 (91.3)	23 (82.1)
No	1 (5)	2 (8.7)	5 (17.9)
Reason of dietary intake change on the weekend			
Time availability	2 (10)	0	1 (3.6)
Environment/family	7 (35)	10 (43.5)	13 (46.4)
Both	9 (45)	11 (47.8)	8 (28.6)
Others	0	0	1 (3.6)
Does not know/not applicable	2 (10)	2 (8.7)	5 (17.8)
Type of sweetener used			
Refined sugar	14 (70)	18 (78.3)	12 (42.9)
Brown sugar	1 (5)	0	1 (3.6)
Artificial sweetener	4 (20)	3 (13.0)	9 (32.1)
None	1 (5)	2 (8.7)	6 (21.4)

NPrl: normoprolactinemic; HPrl: hyperprolactinemic; n: sample number; %: relative frequency.

Considerações Finais

Neste estudo foi possível observar que pacientes com prolactinomas NPrl e HPrl com excesso de peso são na maioria obesos, semelhantes metabolicamente entre si e aos controles, apresentam circunferência da cintura e relação cintura quadril elevadas, demonstrando concentração de gordura abdominal e risco aumentado de doença cardiovascular, independentemente dos níveis de prolactina.

Em relação ao perfil lipídico o colesterol total estava acima do recomendado nos prolactinomas HPrl. O HDL colesterol estava abaixo do recomendado em mais de 50% dos pacientes em ambos os sexos.

Em relação ao consumo alimentar, os prolactinomas e controles apresentaram baixa ingestão calórica e de ácidos graxos monoinsaturados. Os prolactinomas apresentaram ingesta adequada de ácidos graxos poliinsaturados. O consumo de proteínas, lipídeos, ácidos graxos saturados e colesterol foi significativamente diferente entre os três grupos, com maior ingesta de gorduras e menor de proteínas no grupo NPrl. Em termos de comportamento alimentar, o hábito de beliscar entre as refeições e o aumento da ingesta nos finais de semana foi relatado pela maioria dos pacientes.

Este é o primeiro estudo a comparar indivíduos com excesso de peso e prolactinomas NPrl e HPrl com controles sob o ponto de vista dietético. Tendo em vista que, nesta população, não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis antropométricas e metabólicas entre os três grupos, novos estudos com número amostral maior devem ser conduzidos para avaliar a resposta à intervenção nutricional nestes pacientes, juntamente com a

dosagem de outros hormônios relacionados com a PRL como a leptina, adiponectina, e insulina.

5. Anexos

5.1. Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, conforme CAAE 09047312.2.0000.5335, e pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), conforme CAAE 12503713.0.0000.5345, e está de acordo com as normas brasileiras estabelecidas para pesquisas com seres humanos. Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade das informações de acordo com determinação feita pela Resolução 466/12, mantendo-se o compromisso ético e legal do anonimato e sigilo dos dados dos prontuários. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E METABÓLICO EM PACIENTES OBESOS COM E SEM HIPERPROLACTINEMIA DE CAUSA TUMORAL

Pesquisador: Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09047312.2.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 145.425

Data da Relatoria: 06/11/2012

Apresentação do Projeto:

Trabalho de conclusão do pós graduação em patologia pela UFCSPA. Estudo prospectivo transversal com pacientes do ambulatório do centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa/UFCSPA. Serão recrutados 34 pacientes obesos sem hiperprolactinemia, 34 pacientes obesos com hiperprolactinemiade causa tumoral e 34 pacientes obesos com diagnóstico prévio de hiperprolactinemia de causa tumoral, atualmente noemoprolactinêmicos sob tratamento medicamentoso com agonista dopaminérgico, totalizando 102 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

-Avaliar o estado nutricional e o perfil metabólico de pacientes obesos com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral atendidos em um Centro de Neuroendocrinologia em Porto Alegre.

Objetivos Específicos

-Avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos sem hiperprolactinemia.

-Avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos com hiperprolactinemia de causa tumoral.

-Avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos com hiperprolactinemia de causa tumoral e normoprolactinêmicos sob tratamento medicamentoso com agonista dopaminérgico.

-Comparar os resultados em termos de perfil nutricional e metabólico nos três grupos estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores apontam os riscos como o desconforto dos pacientes serem medidos, pesados e respoderem a recordatório alimentar de 24h.Para os benefícios os pesquisadores afirman que o presente estudo contribuirá para a melhoria do entendimento destas patologias e suas consequências em termos de tratamento clínico e tratamento medicamentoso tanto da hiperprolactinemia, quanto da obesidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão incluidos um total de 102 pacientes divididos em 3 grupos. Os dados serão obtidos através do prontuário, aplicação de questionário e avaliação antropométrica do paciente. O projeto apresenta 3 critérios de inclusão e 3 critérios de exclusão todos adequado para a seleção dos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos necessários foram apresentados de forma aceitável.

