



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL**

**JULIANA TOMAZ PINHEIRO**

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E A INFLUÊNCIA DA CABERGOLINA NA**  
**NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1**

**FORTALEZA/CE**

**2024**

JULIANA TOMAZ PINHEIRO

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E A INFLUÊNCIA DA CABERGOLINA NA  
NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr.<sup>a</sup> Ana Rosa Pinto Quidute

Coorientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins

FORTALEZA/CE

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

P72t Pinheiro, Juliana Tomaz.  
Transtornos psiquiátricos e a influência da cabergolina na Neoplasia Endócrina Múltipla  
Tipo 1 / Juliana Tomaz Pinheiro. – 2024.  
99 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2024.

Orientação: Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute.

Coorientação: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

1. prolactinoma. 2. cabergolina. 3. impulso. 4. transtornos disruptivos de controle do impulso e da conduta. 5. neoplasia endócrina múltipla tipo 1. I. Título.

CDD 610

---

JULIANA TOMAZ PINHEIRO

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E A INFLUÊNCIA DA CABERGOLINA NA  
NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Aprovada em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Rosa Pinto Quidute (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins (Membro)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Delmar Muniz Lourenço Junior (Membro)  
Universidade de São Paulo (USP)

A Deus, aos meus pais e à minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por guiar meu caminho, demonstrando que seus planos são maiores e melhores que os meus e agradeço à Virgem Maria por iluminar a minha jornada.

Aos meus pais, Sergio e Maria de Jesus pelo apoio incondicional durante toda a minha formação profissional. A eles devo tudo que sou e o que tenho, por não medirem esforços pela minha felicidade. Aos meus irmãos, Mariana e Sergio Filho, dois anjos que eu tenho na terra, pelo apoio emocional e amor. Às minhas sobrinhas, Alice e Cecília por serem minha terapia e dose diária de felicidade. E ao meu namorado, Thales pela compreensão e suporte em todos meus projetos de vida. E à minha cunhada, Yasmin pela amizade e apoio.

Ao meu amado Voinho Arnóbio que foi minha inspiração profissional de ética e honestidade.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à Prof. Dr.<sup>a</sup> Ana Rosa Pinto Quidute, pelo apoio e incentivo ao longo deste percurso. Desde o início da minha residência a considero uma endocrinologista excepcional. Me sinto honrada por carregar o nome desta instituição de ensino e mais ainda por ser sua aluna. A sua expertise e comprometimento com os pacientes são admiráveis. Seus valiosos ensinamentos e suporte me permitiram crescer tanto academicamente quanto pessoalmente. A sua dedicação é inestimável. E ao Dr. Manoel, pela prestatividade e disponibilidade ao longo deste percurso que foram essenciais.

Manifesto minha sincera gratidão aos pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 do Hospital Universitário Walter Cantídio pela participação neste trabalho, doação do seu tempo e por compartilhar suas histórias inspiradoras. O objetivo final deste estudo é melhorar a qualidade de vida e os cuidados na saúde física e mental em pacientes com NEM-1.

Aos meus queridos amigos de pós-graduação, Fellipe e Leo, agradeço a parceria e todo amparo no decorrer da construção desse projeto, sem vocês não teria conseguido realizar a metade. À Lívia agradeço a motivação inicial e inspiração para concretização desse projeto.

Ao grande profissional, Brazil, agradeço a contribuição e paciência na análise e estatística dos dados coletados.

Aos meus queridos staffs, Dr. Italo, Dr. Renan e Dr.<sup>a</sup> Virginia por serem inspiração na pesquisa e na docência. Gratidão aos meus amigos e colegas de profissão da endocrinologia Aline, Camila, Carla, Jéssica, Paulo, Pedro, Renata e Victor pelo apoio profissional e amparo nos momentos de angústia. Agradeço à todas minhas amigas do grupo de infância e da faculdade por todo apoio e compreensão. Ao meu amigo Alefe e às minhas primas Thais, Amanda e Ticiane pelo companheirismo. A amizade de todos vocês, foi imprescindível para atravessar essa fase desafiadora com mais leveza. À minha psicóloga Márcia pela sustentação durante essa fase desafiadora. E ao Rodrigo, psiquiatra pelo enorme apoio com os atendimentos aos nossos pacientes.

Agradeço aos meus alunos e residentes por serem motivação e estímulo na jornada acadêmica.

Agradeço profundamente aos meus familiares, que compreenderam minha ausência em algumas ocasiões devido às demandas da pós-graduação. O acolhimento e apoio foram essenciais para minha jornada acadêmica. O suporte e a compreensão de vocês foram pilares essenciais que me permitiram dedicar-me aos estudos. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, mesmo nos momentos mais desafiadores.

## RESUMO

**Transtornos psiquiátricos e a influência da cabergolina na neoplasia endócrina múltipla Tipo 1. Juliana Tomaz Pinheiro. Orientadora: Ana Rosa Pinto Quidute. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2024.**

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome hereditária rara, autossômica dominante causada por mutações germinativas no gene *MEN1*. NEM-1 é definida por presença em um mesmo indivíduo de tumor hipofisário (TH), nas paratireoides e pâncreas. Prolactinomas são o subtipo mais comum de TH funcionante na NEM-1 e a primeira linha de tratamento é a cabergolina (CAB), um agonista dopaminérgico (AD). Evidências atuais alertam a crescente associação de AD com transtornos do controle do impulso (TCI). Os TCI representam uma necessidade urgente para certos comportamentos como, compras e/ou jogos, hipersexualidade e transtornos alimentares. Os objetivos do trabalho são: avaliar a prevalência dos TCI, ansiedade e depressão na NEM-1; identificar fatores de risco para desenvolvimento de TCI. Foram coletados: dados sociodemográficos e clínicos (comorbidade psiquiátrica, uso de ansiolíticos e CAB, dose e tempo de uso foram coletados em portadores de NEM-1. Utilizadas a Escala Hospitalar para Ansiedade e Depressão (HAD), de Impulsividade de Barratt (BIS-11) e versão curta do questionário para distúrbios impulsivo-compulsivo na doença de Parkinson (QUIP-CS) como adaptação do uso de AD no prolactinoma. Avaliados 66 pacientes portadores de NEM-1, sendo 36 mulheres (55%) com média de idade 42 anos  $\pm$  12 anos, 48 (72.7%) classificados como doença grave, 26 (39%) usuários de CAB e dentre eles 12 (46.2%) também em uso de ansiolíticos. HAD detectou 41 (62.1%) portadores de sintomas de ansiedade, sendo 22 homens (54%). Dos 41/18 (44%) usavam CAB. Sintomas de ansiedade foram associados aos depressivos em 26 indivíduos (63%), ao sedentarismo e à maior pontuação na BIS-11 e QUIP-CS. A razão de chances foi de 7,71 de usuários de CAB utilizarem também ansiolíticos. A HAD detectou 30 (45%) portadores de sintomas de depressão, com predomínio no sexo masculino (63%). Observamos em 7/30 (23%) a presença de alta impulsividade pela BIS-11, sedentarismo em 81% e sintomas depressivos concomitante a sintomas ansiosos em 87%. 8 indivíduos (12%) foram