Recomendações:

Anexar o parecer favorável do CEP da UFCSPA.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde

será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 13 de Novembro de 2012

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: 5132-1485 **Fax:** 5132-1485 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação nutricional e metabólica em pacientes obesos com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral.

Pesquisador: Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12503713.0.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 250.303

Data da Relatoria: 18/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal realizado no Ambulatório do Centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre /UFCSPA. Participarão indivíduos adultos, de ambos os sexos, (1) com índice de massa corporal (IMC) igual ou acima de 30Kg/m2 e sem hiperprolactinemia, (2) IMC igual ou acima de 30Kg/m2 com hiperprolactinemia de causa tumoral e (3) IMC igual ou acima de 30Kg/m2 com hiperprolactinemia de causa tumoral, mas normoprolactinêmicos sob tratamento com agonistas dopaminérgicos. Os três grupos serão avaliados quanto à história clínica atual e pregressa, hábitos alimentares, medidas antropométricas e perfil metabólico realizado através da análise de exames bioquímicos de rotina do ambulatório de Neuroendocrinologia da Santa Casa.

Objetivo da Pesquisa:

6.1 Objetivo Geral

¿ Avaliar o estado nutricional e o perfil metabólico de pacientes obesos com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral atendidos em um Centro de Neuroendocrinologia em Porto Alegre.

6.2 Objetivos Específicos

¿ Avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos sem hiperprolactinemia.
¿ Avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos com hiperprolactinemia de causa tumoral.
¿ Avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos com hiperprolactinemia de causa tumoral e normoprolactinêmicos sob tratamento medicamentoso com agonista dopaminérgico.
¿ Comparar os resultados em termos de perfil nutricional e metabólico nos três grupos estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Não há risco envolvido para os pacientes.
Dentre os benefícios está o estudo em profundidade das alterações glandulares decorrentes da obesidade em pacientes de ambos os sexos. Tais estudos contribuem para a prevenção das doenças e promoção da saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Projeto de dissertação de mestrado de caráter quantitativo bem delineado, com especificações corretas da metodologia a ser utilizada, além de rigor e critérios bem estabelecidos para o desenvolvimento da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Apropriados e de acordo com as exigências do CEP-CEUA.

Recomendações:
Recomenda-se a aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Pelo deferimento.
Projeto Aprovado.

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
De acordo com o Parecer do Relator.

PORTO ALEGRE, 19 de Abril de 2013

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)303 -8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E METABÓLICO EM PACIENTES OBESOS COM E SEM HIPERPROLACTINEMIA DE CAUSA TUMORAL

Pesquisador: Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09047312.2.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 607.860

Data da Relatoria: 08/04/2014

Apresentação do Projeto:

Descrita e aprovada conforme parecer consubstanciado de aprovação.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa em andamento na Instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado um novo cronograma atualizado para coleta juntamente com sua justificativa, assinada pela pesquisadora responsável, e o relatório parcial se encontra no padrão CEP.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Continuação do Parecer: 607.860

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

Cronograma atualizado - 2014/2015.

PORTO ALEGRE, 08 de Abril de 2014

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação nutricional e metabólica em pacientes obesos com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral.

Pesquisador: Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12503713.0.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 652.423

Data da Relatoria: 15/05/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo, transversal realizado no Ambulatório do Centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Avaliar o estado nutricional e o perfil metabólico de pacientes obesos com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral atendidos em um Centro de Neuroendocrinologia em Porto Alegre.

Específicos: avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos sem hiperprolactenemia. Avaliar o estado nutricional e perfil metabólico de pacientes obesos com hiperprolactinemia de causa tumoral e normoprolactinêmicos sob tratamento medicamentoso com agonista dopaminérgico. Comparar os resultados em termos de perfil nutricional e metabólico nos três grupos estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos envolvidos para os pacientes. Dentre os benefícios está o estudo em profundidade das alterações glandulares decorrentes da obesidade em pacientes de ambos os sexos. Tais estudos contribuem para a prevenção das doenças e promoção da saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de dissertação de mestrado de caráter quantitativo bem delineado com especificações corretas da metodologia a ser utilizada, além de rigor e critérios bem estabelecidos para o desenvolvimento da pesquisa e análise de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apropriados e de acordo com as exigências do CEP-CEUA.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação da alteração do cronograma do projeto supra citado, conforme emenda encaminhada pela pesquisadora responsável, datada de 04 de abril do corrente. Justifica-se tal alteração, levando-se em conta que a coleta de dados, com término previsto para dezembro de 2013, não atingiu o número de pacientes calculados como necessários à comparação entre os grupos (30 em cada grupo), sendo necessária a inclusão de mais pacientes por grupo. A previsão para o encerramento da segunda etapa da coleta de dados ficou para o segundo semestre de 2014. Ressalte-se que não houve nenhuma modificação do projeto original e sequer do número de pacientes originalmente previsto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Com a apresentação do novo cronograma ajustado às necessidades das pesquisadoras, conclui-se pelo deferimento da solicitação da requerente.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Término do projeto 12/2015.