altamente impulsivos pela BIS-11, idade média  $44 \pm 14$  anos, sendo 75% homens, 50% usuários de CAB, com sintomas ansiosos em 100% e depressivos em 88%. Não houve associação de sintomas ansiosos e depressivos com a CAB. Comportamentos impulsivos pelo QUIP-CS em 51 indivíduos (77%), sendo 31 mulheres (61%), 22 (43%) usuários de CAB, idade média  $42 \pm 13$  anos. Subtipos mais comuns foram *punding* e impulso alimentar em 44%. Associações significativas foram homens com jogo patológico e hipersexualidade; idade mais jovem com compras compulsivas e IMC elevado com impulso alimentar. Destaca-se nos portadores de NEM-1 alta frequência de sintomas ansiosos e depressivos em homens e da combinação destas duas. Apesar de não ter sido encontrada associação do uso de CAB, nota-se mais chances de utilizar simultaneamente ansiolíticos, sendo mais suscetíveis ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos. Foram identificados possíveis fatores de risco em portadores de NEM-1s: sexo masculino, idade mais jovem, IMC e portadores de sintomas ansiosos e/ou depressivos. Os TCI são subdiagnosticados pois não há um instrumento de avaliação específico. É necessário monitorizar efeitos adversos principalmente em indivíduos mais susceptíveis.

**Palavras-chave:** prolactinoma; cabergolina; impulso; transtornos disruptivos de controle do impulso e da conduta; neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

## ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) is a rare, autosomal dominant inherited syndrome caused by germline mutations in the MEN1 gene. MEN-1 is defined by the presence of pituitary, parathyroid and pancreatic tumors in the same individual. Prolactinomas are the most common subtype of functioning HT in MEN-1 and the first line of treatment is cabergoline (CAB), a dopamine agonist (DA). Current evidence warns of the increasing association of DA with impulse control disorders (ICD). ICDs represent an urgent need for certain behaviors such as shopping and/or gambling, hypersexuality and eating disorders. The objectives of the study are: to assess the prevalence of ICDs, anxiety and depression in MEN-1; to identify risk factors for the development of ICD. The following data were collected: sociodemographic and clinical data (psychiatric comorbidity, use of anxiolytics and CAB, dose and time of use) were collected in patients with NEM-1. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Barratt Impulsivity Scale (BIS-11) and short version of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP-CS) were used as an adaptation of the use of AD in prolactinoma. Sixty-six patients with MEN-1 were evaluated, 36 women (55%) with a mean age of 42 years  $\pm$  12 years, 48 (72.7%) classified as having a serious illness, 26 (39%) CAB users and among them 12 (46.2%) also using anxiolytics. HAD detected 41 (62.1%) patients with anxiety symptoms, 22 of whom were men (54%). Of the 41/18 (44%) patients used CAB. Anxiety symptoms were associated with depression in 26 individuals (63%), with a sedentary lifestyle and with higher scores on the BIS-11 and QUIP-CS. The odds ratio was 7.71 for CAB users to also use anxiolytics. HAD detected 30 (45%) patients with depression symptoms, with a predominance of males (63%). We observed in 7/30 (23%) the presence of high impulsivity by BIS-11, sedentary lifestyle in 81% and depressive symptoms concomitant with anxious symptoms in 87%. 8 individuals (12%) were highly impulsive by BIS-11, mean age 44  $\pm$  14 years, 75% men, 50% CAB users, with anxious symptoms in 100% and depressive symptoms in 88%. There was no association between anxiety and depressive symptoms and CAB. Impulsive behaviors were assessed by QUIP-CS in 51 individuals (77%), 31 of whom were women (61%), 22 (43%) CAB users, mean age 42  $\pm$  13 years. The most common subtypes were punding and impulse eating in 44%. Significant associations were men with pathological gambling and hypersexuality; younger age with compulsive shopping; and high BMI

with impulse eating. The high frequency of anxiety and depressive symptoms in men and the combination of these two stands out in MEN-1 patients. Although no association was found with CAB use, there was a greater chance of using anxiolytics simultaneously, being more susceptible to the development of psychiatric disorders. Possible risk factors were identified in MEN-1 patients: male gender, younger age, BMI, and patients with anxiety and/or depressive symptoms. TCIs are underdiagnosed because there is no specific assessment tool. It is necessary to monitor adverse effects, especially in more susceptible individuals.

**Keywords:** prolactinoma; cabergoline; impulse; disruptive impulse control and conduct disorders; multiple endocrine neoplasia type 1.