De acordo com o parecer do Relator.

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)303 -8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 652.423

PORTO ALEGRE, 19 de Maio de 2014

Assinado por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)303 -8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Porto Alegre, 04 de abril de 2014

Ao CEP

Venho por meio desta solicitar, sob a forma de emenda, a aprovação da alteração do cronograma do projeto "**Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral**", previamente aprovado por este CEP e em fase de coleta de dados.

O término da coleta de dados estava previsto para dezembro de 2013, mas como não se atingiu o número de pacientes calculados como necessários à comparação entre os grupos (30 em cada grupo), necessitamos incluir pacientes, até que se atinja os números necessários em cada grupo. Temos previsão de encerrar a coleta de dados no segundo semestre de 2014, conforme novo cronograma em anexo. Mantém-se a revisão bibliográfica até o final do projeto, modifica-se a tabulação e análise estatística dos dados para 2015.

Ressaltamos não haver modificação do projeto, nem do número de pacientes, sendo necessário tão somente a extensão da fase de coleta de dados de modo a se atingir o número de pacientes calculado previamente.

Profa. Julia F. S. Pereira Lima

Pesquisador responsável

Porto Alegre, 07 de abril de 2014

Estamos encaminhando relatório parcial do projeto intitulado: "Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral", para conhecimento do comitê de ética da ISCMPA.

Profa. Dra. Júlia Pereira Lima
CRM 16730
Endocrinologia - UFCSPA

Investigador Principal

Dra. Julia F. S. Pereira Lima

RELATÓRIO DE ANDAMENTO DOS PROJETOS EM DESENVOLVIMENTO E EM DESENVOLVIMENTO NA IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE

Projeto de pesquisa intitulado: **Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral**

Pesquisador responsável: Julia F. S. Pereira Lima

Considerações: relatório parcial

N° de pacientes incluídos no estudo até a presente data: 40

N° de pacientes que retiraram o Consentimento: 00

N° de pacientes ainda em tratamento: não se aplica

N° de pacientes que saíram do estudo (por algum motivo): não se aplica

N° de óbitos: não se aplica

N° de pacientes em acompanhamento (follow up): não se aplica

N° de emendas: 00

N° de eventos adversos sérios: não se aplica

Sendo o que tínhamos para o momento, colocamo-nos a disposição para quaisquer esclarecimentos.

Dra. Dra. Julia Pereira Lima
CRM 18739
Hospital - UFCSPA

Investigador Principal

Dra. Julia F. S. Pereira Lima

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
RELATÓRIO DE PESQUISA

Pesquisador Responsável: Júlia Semmelmann Pereira Lima

Título do Projeto: Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com e sem hiperprolactinemia causada por prolactinomas

Número do registro - CAAE: 12503713.0.0000.5345

Data de Aprovação: 18/04/2013

(x) Relatório semestral **Data prevista para o término fev/15**

( ) Relatório final

SITUAÇÃO ATUAL DO PROJETO

Em execução (x) Concluído ( ) data / /

Não iniciado ( ) Interrompido ( )

Motivo da alteração do cronograma, caso tenha ocorrido:

Houve alguma alteração na execução do projeto que altere seu objetivo?

(x) Não ( ) Sim, qual?

Houve algum fato que durante a execução não tenha sido previsto no projeto e que possa ter comprometido de alguma forma as questões éticas?

(x) Não ( ) Sim, qual?

RELACIONAR ABAIXO AS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS ATÉ O MOMENTO

Estamos desenvolvendo a parte de tabulação e análise dos resultados, discussão (elaboração do artigo) e finalização do referencial teórico da dissertação.

RELACIONAR OS RESULTADOS ENCONTRADOS ATÉ O MOMENTO

Foram avaliados 71 pacientes, divididos em três grupos: grupo 1 (prolactinoma controlado), grupo 2 (prolactinoma descontrolado) e grupo 3 (livres de prolactinoma). No grupo 1, foram avaliados 20 pacientes, em sua maioria mulheres, 13(65%) e 7(35%) homens. A média de idade neste grupo foi de 47,75 ±16,43. No grupo 2, foram avaliados 23 pacientes, destes 18 (78,3%) mulheres e 5 (21,7%) homens e a média de idade foi de 48,26±16,12. No terceiro grupo, foram avaliados 28 pacientes, grupo composto por 20 indivíduos (71,4%) mulheres e 8 (28,6%) e com média de idade de 48,86±14,78. Em relação a raça/cor referida, a maioria dos pacientes se auto referiram brancos, 16(80%), 18(78,3%) e 22 (78,6%), e pretos 4(20%), 5(21,7%), 6(21,4%) nos respectivos grupos 1, 2 e 3.

A média de tempo de diagnóstico destes indivíduos com prolactinoma foi de 89,20 ±78,04 meses no grupo 1 e 130,52±131,04 no grupo 2. Em relação a classificação do tamanho do tumor apresentado, nos indivíduos com prolactinoma descontrolado (Grupo 2) encontraram-se mais casos de macroprolactinomas 17(73,91%) e menos casos de microprolactinomas 6(26,08%) quando comparados aos prolactinomas controlados(Grupo 1) 14(70%) e 6(30%) respectivamente. Em relação ao tratamento que estes pacientes foram submetidos, no grupo 1, 12(60%) utilizaram somente agonista dopaminérgico, 5(25%) foram submetidos a tratamento cirúrgico, além do uso de agonista dopaminérgico e apenas 3 (15%) foram submetidos a tratamento cirúrgico, uso de agonista dopaminérgico e submetidos a sessões de radioterapia. Já no grupo 2, 13(56,5%) foram tratados somente com agonista dopaminérgico, mas 10(43,5%) foram submetidos a tratamento cirúrgico e uso de medicação. Neste grupo, nenhum paciente foi submetido a radioterapia. Atualmente, 14 (70%) dos pacientes com prolactinoma controlado ainda utilizam agonista dopaminérgico e 11 (47,8%) nos pacientes com prolactinoma descontrolados.

No que se referem as variáveis clínicas, a maioria dos indivíduos no grupo 3, eram diabéticos 12(42,9%), hipertensos 18 (64,3%) e dislipidêmicos 22 (78,6%), comparados aos grupos 2, 3(13%), 9(39,1%) e 15(65,2%) e grupo 1, 4(20%), 9(45%) e 14(70%) respectivamente.

Em relação as variáveis bioquímicas, no grupo 1, a média e desvio padrão encontrados foram de 188,70 ±40,94 para o colesterol total, *114,87* ±40,68 para o LDL colesterol, 46,50 ±14,39 para o HDL colesterol, 146,80 ±61,63 para os triglicerídeos e 100,85 ±38,56 para a glicose. No grupo 2, os valores encontrados foram de 207,87 ±41,37 para o colesterol total, *128,37* ±40,26 para o LDL colesterol, 51,26 ±17,10 para o HDL colesterol, 142,43 ±64,46 para os triglicerídeos e 88,36 ±19,39 para a glicose. No grupo 3 os valores foram: 187,04 ±48,85; 110,91 ± 40,94; 46,64 ±13,55; 149,86 ±64,62 e 113,82 ±49,26 para colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos e glicose respectivamente. Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os três grupos estudados.

Em relação à avaliação antropométrica, o peso(kg) médio e desvio padrão encontrados nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente foram de 86,93 ± 22,01; 89,44 ±19,06 e 87,78 ± 16,14. A média e desvio padrão do IMC (kg/m²) foram de 32,45 ± 6,09; 35,04 ±7,26 e 34,33 ± 5,67 nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente. Em relação a circunferência da cintura, a média e desvio

padrão encontrados foram de 105,13 ±19,36 para o grupo 1, 107,85 ±13,01 para o grupo 2 e 105,81 ±12,68 para o grupo 3. Quando comparadas as variáveis peso, IMC e circunferência da cintura nos três grupos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.
Quanto ao estilo de vida, apenas 3(15%), 3(13%) e 5(17,9%) dos indivíduos nos grupos 1, 2 e 3 praticavam atividade física regularmente, pelo menos 30 minutos, 5x por semana. Em relação ao hábito tabágico, no grupo 1, 2(10%), grupo 2, 2(8,7%) e grupo 3, 4(14,3%) eram fumantes. Em relação ao consumo de bebida alcoólica no grupo 1, 4 (20%) no grupo 2, 4 (17,4%) e no grupo 3, 2 (7,1%) dos indivíduos relataram consumir bebida alcoólica pelo menos 1 dose de bebida por semana.
Quanto ao consumo alimentar nos grupos estudados, a média e desvio padrão apresentados no grupo 1 foram de 1609,52 ±568,02 calorias (kcal), 200,43 ± 74,60 carboidratos(gr), 67,00 ± 25,15 proteínas(gr), 59,54 ± 28,45 lipídeos, 268,54 ± 145,24 colesterol(mg) e 18,07 ± 9,24 fibras (gr). No grupo 2, 1504,50 ± 447,73; 211,89 ± 60,25; 65,88 ± 29,82; 43,47 ± 18,93; 165,65 ± 85,98 e 18,11 ±11,41 para calorias, carboidratos,proteínas, lipídeos, colesterol e fibras respectivamente. No grupo 3, foram encontrados valores de 1478,04 ± 408,40 para calorias, 188,616 ± 50,17 para carboidratos, 72,98 ± 21,41 para proteínas, 47,94 ± 25,81 para lipídeos, 203,93 ± 96,91 para colesterol e 20,37 ± 8,67 para fibras.