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 – Características da população de portadores de NEM-1 da amostra do estudo .....                                 | 44 |
| Tabela 2 – Características do uso de CAB e medicações psicotrópicas na amostra geral de 66 indivíduos.....                | 45 |
| Tabela 3 – Comparação entre sintomas de impulso pelo QUIP-CS e dose semanal de CAB.....                                   | 45 |
| Tabela 4 – Regressão logística com desfecho uso de ansiolíticos/ antidepressivos .....                                    | 46 |
| Tabela 5 – Características dos tumores hipofisários na amostra de portadores de NEM-1 .....                               | 47 |
| Tabela 6 – Perfil sociodemográfico dos portadores de NEM-1 considerados como doença grave .....                           | 47 |
| Tabela 7 – Perfil sociodemográfico dos usuários de CAB.....   | 49 |
| Tabela 8 – Uso de CAB e associação com categorias do QUIP-CS e BIS-11.....  | 50 |
| Tabela 9 – Classificação BIS-11 e características sociodemográficas de cada grupo.....                                    | 52 |
| Tabela 10 – Perfil descritivo dos indivíduos altamente impulsivos pelo BIS-11 em comparação pelo uso de Cabergolina ..... | 54 |
| Tabela 11 – Perfil descritivo dos portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD ..   | 56 |
| Tabela 12 – Perfil descritivo dos portadores sintomas de depressão pelo HAD .....   | 59 |
| Tabela 13 – Perfil da população em uso de ansiolítico ou antidepressivo .....   | 62 |
| Tabela 14 – Grupo de indivíduos em uso de ansiolíticos ou antidepressivos e CAB concomitante.....                         | 63 |
| Tabela 15 – Prevalência das subcategorias de TCI pelo QUIP-CS .....   | 64 |
| Tabela 16 – Prevalência quantitativa de pontos do TCI pelo QUIP-CS .....  | 65 |
| Tabela 17 – Perfil descritivo da amostra de portadores de impulsividade pelo QUIP-CS .....                                | 65 |
| Tabela 18 – Relação do sexo com as subcategorias do TCI pelo QUIP-CS.....   | 66 |
| Tabela 19 – Relação da idade com as subcategorias do TCI pelo QUIP-CS .....   | 67 |
| Tabela 20 – Relação da classificação do IMC com o impulso alimentar pelo QUIP-CS .....                                    | 67 |
| Tabela 21 – Indivíduos com avaliação psiquiátrica e resultado das escalas.....  | 68 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |  |
|----------|--|
| AD       | Agonistas dopaminérgicos   |
| BART     | Balloon Analog Risk Task   |
| BAI      | Beck Anxiety Inventory   |
| BDI      | Beck Depression Inventory  |
| BIS/BAS  | Behavioral Inhibition/Activation System  |
| BIS-11   | Escala de Impulsividade de Barratt   |
| CAB      | Cabergolina  |
| CP       | Comorbidades psiquiátricas   |
| DASS21   | Depression Anxiety Stress Scale  |
| DP       | Doença de Parkinson  |
| EDT      | Experiential Discounting Task  |
| FDA      | Food and Drug Administration   |
| GH       | Hormônio do Crescimento  |
| HAD      | Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão                                     |
| HBCS     | Hypersexual Behavior Consequences Scale  |
| HBI      | Hypersexual Behavior Inventory   |
| HPTP     | Hiperparatireoidismo Primário  |
| HUWC     | Hospital Universitário Walter Cantídio   |
| IMC      | Índice de Massa Corpórea   |
| MIDI     | Minnesota Impulse Disorders Interview  |
| MP       | Medicações psicotrópicas   |
| NEM-1    | Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1  |
| OR       | Odds Ratio   |
| PRL      | Prolactina   |
| PRLoma   | Prolactinoma   |
| PTH      | Paratormônio   |
| QUIP     | Questionário para Transtornos Impulsivos-compulsivos na<br>Doença de Parkinson |
| SCL-90-R | Symptom Check List questionnaire   |
| SDRS5    | Social Desirability Response Set Scale   |
| SED      | Serviço de Endocrinologia e Diabetes   |

|      |  |
|------|--|
| ST   | Sela túrcica                               |
| TAG  | Transtorno de Ansiedade Generalizada       |
| TCI  | Transtornos do Controle do Impulso         |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TH   | Tumores hipofisários                       |
| THNF | Tumores hipofisários não funcionantes      |
| TNE  | Tumores Neuroendócrinos Enteropancreáticos |
| VIP  | Polipeptídeo vasoativo intestinal          |

## SUMÁRIO

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | INTRODUÇÃO.....   | 16 |
| 1.1   | Tumores hipofisários na NEM-1 .....   | 21 |
| 1.2   | Tratamento dos tumores hipofisários .....   | 23 |
| 1.3   | Agonistas dopaminérgicos.....   | 24 |
| 1.4   | Transtorno de ansiedade generalizada e transtorno depressivo maior .....  | 25 |
| 1.5   | Transtornos do controle do impulso (TCI).....   | 27 |
| 1.6   | Escala de avaliação para Impulsividade: Questionário para Transtornos Impulsivos-compulsivos na Doença de Parkinson ..... | 31 |
| 1.7   | Fatores determinantes de doença grave na NEM-1.....   | 33 |
| 1.8   | Problema de pesquisa.....   | 35 |
| 2     | OBJETIVOS .....   | 36 |
| 2.1   | Geral.....  | 36 |
| 2.2   | Específicos .....   | 36 |
| 3     | MATERIAIS E MÉTODOS.....  | 37 |
| 3.1   | Tipo de estudo .....  | 37 |
| 3.2   | Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa e aspectos éticos .....  | 37 |
| 3.3   | Local do estudo .....   | 38 |
| 3.4   | Participantes do estudo .....   | 38 |
| 3.4.1 | <i>População</i> .....  | 38 |
| 3.4.2 | <i>Critérios de inclusão</i> .....  | 38 |
| 3.4.3 | <i>Critérios de exclusão</i> .....  | 38 |
| 3.4.4 | <i>Amostra</i> .....  | 39 |
| 3.5   | Coleta dos dados .....  | 39 |
| 3.6   | Instrumentos e medidas de avaliação .....   | 40 |
| 3.6.1 | <i>Questionário sociodemográfico</i> .....  | 40 |
| 3.6.2 | <i>Escala de Impulsividade de Barratt</i> .....   | 40 |
| 3.6.3 | <i>Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão</i> .....   | 41 |
| 3.6.4 | <i>QUIP-CS</i> .....  | 42 |
| 4     | RESULTADOS .....  | 43 |
| 4.1   | Resultados da Escala BIS-11 .....   | 51 |
| 4.2   | Resultado de sintomas de ansiedade pela Escala HAD .....  | 56 |

|     |  |           |
|-----|--|-----------|
| 4.3 | Resultado de sintomas de depressão pela Escala HAD .....         | 58        |
| 4.4 | Análise específica dos pacientes em uso de psicotrópicos .....   | 61        |
| 4.5 | Resultados da Escala QUIP-CS .....                               | 64        |
| 5   | DISCUSSÃO.....   | 69        |
| 6   | CONCLUSÃO.....   | 81        |
|     | REFERÊNCIAS .....  | 83        |
|     | <b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO</b>     |           |
|     | (TCLE).....  | 90        |
|     | <b>APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO .....</b>          | <b>93</b> |
|     | <b>ANEXO A – ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT BIS-11 .....</b> | <b>94</b> |
|     | <b>ANEXO B – ESCALA HOSPITALAR ANSIEDADE E DEPRESSÃO</b>         |           |
|     | <b>(HAD).....</b>  | <b>96</b> |
|     | <b>ANEXO C – PARKINSON'S DISEASE IMPULSIVE-COMPULSIVE</b>        |           |
|     | <b>DISORDERS QUESTIONNAIRE – CURRENT SHORT .....</b>             | <b>97</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome hereditária rara, transmitida de modo autossômico dominante causada principalmente pelo desenvolvimento de mutações germinativas no gene supressor tumoral *MEN1*, localizado no braço longo do cromossomo 11 (11q13) (Thakker *et al.*, 2012; Al-Salameh *et al.*, 2021; Brandi *et al.*, 2021).