Data deste Relatório: 05/01/2015

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Dra. Júlia Pereira Lima
CRM 16739
Endocrinologia - UFCSPA

Obs. Após o preenchimento e assinatura do Pesquisador Responsável enviar ao CEP através da Plataforma Brasil – Notificação.

Para uso do CEP

Observação:

Porto Alegre, 07 de janeiro de 2015

Estamos encaminhando relatório parcial do projeto intitulado: "Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral", para conhecimento do comitê de ética da ISCMPA.

Profa. Dra. Júlia Pereira Lima
CRM 16739
Endocrinologia - HFCSPA

Investigador Principal

Dra. Julia F. S. Pereira Lima

RELATÓRIO DE ANDAMENTO DOS PROJETOS EM DESENVOLVIMENTO E EM DESENVOLVIMENTO NA IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE

Projeto de pesquisa intitulado: **Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com e sem hiperprolactinemia de causa tumoral**

Pesquisador responsável: Julia F. S. Pereira Lima

Considerações: relatório parcial (janeiro 2015)

N° de pacientes incluídos no estudo até a presente data: 71

N° de pacientes que retiraram o Consentimento: 00

N° de pacientes ainda em tratamento: não se aplica

N° de pacientes que saíram do estudo (por algum motivo): não se aplica

N° de óbitos: não se aplica

N° de pacientes em acompanhamento (follow up): não se aplica

N° de emendas: 00

N° de eventos adversos sérios: não se aplica

Sendo o que tínhamos para o momento, colocamo-nos a disposição para quaisquer esclarecimentos.

Profa. Dra. Julia Pereira Lima
CRM 16739
Endocrinologia - UFCSPA

Investigador Principal

Dra. Julia F. S. Pereira Lima

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da pesquisa**: Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com excesso de peso com e sem prolactinoma.**

O excesso de peso, descrito pela Organização Mundial da saúde como acúmulo excessivo de gordura possui diversas complicações como aumento de gorduras no sangue, diabete melito, pressão alta, fígado gorduroso, câncer, dificuldade de respirar e de andar entre outras. Pacientes que possuem o hormônio prolactina alto no sangue tendem a terem excesso de peso. Sendo assim, você está convidado para participar da pesquisa intitulada: Avaliação do estado nutricional e metabólico de pacientes com excesso de peso com e sem prolactinoma. O objetivo desta pesquisa é avaliar o estado nutricional (através de questionário próprio para conhecer sua alimentação; verificar seu peso, altura, e medidas de cintura e quadril), o perfil metabólico (gorduras e açúcares no sangue) e a dosagem de prolactina, conforme já constam ou são solicitados em sua consulta no Centro de Neuroendocrinologia da ISCMPA.

A pesquisadora responsável é a Dra Julia FS Pereira-Lima, contato pelo telefone: (51) 33039000, a nutricionista Bruna Breyer de Freitas telefone: (51) 85010408 e a nutricionista Dra. Fernanda Michielin Busnello telefone: (51) 33039000. O meio utilizado para avaliar a sua alimentação e suas medidas será através de uma consulta nutricional que irá durar aproximadamente 30 minutos. Os dados pessoais serão mantidos em sigilo e nenhuma informação pessoal será divulgada. Os dados serão utilizados somente pela equipe do estudo. Qualquer dúvida será esclarecida, e você poderá desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para si ou para o seu tratamento. Não haverá nenhuma despesa ao participar da pesquisa e também não haverá nenhuma modificação no tratamento que está sendo realizado. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, contatar a pesquisadora responsável no telefone: 33039000, (Rua Annes Dias, 295 – Centro, Porto Alegre, RS, Ambulatório do Centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre). Questões sobre a pesquisa e sobre os direitos dos pacientes envolvidos contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sob coordenação do

Dr. Cláudio Teloken, telefone (51)32148571 e Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), sob coordenação do Prof. José Geraldo Vernet Taborda, telefone (51) 33038804. Ao assinar abaixo, você confirma que leu as informações contidas neste termo de consentimento, que foram explicados os procedimentos do estudo, que teve a oportunidade de fazer perguntas, que está satisfeito com as explicações contidas e que decidiu participar voluntariamente deste estudo. Declara também que recebeu uma via deste termo.

Assinatura e carimbo do pesquisador Assinatura do sujeito de pesquisa

Porto Alegre, _____, 2013.

5.2. Trabalhos apresentados em congressos

IV Encontro Gaúcho de Endocrinologia e XIX Encontro Gaúcho de Diabetes, Caxias do Sul, 8 e 9 de agosto de 2014. Apresentação na modalidade Pôster: Avaliação Nutricional e Metabólica de pacientes com e sem hiperprolactinemia causada por prolactinomas. Autores: Bruna Breyer de Freitas, Júlia Fernanda Semmelmann, Fernanda Michielin Busnello, Carolina Garcia Soares Leães, Miriam da Costa Oliveira.