Estima-se que prevalência de NEM-1 é cerca de 3 a 20/100.000. A NEM-1 é uma doença com amplo espectro de combinações de tumores endócrino e não endócrinos, que acomete igualmente ambos os sexos, podendo ocorrer uma associação de mais de 20 tipos de tumores diferentes, sendo os três sítios principais de neoplasias e marcadores da síndrome a presença de: hiperparatireoidismo primário (HPTP), tumores hipofisários (TH) e tumores enteropancreáticos (Thakker *et al.*, 2012; Brandi *et al.*, 2021).

A diagnóstico clínico de NEM-1 habitualmente é definido pelo envolvimento de tumores em pelo menos dois de três principais regiões afetadas: adenohipófise, paratireoide e enteropancreática (Giusti *et al.*, 2017).

O diagnóstico de NEM-1 impacta toda a família, pois os parentes de primeiro grau possuem 50% de risco de serem portadores (Brandi *et al.*, 2021). Devido a sua alta penetrância, a maioria dos pacientes apresenta vários casos na família. No entanto, em até 10% dos casos-índices, a forma esporádica pode ocorrer de maneira infrequente onde não há o acometimento na geração parental (Kamilaris; Stratakis, 2019). Ademais, praticamente todos os indivíduos portadores de NEM-1 passam por pelo menos uma cirurgia relacionada aos tumores envolvidos durante a sua vida (Gaujoux *et al.*, 2022).

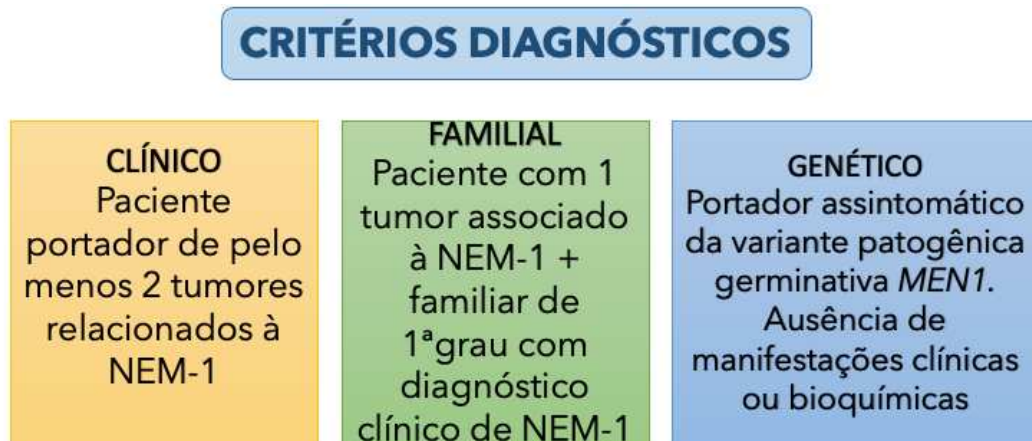
Geralmente a ocorrência de manifestações clínicas tem início aos 20 anos em 50% dos casos e aos 40 anos em 95%, sendo comumente esperado o desenvolvimento das manifestações clínicas antes dos 50 anos de idade (Thakker *et al.*, 2012; Brandi *et al.*, 2021).

O diagnóstico de NEM-1 de acordo com subtipos é dado através dos critérios:

- I. Genético: ausência de comemorativos clínicos ou bioquímicos, sendo portador assintomático da variante patogênica germinativa *MEN1*;

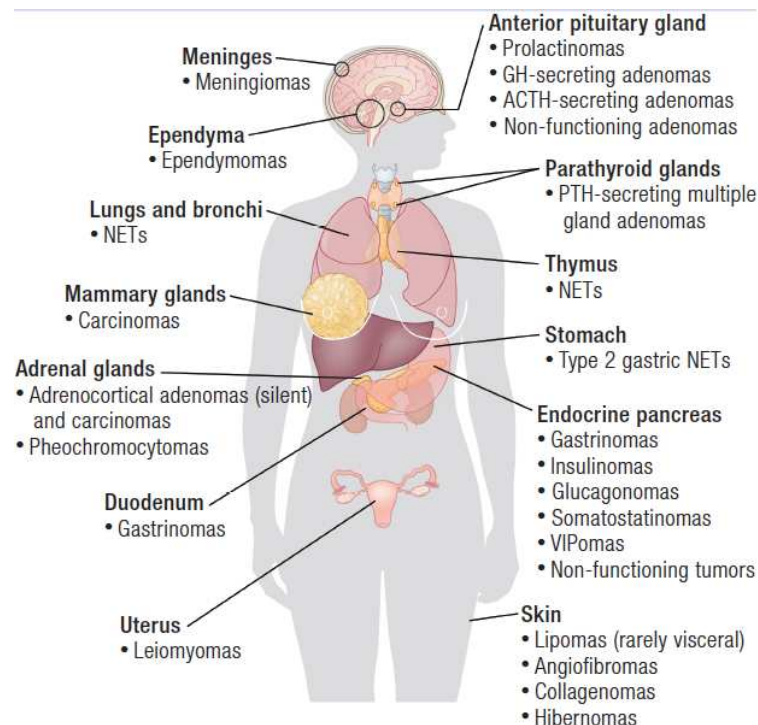
- II. Familiar: presença de um tumor relacionado à NEM-1 e um familiar de primeiro grau com diagnóstico clínico de NEM-1;
- III. Clínico: paciente portador de pelo menos 2 tumores relacionados à NEM-1 (Brandi *et al.*, 2021).

Figura 1 – Critérios diagnósticos de NEM-1



Fonte: Brandi *et al.* (2021).

Figura 2 – Órgãos acometidos pela NEM-1



Fonte: Brandi *et al.* (2021).

O diagnóstico formal na maioria dos casos é tardio e requer um alto nível de suspeição diante de um caso com algum dos tumores tipicamente associados.

A mutação do gene *MEN1* possibilita a detecção precoce de indivíduos assintomáticos, muitos anos antes do aparecimento de alterações bioquímicas ou manifestações clínicas (Giusti *et al.*, 2017). Por conta disso, recomenda-se realizar teste genético diante das situações (Thakker *et al.*, 2012; Brandi *et al.*, 2021):

- I. Indivíduo com diagnóstico clínico de NEM-1;
- II. Nos parentes de primeiro grau de portadores da mutação *MEN1*: sintomáticos com a presença de pelo menos um tumor relacionado a NEM-1 ou mesmo independente do quadro clínico;
- III. Em casos suspeitos de NEM-1 ou manifestações clínicas incomuns (adenomas de paratireoide antes dos 30 anos de idade e/ou com doença multiglandular de paratireoide, gastrinoma ou múltiplos tumores neuroendócrinos pancreáticos em qualquer idade).