III Semana Acadêmica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, 22 a 25 de setembro de 2014. - Apresentação Oral: Avaliação Nutricional e Metabólica em Pacientes com Excesso de Peso com e sem Hiperprolactinemia causada por Prolactinoma. Autores: Fernanda Mari Fagundes Fujihara, Bruna Breyer de Freitas, Carolina Garcia Soares Leães, Fernanda Michielin Busnello, Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima, Miriam da Costa Oliveira.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM E SEM HIPERPROLACTINEMIA CAUSADA POR PROLACTINOMA

Freitas BB, Pereira Lima JFS, Busnello FM, Leães CGS, Oliveira MC

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Porto Alegre- RS/Brasil
Centro de Neuroendocrinologia / Santa Casa de Porto Alegre (ISCMPA)

INTRODUÇÃO

A prolactina é um hormônio secretado por células da hipófise anterior, tendo sua ação principal na reprodução e lactação, entretanto atualmente tem-se discutido outras múltiplas ações metabólicas deste hormônio no organismo.

Com o estímulo de diversas rotas metabólicas, este hormônio regula o metabolismo de carboidratos e lipídeos. Apesar de pouco esclarecido sua relação com o ganho de peso, sabe-se que a liberação deste hormônio está aumentada em mulheres obesas em proporção com o índice de massa corporal (IMC), além de estar significativamente associada com o tamanho da área de gordura.

OBJETIVO

Avaliar o estado nutricional e a história clínica de pacientes com excesso de peso com e sem hiperprolactinemia causada por prolactinoma atendidos em um Centro de Neuroendocrinologia em Porto Alegre.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado no Ambulatório do Centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre /UFCSPA. Participaram do estudo 34 indivíduos adultos,com Índice de Massa Corporal (IMC) ≥25Kg/m2, de ambos os sexos, com diagnóstico de prolactinoma e avaliados quanto à história clínica e medidas antropométricas. Os pacientes foram divididos em dois grupos de 17 indivíduos. Grupo 1 (G1) normoprolactinêmicos e grupo 2 (G2) hiperprolactinêmicos. Foram excluídos todos pacientes com hiperprolactinemia por outras causas que não prolactinoma, pacientes em tratamento medicamentoso para obesidade e uso de fármacos que levam ao aumento da prolactina, além de insuficiência renal e hepática.

RESULTADOS

Quanto ao gênero, tanto o G1 10 (59%), quanto o G2 15(88,2%) foram compostos em sua maioria por mulheres. A média de idade também foi semelhante entre os grupos G1 e G2, 48 e 49 anos respectivamente. Quanto à classificação do prolactinoma, no G1 12 (70,5%) eram macroprolactinomas e 5 (29,4%) eram microprolactinomas, já no G2 11 (64,7%) eram macros e 5 (29,4%) eram micros. Quando classificados em relação ao grau do excesso de peso através do IMC, no G1 a maioria dos pacientes tinham sobrepeso 7(41%), seguidos de obesidade grau I 5(29,4%), obesidade grau II 4(23,5%) e obesidade grau III 1(5,8%). No G2, onde os indivíduos eram hiperprolactinêmicos, encontrou-se mais indivíduos com obesidade grau I 6(35,2%), seguidos de obesidade grau III e sobrepeso, ambos com 4(23,5%) e obesidade grau II 3(17,6%). Quando avaliados através da circunferência da cintura (CC) para estabelecer risco cardiovascular aumentado (segundo a OMS), no G1 13 dos 17 pacientes tinham CC acima do recomendado. Destes, 9 (90%) eram mulheres e 4(57%) homens. No G2, 16 dos 17 pacientes tinham CC acima do ponto de corte, 15(100%) das mulheres e 1(50%) dos homens. Em relação às doenças crônicas associadas, no G1 11(64,7%) eram dislipidêmicos, 9(53%) hipertensos e 3(17,6%) diabéticos. No G2, esta frequência foi de 12(70,5%), 8(47%) e 2(11,7%) respectivamente.

CONCLUSÃO

Neste estudo, encontrou-se uma maior prevalência de indivíduos com obesidade e gordura abdominal, evidenciados pela circunferência da cintura, nos pacientes hiperprolactinêmicos quando comparados aos normoprolactinêmicos.

REFERÊNCIAS:

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function and regulation of secretion. Physiol Rev 2000; 80(4): 1523-1631.

Kok P, Roelfsema F, Frölich M, Meinders EA, Pijl H. Prolactin Release Is Enhanced in Proportion to Excess Visceral Fat in Obese Women. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(9):4445-4449.

Ling C, Svensson L, Odén B, Weijdegard B, Eden B, Eden S et al. Identification of Functional Prolactin (PRL) Receptor Gene Expression: PRL Inhibits Lipoprotein Lipase Activity in Human White Adipose Tissue. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(4):1804–1808.

Certificado

IV ENCONTRO GAÚCHO DE ENDOCRINOLOGIA
XIX ENCONTRO GAÚCHO DE DIABETES
8 e 9 de agosto 2014
UCS - Bloco M | Caxias do Sul - RS
2014

Certificamos que o trabalho

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM E SEM HIPERPROLACTINEMIA CAUSADAS POR PROLACTINOMA

dos autores,

BRUNA FREITAS, Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima, Fernanda Michielin Busnello, Carolina Garcia Soares Leães, Miriam da Costa Oliveira, foi apresentado na modalidade pôster no **IV Encontro Gaúcho de Endocrinologia e XIX Encontro Gaúcho de Diabetes**, realizado nos dias 08 e 09 de agosto de 2014, na Universidade de Caxias do Sul – UCS- Caxias do Sul – RS.

Caxias do Sul, 09 de agosto de 2014.

LUIS HENRIQUE SANTOS CANANI
Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia da Regional Rio Grande do Sul - Presidente do IV Encontro Gaúcho de Endocrinologia

DANIEL PANAROTTO
Presidente local do IV Encontro Gaúcho de Endocrinologia

Realização
SBEM
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Regional Rio Grande do Sul

Gerenciamento
CCM Worldwide
Medical Congresses
55 51 3086 9100

III SEMANA ACADÊMICA DA UFCSPA

22 a 25 de setembro de 2014

um evento da
SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA 2014

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado "AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E METABÓLICA EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO COM E SEM HIPERPROLACTINEMIA CAUSADA POR PROLACTINOMAS" de autoria de FERNANDA MARI FAGUNDES FUJIHARA,BRUNA BREYER DE FREITAS ,CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES ,FERNANDA MICHIELIN BUSNELLO ,JULIA FERNANDA SEMMELMANN PEREIRA LIMA ,MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA, foi apresentado por FERNANDA MARI FAGUNDES FUJIHARA na III Semana Acadêmica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, ocorrida de 22 a 25 de setembro de 2014 na cidade de Porto Alegre – RS, entre os trabalhos da categoria Trabalhos Relacionados à Pesquisa .

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Deisi Cristina Gollo Marques Vidor
Pró-Reitora de Extensão da UFCSPA

Maria Terezinha Antunes
Pró-Reitora de Graduação da UFCSPA

Rodrigo Della Méa Plentz
Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da UFCSPA

5.3. Ficha de Coleta de Dados

ANAMNESE CLÍNICO-NUTRICIONAL

Data: ___/___/___

1-Identificação
ID: _____
Registro: _____
Sexo: F ( ) M ( )
Nascimento: ___/___/___
Idade: ____anos
Cor: ( )branco ( )pardo ( )preto
2- Classificação do prolactinoma:
Micro ( ) Macro ( )
3- Tempo de diagnóstico: _____
4- Medidas Antropométricas:
Peso:____Kg Altura:____cm IMC: ____Kg/m2 C.C*: _____cm C.Q*: ____ IA:___
IMC/CC:_____
*CC= entre a crista ilíaca ântero-superior e a última costela (NCEP)
*CQ= no local de maior proeminência dos glúteos.
5- Histórico Familiar
( ) Dislipidemia ( ) HAS ( ) DM ( ) Obesidade ( ) DCV (IAM, AVC, DAOP)
( ) Neoplasias: _____ Outras: _____
6-Doenças atuais e comorbidades:
DM: ( ) S ( ) N
Intolerância à glicose S( ) N( )
HAS: ( ) S ( ) N
Dislipidemia: ( ) S ( ) N
Doença cardiovascular: (IAM, AVC, DAOP): ( )S ( )N
Neoplasia: ( )S ( )N. Qual: _____
Outras: _____
7-Tabagismo: S ( ) N( ) _____anos _____maços/dia
8-Etilismo: S ( ) N( ) Tipo:_____
Frequência:_____Quantidade:_____
9- Função Gastrintestinal:
Hábito intestinal: ( ) regular ( ) Constipado ( ) diarreia. >3 evacuações líquidas/ dia
Critérios específicos para constipação: presença de dois ou mais (ROMA III)
Esforço para evacuar; Fezes fragmentadas ou endurecidas; Sensação de evacuação incompleta;Sensação de obstrução anorretal ou bloqueio; Necessidade de manobra manual ou digital para facilitar a evacuação; Menos de três movimentos intestinais por semana.
10-Atividade Física:
Praticante de atividade física: S ( ) N ( )
Modalidade: ( ) Aeróbica_____ ( ) Força _____
Tempo: _____ Frequência semanal: _____
Recomendação: 150 minutos/ semana
11- Ingestão de água
( ) <1L ( ) >1L ( ) >1,5L
12-Medicamentos em uso:
Agonista dopaminérgico: S ( ) N ( ), se sim: Cabergolina: ( ) Bromocriptina: ( ). Há quanto tempo:_____
Outros:_____