Baseado nestes critérios diagnósticos, a mutação do gene *MEN1* é encontrada em cerca de 90% dos indivíduos. Contudo não há descrição na literatura de correlações genótipo-fenótipo, inclusive dentro da mesma família ou idade do início dos sintomas e os tipos de tumores podem diferir significativamente (Kamilaris; Stratakis, 2019).

Deve-se suspeitar principalmente se os tumores típicos se manifestem em idade mais jovem ou apresentação síncronas ou assíncronas de múltiplos tumores dos tecidos endócrinos. É indicado pesquisa genética em todos os pacientes com diagnóstico clínico e em pacientes com suspeita clínica de NEM-1, ou seja, merecem investigação os casos de adenoma de paratireoide com menos de 30 anos de idade, macroadenoma de hipófise esporádico abaixo dos 30 anos, macroprolatinoma em menos de 20 anos, doença multiglandular (paratireoides, duodeno, pâncreas), gastrinoma, dois ou mais tumores associados à NEM-1 (não clássicos) e familiares de primeiro grau de paciente com diagnóstico clínico e genético de NEM-1 (Cuny *et al.*, 2013).

Além dos tumores tradicionalmente envolvidos há também uma predisposição para gastrinomas no duodeno, tumores neuroendócrinos broncopulmonares e típicos, carcinoides gástricos, adenomas adrenais, angiofibromas, lipomas, feocromocitoma, meningiomas, ependimomas, leiomiomas e um risco aumentado de desenvolver câncer de mama nas mulheres (Thakker *et al.*, 2012; Giusti *et al.*, 2017; Brandi *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas dependem do local acometido e da produção hormonal. O HPTP é a manifestação mais comum, com quase 100% de penetrância geral aos 50 anos de idade. Geralmente, é a primeira manifestação clínica ou laboratorial da NEM-1, por conta disso, o surgimento de sintomas relacionados a hipercalcemia ou a detecção laboratorial de hipercalcemia durante o seguimento são um bom indício para triagem e vigilância, em conjunto com o paratormônio (PTH) (Thakker *et al.*, 2012; Al-Salameh *et al.*, 2021; Brandi *et al.*, 2021).

De forma similar ao HPTP esporádico, a maioria dos pacientes é assintomática ou oligossintomática podendo apresentar nefrolitíase, baixa densidade mineral óssea e sintomas decorrentes da hipercalcemia como, poliúria, polidipsia e constipação. Por outro lado, HPTP associado a NEM-1 possui particularidades distintas da forma esporádica, como acometimento igual entre os sexos em contraste com o predomínio feminino na forma esporádica. É comumente visto o envolvimento múltiplas glândulas, diferentemente do único adenoma de paratireoide em 80 a 85 % dos casos na forma esporádica (Eller-Vainicher *et al.*, 2009; Thakker *et al.*, 2012).

O tratamento preferencial é a cirurgia de paratiroidectomia, sendo recomendada a forma subtotal. Entretanto, a reabordagem cirúrgica é frequentemente necessária pois o tecido paratireoideano hiperplásico pode crescer ao ser estimulado nos locais embriológicos ao longo de seu trajeto no pescoço e no mediastino. Recomenda-se a timectomia transcervical concomitante pois diminui a taxa de recorrência (Brandi *et al.*, 2021).

Os tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (TNE) são altamente prevalentes e a principal causa de óbito precoce relacionado à NEM-1, com taxas de 70%, pela doença metastática. A prevalência é cerca de 50% aos 50 anos de idade, chegando a 90% após os 80 anos (Thakker *et al.*, 2012; Brandi *et al.*, 2021).

Desde a juventude, é aconselhável que os portadores de NEM-1 passem por um rastreamento minucioso, mesmo que assintomáticos, para possibilitar intervenções precoces e prevenir o agravamento da morbidade e o desenvolvimento de doença metastática. Por conta disso, as diretrizes clínicas recomendam dosagem de marcadores tumorais bioquímicos plasmáticos associados a exames de imagem ou ultrassom endoscópico tanto para o rastreio de novos tumores como para monitoramento de tumores já detectados. A triagem é feita pela avaliação hormonal do trato gastrointestinal através da medição de gastrina, glucagon, polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP), polipeptídeo pancreático, cromogranina A e insulina

combinado com dosagem da glicemia de jejum. Não existe um consenso para o rastreamento de imagem ideal, já que isso depende dos recursos disponíveis localmente, do julgamento clínico e das preferências do paciente, porém recomenda-se pelo menos anualmente um protocolo de imagem que visualize o pâncreas e duodeno (Thakker *et al.*, 2012).

Os TNE não funcionantes são a forma mais comum na NEM-1 com prevalência de 50 %. Ainda não há consenso sobre a periodicidade ideal de acompanhamento e escolha do momento ideal para intervenção cirúrgica, sendo a única opção curativa. De maneira geral, os TNE não funcionantes menores de 2 cm tendem a apresentar um comportamento estável, portanto a abordagem de monitoramento e vigilância parece ser uma opção segura (Brandi *et al.*, 2021).

Embora não haja consenso sobre indicação de cirurgia para TNE pancreáticos não funcionantes, Thakker *et al.* (2012) sugerem considerar intervenção cirúrgica em tumores maiores que 1 cm e/ou se crescimento significativo da lesão dentro de 6 a 12 meses. Ao passo que, outras opções terapêuticas como análogos de somatostatina, quimioterapia, radioterapia direcionada podem ser utilizadas para massa tumoral irressecável (Thakker *et al.*, 2012).

Por outro lado, os TNE funcionantes são diagnosticados pela elevação dos marcadores bioquímicos e pelos sintomas decorrentes do hormônio produzido. O gastrinoma é o subtipo TNE funcionante mais frequente na NEM-1, ocorre em cerca de 30% dos indivíduos, ele causa hipergastrinemia que pode ocasionar a hipersecreção de ácido do estômago gerando como consequência úlcera péptica grave e até mesmo sangramento do trato digestivo, denominando a síndrome de *Zollinger-Ellison* (Brandi *et al.*, 2021). Os níveis séricos de gastrina guiam a vigilância, outros diagnósticos associados ou podem embasar a seleção de pacientes candidatos à cirurgia (Beek *et al.*, 2019).

Os gastrinomas na NEM-1 geralmente são lesões pequenas e o tratamento da úlcera péptica com inibidores da bomba de prótons é eficaz, podendo ser associado análogos da somatostatina para controle da acidez. Pode-se considerar tratamento cirúrgico em alguns casos, mas ainda há controvérsias sobre a indicação e o melhor momento, pois a cirurgia é extensa e nem sempre curativa. A vigilância por endoscopia periodicamente é indicada em casos de hipergastrinemia a fim de identificar doença ulcerosa péptica e carcinoide gástrico (Thakker *et al.*, 2012; Beek *et al.*, 2019; Brandi *et al.*, 2021).

Ao passo que, os insulinomas apresentam incidência de 10 a 15 %. São responsáveis pela causa de hipoglicemias sintomáticas e ameaçadoras à vida. Durante o seguimento, o tamanho do TNE deve ser levado em consideração para decidir sobre a periodicidade da vigilância com imagem e quando indicar a cirurgia, pois o maior tamanho tumoral está associado a maior chance de metástases e pior sobrevida (Brandi *et al.*, 2021).

O objetivo principal do tratamento é garantir que os indivíduos permaneçam livres de doença e sintomas pelo máximo de tempo possível, preservando uma boa qualidade de vida (Thakker *et al.*, 2012). A extensão da intervenção cirúrgica e o momento ideal no caso de TNE duodenopancreáticos são controversos, e a escolha depende da gravidade dos sintomas, da extensão da doença, do componente funcional, da localização e da necessidade de enucleação simples e o tipo de procedimento, pancreatectomia subtotal ou total e pancreatoduodenectomia (Brandi *et al.*, 2021). O tratamento nos casos de TNE pancreático funcional, visa à cura, quando possível, por meio de intervenção cirúrgica.

A expectativa de vida dos indivíduos com NEM-1 é reduzida, os desfechos resultantes dos tratamentos dos tumores endócrinos não são considerados de sucesso devido à multiplicidade e agressividade dos tumores. O acompanhamento clínico por uma equipe multidisciplinar de especialistas com experiência no manejo de tumores endócrinos de forma longitudinal é extremamente importante pois melhora consideravelmente o prognóstico pela detecção pré-sintomática de tumores (Thakker *et al.*, 2012). Portanto, através das intervenções apropriadas pode-se melhorar significativamente a sobrevida nessa condição (Thakker *et al.*, 2012; Kamilaris; Stratakis, 2019).

É mandatório explicar aos portadores de NEM-1 sobre o curso esperado das manifestações clínicas envolvidas, especialmente sobre a benignidade dos TH, visando diminuir o fardo emocional (Leeuwaarde *et al.*, 2018).

### **1.1 Tumores hipofisários na NEM-1**

É estimado que apenas 5 % dos pacientes com adenomas hipofisários tenham diagnóstico de NEM-1, em contrapartida, a prevalência dos TH associados a NEM-1 é altamente variável nos estudos, em média acima de 30% (Brandi *et al.*,

2021). Através da busca ativa tem-se diagnosticado novos casos de NEM-1 em 5% a 7.7 % em estudos de TH esporádicos (Nunes *et al.*, 2014).

Os TH em portadores de NEM-1 foram considerados agressivos em diversas publicações devido à presença de lesões múltiplas ao diagnóstico, ao maior tamanho em comparação aos TH esporádicos e à resposta reduzida à terapia padrão. Por esse motivo, é fundamental antecipar a triagem para idade de 5 anos (Brandi *et al.*, 2021).

Em um estudo caso-controle de TH esporádicos e TH associados a NEM-1 foi encontrado maior prevalência de tumores múltiplos (produtores de prolactina e ACTH) e ainda, maior frequência de tumores invasivos nos casos associados à NEM-1 (Trouillas *et al.*, 2008).

Destaca-se a importância da busca ativa de novos casos de NEM-1 dentre os TH esporádicos. O estudo de Damianse *et al.* (2022) avaliou 255 indivíduos com TH esporádicos quanto à presença de NEM-1 através do cálcio sérico e PTH. A partir dessa análise, recomenda-se investigação genética do gene *MEN1* e rastreio de outros tumores, em casos de TH associados a hipercalcemia dependente do PTH, pois tal rastreio de HPTP pode ser útil para o diagnóstico de NEM-1.

O TH pode ser a manifestação inicial da NEM-1 em até 25% dos casos, sendo mais suscetível em idades mais precoces. Ao passo que, eles se manifestam de forma clínico-labotatorial equivalente a forma esporádica (Thakker *et al.*, 2012; Brandi *et al.*, 2021). Em grande parte das séries, o prolactinoma corresponde a terceira manifestação clínica mais frequente da NEM-1 em 60% dos casos, em seguida do TH clinicamente não funcionando em 15% (Goudet *et al.*, 2011). Há também relatos de prevalência de acromegalia em até 25 % dos casos e doença de Cushing em até 4 %.

O prolactinoma é um TH benigno, sendo o subtipo mais comum. Ele se desenvolve a partir das células neuroendócrinas da hipófise anterior e caracteriza-se pela secreção do hormônio prolactina (PRL). Os sintomas mais comuns nas mulheres pré-menopausa são galactorreia, amenorreia e infertilidade e nos homens são hipogonadismo ou ginecomastia, cefaleia e alteração visual (Giraldi; Ioachimescu, 2020).

Devido ao protocolo de rastreio periódico com imagem da sela túrcica (ST), há aumento do diagnóstico de TH clinicamente não funcionando ainda na fase

assintomática, em grande parte das vezes como microadenomas (lesões menores de 1 cm) (Thakker *et al.*, 2012).

O seguimento clínico com avaliação periódica de ressonância de ST é imprescindível, pois na NEM-1 a apresentação dos tumores múltiplos pode ser sincrônica ou assincrônicos. É possível encontrar a associação de TH secretor e TH clinicamente não funcionante, assim como também TH cosecretores.

## 1.2 Tratamento dos tumores hipofisários

No caso de TH não funcionantes (THNF), a cirurgia é o principal método terapêutico quando indicada. Geralmente, microadenomas não funcionantes são apenas monitorizados, a intervenção cirúrgica torna-se necessária quando apresentam crescimento que se aproxima do quiasma óptico (Brandi *et al.*, 2021).

Em relação aos prolactinomas, a manifestação clínica, laboratorial e o tratamento dessa condição são semelhantes aos dos TH esporádicos. A primeira linha de tratamento é medicamentosa, através dos agonistas dopaminérgicos (AD), diferente dos demais subtipos de adenomas que preferencialmente são tratados com cirurgia. Os AD são efetivos para tratamento em 80-90% dos casos (Benetti-Pinto *et al.*, 2024).