13-Exames Bioquímicos

Exames	Data	Resultado	Valores de Referência
Colesterol total			
LDL			
HDL			
Glicose			
Insulina			
PCR			
Prolactina			
TSH			

14- Questionário Alimentar:

QUESTIONÁRIO ALIMENTAR	
1.. Mudou seu hábito alimentar no último mês ? (0) não (1) sim (9) não sabe	_____
2. Como você classifica sua mastigação? (0) lenta (1) adequada (2) rápida (3) muito rápida (9) não sabe	_____
3. Costuma beliscar de dia? (0) não (1) sempre (2) às vezes	_____
4. Costuma beliscar à noite? (0) não (1) sempre (2) às vezes	_____
5. Aos finais de semana você tem alteração do consumo alimentar? (0)não (1) na quantidade (2) na qualidade (3) ambas, quantidade e qualidade	_____
6. A que você atribui as alterações alimentares nos fins de semana? (0) à disponibilidade de tempo (1) ambiente/estar em família ou com amigos (2) ambos (3) outros O que?_____ (9) não sabe/não se aplica	_____
7. Quantas refeições costuma fazer por dia? ( )	_____
8. Que adoçante você utiliza nas bebidas? (0)açúcar refinado (1) açúcar mascavo (2) mel (3) adoçante artificial(4) nenhum	_____
9. Que tipo de adoçante artificial você costuma utilizar? (0) não se aplica (1) sacarina/ciclamato (2) aspartame (3) frutose (4) sucralose (5) stévia (6) mais de um tipo Quais?( ) ( ) ( ) ( ) (9999) não sabe	_____
10.Que tipo de gordura você costuma usar no preparo das refeições? (0)Óleo de soja/milho (1) azeite (2) outro óleo (3) bacon/banha (4) manteiga (5) margarina (6) mais de um tipo Quais?( ) ( ) ( ) ( ) ( ) (99999) não sabe	_____
11. Quanto costuma ser o gasto mensal de óleo em sua casa?_____ (99) não sabe	_____
12. Quando você come carne bovina/suína, costuma comer a gordura visível? (0) sempre (1) algumas vezes (2) nunca/raramente (3) não come carne	_____
13. Quando come frango ou peru, costuma comer a pele? (0)sempre (1) algumas vezes (2) nunca/raramente (3) não come frango	_____
14. Como costuma comer as carnes assadas ou fritas: (0) mal passada (1) ao ponto (2) bem passada (3) torrada (4) variadamente (9) não se aplica	_____

15. Recordatório Alimentar de 24hs

Horário/Local	Alimento/Tipo de preparação	Quantidade (Medida Caseira)	Marca

NUTRICION HOSPITALARIA

El siguiente Artículo se ha enviado al sistema para su Revisión

- Id : 9673
- Título : EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y METABÓLICA EM PACIENTES CON SOBREPESO COM Y SIN HIPERPROLACTINEMIA CAUSADA POR PROLACTINOMA
- Autor : Bruna Breyer Freitas
- URL del manuscrito: http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/author/submission/9673

Gracias por enviar el manuscrito.

Con nuestro sistema de gestión de revistas en línea, podrá iniciar sesión en el sitio Web de la revista y hacer un seguimiento de su progreso a través del proceso editorial.

- Nombre de usuario/a: bbruna2015

Recuerde que debe de incluir en el sistema la Declaración de Conflicto de Intereses mediante el Disclosure Form del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Esta declaración debe de ser cumplimentada por cada uno de los autores de los artículos de forma individual.

Los pasos a seguir son los siguientes:

1. Abrir el formulario en la Web http://www.aulamedica.es/ojs/ojs/coi_disclosure.pdf
2. Cumplimentar los datos del formulario
3. Salvar el formulario cumplimentado en su ordenador
4. Incluir los formularios en PDF cumplimentados como archivos complementarios del artículo enviado.

En caso de dudas, contacte conmigo. Gracias por elegir esta revista para publicar su trabajo.

Dear Author

Your article "9673-EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y METABÓLICA EM PACIENTES CON SOBREPESO COM Y SIN HIPERPROLACTINEMIA CAUSADA POR PROLACTINOMA" has finally been approved for publication in Nutricion Hospitalaria.

Before starting the process, you must pay the fee for the partial contribution to the cost of the process.

The amount of the fee is:

- *150 € (more VAT in case of Resident in Spain except Canarias, Ceuta y Melilla. In this case, the total amount including VAT is 181,50 €) if the first author, the second author or the last author is a member of SENPE.*

- *450 € (more VAT in case of Resident in Spain except Canarias, Ceuta y Melilla. In this case, the total amount including VAT is 544,50 €) if the first author, the second author or the last author is not a member of SENPE.*

To complete the process, please send us by e-mail the following documents:

- *Copy of the proof of bank transfer if the payment has been made by this method.*

- *Authorization for card charge if this is your preferred method of payment.*

- *Form filled with the invoice information.*

With the reference (9673)