A cirurgia de hipófise no prolactinoma deve ser considerada quando há intolerância aos efeitos colaterais, resistência aos AD, perda visual decorrente do TH, efeito de massa, apoplexia hipofisária, fístula liquórica após o tratamento medicamentoso, em indivíduos dependentes de antipsicóticos, preferência individual do paciente e em mulheres com macroprolactinoma que não obtiveram diminuição tumoral e desejam engravidar (Thakker *et al.*, 2012; Rutkowski; Aghi, 2018; Giraldi; Ioachimescu, 2020; Benetti-Pinto *et al.*, 2024).

Os AD também são utilizados nos TH cosecretores de GH-PRL eventualmente, se não for possível o controle apenas com análogo da somatostatina, assim como em THNF e doença de Cushing. Outras modalidades de tratamento como radioterapia podem ser consideradas em casos de lesões persistentes, recorrentes e invasivas (Thakker *et al.*, 2012; Almalki *et al.*, 2024).

O tratamento medicamentoso é indicado para os casos sintomáticos (galactorréia e hipogonadismo), macroadenomas (tumores maiores que 1 centímetro) ou microadenomas em expansão (Barake *et al.*, 2014).

A reavaliação do status do TH com imagem de ST deve ser realizada após a menopausa, gravidez e após um ou dois anos do uso de AD ou em casos de risco de efeitos compressivos e resposta inadequada à terapia (Benetti-Pinto *et al.*, 2024).

### 1.3 Agonistas dopaminérgicos

A dopamina atua inibindo a secreção de PRL pelas células lactotróficas modulando a expressão de PRL, induzindo apoptose de células neoplásicas e controlando a proliferação celular. Dentre os cinco receptores de dopamina, a ativação do receptor D2 é o mais potente na inibição da secreção de PRL, reduzindo o acúmulo de AMP cíclico e os níveis de cálcio celular (Giraldi; Ioachimescu, 2020). Além disso, a dopamina desempenha funções fisiológicas na motivação, no controle das funções motoras e na aprendizagem por meio de reforço (Sahin *et al.*, 2023).

Os AD são aplicados no tratamento da doença de Parkinson (DP), síndrome das pernas inquietas, prolactinoma, inibição da lactação, doença de Cushing, acromegalia e THNF em algumas situações (Grall-Bronnec *et al.*, 2018; Giraldi; Ioachimescu, 2020). Normalmente as doses empregadas para DP e síndrome das pernas inquietas são habitualmente mais elevadas.

A cabergolina (CAB) é o tratamento de primeira linha, por ser mais efetiva e tolerável que a bromocriptina no manejo dos prolactinomas. Ela possui um mecanismo de ação seletivo para o receptor de dopamina D2, atuando através da inibição da adenil-ciclase na supressão dos lactótrofos, as células responsáveis pela produção de PRL, com consequentemente diminuição tumoral e restauração da função gonadal na maioria dos casos (Barake; Klibanski; Tritos, 2018).

O uso da terapia contínua com CAB geralmente é mantido de longa data, sendo recomendada por pelo menos dois anos, antes de planejar desmame ou diminuição gradual da dose, desde que seja obtido controle dos sintomas e normalização da PRL sérica (Benetti-Pinto *et al.*, 2024). Na menopausa, considera-se descontinuar a medicação em mulheres assintomáticas que tenham obtido sucesso no tratamento com redução do volume tumoral. A CAB é considerada altamente efetiva pois é capaz de normalizar os níveis da PRL em 60-90% dos casos (Sousa *et al.*, 2017). Entretanto, a suspensão da terapia com AD está ligada à recorrência de hiperprolactinemia na maioria dos pacientes. Em vista disso, os casos que possuem maior chance de manter remissão são aqueles que apresentam normalização da PRL

em vigência de dose baixa de AD e que tiveram uma redução prévia do TH (Giraldi; Ioachimescu, 2020).

A PRL sérica e dimensão do TH inicial, assim como a resposta aos AD observada entre 3 e 6 meses do início do tratamento, parecem ser importantes preditores do desfecho satisfatório na terapia a longo prazo com AD (Giraldi; Ioachimescu, 2020).

O uso da CAB geralmente é bem tolerado e os efeitos colaterais mais comuns são: náusea, tontura, cefaleia, hipotensão postural e sintomas relacionados ao trato gastrointestinal (Sousa *et al.*, 2017). Usualmente os efeitos colaterais podem ser amenizados com progressão de dose lenta e gradual, portanto na prática, inicia-se com doses baixas e aumenta-se conforme a tolerância (Benetti-Pinto *et al.*, 2024).

A monitorização mais cautelosa é necessária em caso de doses mais altas pelo risco de efeitos adversos raros, porém, mais graves como: doença de válvulas cardíacas e sintomas neuropsiquiátricos, que incluem ansiedade, depressão, aumento da libido, transtornos do controle de impulsos (TCI) e sintomas neuropsiquiátricos, que podem ser exacerbadas ou surgir como novas complicações em consequência do tratamento com AD (Almalki *et al.*, 2024; Cui *et al.*, 2024). Normalmente, os sintomas do TCI são resolvidos após a interrupção da CAB (Giraldi; Ioachimescu, 2020).

Os casos de hiperprolactinemia tratados com AD podem evoluir com mudanças de humor e comportamento, mesmo sem histórico psiquiátrico (Ioachimescu *et al.*, 2019). Devido a isso, a terapia com AD representa um risco subestimado ao desenvolvimento de TCI (Barake *et al.*, 2014). Evidências recentes alertam sobre a preocupação de TCI induzidos pelos AD (Voon; Mehta; Hallett, 2011; Sahin *et al.*, 2023).

#### **1.4 Transtorno de ansiedade generalizada e transtorno depressivo maior**

Os transtornos neuropsiquiátricos mais graves influenciam diretamente na qualidade de vida com impacto no processo de diagnóstico e tratamento (Cui *et al.*, 2024).

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) tem como características essenciais a ansiedade e preocupação excessivas, sendo de difícil controle e causam sofrimento ou prejuízo funcional. Os sintomas tendem a ser crônicos e flutuantes na

forma de remissões e recidivas. O caráter patológico se deve às particularidades: intensidade, duração ou frequência da ansiedade e preocupação desproporcional à probabilidade real ou ao impacto do evento antecipado (American Psychiatric Association, 2014).

Na fisiopatologia, há o envolvimento de fatores genéticos que tornam o indivíduo suscetível somado aos fatores ambientais que podem ser modulados pelo suporte social (Culpepper, 2009).

O distúrbio de ansiedade é quase duas vezes mais comum em mulheres (Kessler *et al.*, 2008). A prevalência mundial de transtornos de humor denota o acometimento ao longo da vida de 63 % (Ruscio *et al.*, 2017). Esse dado mostra a importância dos cuidados em saúde mental principalmente na população mais vulnerável, já que o stress pode afetar tanto a saúde mental quanto física. Além de tudo, o TAG pode estar associado ao aumento das taxas de transtornos por uso de álcool e outras substâncias, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo (American Psychiatric Association, 2014).

As consequências do TAG estão associadas a prejuízos psicossociais substanciais em vários setores da vida, incluindo ocupacional e social (Naragon-Gainey; Gallagher; Brown, 2014). Além disso, tem impacto direto na qualidade de vida, causando desmotivação em medidas de autocuidado que influenciam o manejo de outras doenças crônicas associadas e está correlacionado com morbimortalidade cardiovasculares (Tully; Cosh; Baune, 2013; Butnorieni *et al.*, 2015).

No transtorno depressivo maior (TDM) nota-se presença de humor triste, vazio ou irritável associado a alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade funcional. Ele é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódio (American Psychiatric Association, 2014).

A escala de ansiedade e depressão (HAD) tem o objetivo de mensurar fatores de ansiedade e humor depressivo, mas para o diagnóstico dessas duas condições é necessária avaliação clínica feita por profissionais capacitados através dos critérios da DSM-V (American Psychiatric Association, 2014).

## 1.5 Transtornos do controle do impulso (TCI)

A impulsividade faz parte da condição humana, porém denomina-se como transtorno quando se apresenta intensamente e acarreta consequências disfuncionais que atrapalham o bem-estar social e o relacionamento interpessoal. É um fenótipo complexo com diversos padrões cognitivos e comportamentais. Ela é manifestada em diversos transtornos, como nos transtornos do controle do impulso (jogo patológico, piromania, cleptomania, tricotilomania) quanto em transtornos de personalidade (personalidade antissocial e personalidade *borderline*) e além de outros, como dependência e abuso de substâncias, transtorno afetivo bipolar e o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (Moeller *et al.*, 2001; American Psychiatric Association, 2014).

A impulsividade possui três pilares: mudanças no curso da ação com ausência de um julgamento consciente prévio; comportamentos impensados; tendência a agir com menor nível de planejamento com falta de consideração pelas consequências do comportamento a longo prazo (Moeller *et al.*, 2001).

Os TCI são uma classe de desordens psiquiátricas manifestados por uma necessidade urgente para certos comportamentos como, compras compulsivas, jogo patológico, hipersexualidade, comer compulsivo, outros comportamentos como *punding* e uso compulsivo da medicação. Caracteristicamente há incapacidade de resistir a um impulso em troca de uma recompensa imediata, desconsiderando quaisquer consequências negativas futuras para o próprio indivíduo ou aos outros, sejam eles financeiros, sociais ou relacionados à saúde, podendo ter efeitos devastadores (Voon; Mehta; Hallett, 2011; Barake; Klibanski; Tritos, 2018). Eles envolvem distúrbios no autocontrole de emoções e comportamentos (American Psychiatric Association, 2014).

Os TCI são distúrbios psicopatológicos subdiagnosticados decorrentes da terapia dopaminérgica em distúrbios neurológicos, como DP e síndrome das pernas inquietas e ainda menos reconhecidos nos distúrbios endócrinos. Eles são mais evidentes em distúrbios neurológicos devido ao uso de altas doses de AD por período prolongado e agentes sem receptores seletivos de dopamina (Bancos *et al.*, 2014).

Esses transtornos possuem alta correlação com a DP, apresentando *Odds Ratio* (OR) de 2.07 de maneira geral e de 4.26 para hipersexualidade. Os TCI possuem um amplo espectro de apresentação clínica e esses comportamentos

disfuncionais podem levar a piora da qualidade de vida, grande sobrecarga ao cuidador e graves prejuízos sociais e financeiros (Weintraub; Claassen, 2017).

As evidências científicas atualmente em casos de prolactinomas apresentam prevalência variável dos TCI, elas são baseadas principalmente em relatos de casos e estudos transversais. Na DP foram identificados como fatores de risco prováveis para desenvolvimento de TCI o uso de AD, idade mais jovem, sexo masculino, consumo de álcool e uso de drogas, histórico pessoal ou familiar de tabagismo, estado civil solteiro, histórico pessoal ou familiar de depressão e transtornos (Weintraub; Claassen, 2017). Ainda faltam dados consistentes sobre a prevalência dos TCI em prolactinomas e os potenciais fatores de risco (Thondam *et al.*, 2013; Almanzar; Zapata-Vega; Raya, 2013; Bancos *et al.*, 2014; Sousa *et al.*, 2017; Dogansen *et al.*, 2019; Sousa *et al.*, 2020).

Ainda há controvérsias em torno dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do TCI induzida por AD. Entretanto, sabe-se que a terapia com AD é capaz de alterar a sinalização neuronal da antecipação da recompensa causando uma hiperativação dopaminérgica mesolímbica, especificamente dos receptores dopaminérgicos D3, aumentando assim, a susceptibilidade para o TCI (Sahin *et al.*, 2023).

Ao passo que, a CAB apresenta certa afinidade pelo receptor de dopamina D3 expresso em regiões cerebrais que controlam a recompensa, as emoções e a motivação e desempenha função na regulação de funções motoras, vícios, cognição, esquizofrenia e outros processos fisiológicos (Cui *et al.*, 2024).

Além dos receptores de dopamina, as enzimas envolvidas no metabolismo da dopamina desempenham um papel significativo no desenvolvimento do TCI. O acometimento de TCI em usuários de AD em indivíduos selecionados, sugere que há o envolvimento comum neurobiológico e clínico para suscetibilidade individual. Os polimorfismos genéticos que afetam o sistema dopaminérgico desempenham um papel importante no desenvolvimento do TCI induzido por AD (Sahin *et al.*, 2023).

Os TCI são considerados raros em pacientes com prolactinoma devido ao fato de que na maioria dos casos são necessárias baixas doses de CAB, ademais a CAB tem menor afinidade pelo receptor dopaminérgico D3 (Cui *et al.*, 2024). A prevalência dos TCI é amplamente variável, com níveis nulos até 61.1%, a depender da amostra e metodologia utilizada. O Quadro 1 resume a média dos TCI nos

principais estudos de prolactinoma. Todavia, é notável que um a cada seis pacientes com prolactinoma apresentam TCI associado ao uso de AD (Dogansen *et al.*, 2019).

O diagnóstico desta condição é desafiador pois, não há um instrumento específico e nem uma abordagem uniforme de diagnóstico para avaliação sistemática dos efeitos colaterais durante o tratamento de AD a longo prazo (American Psychiatric Association, 2014).

Na população geral a prevalência de TCI foi de 8.4% na amostra de 5037 indivíduos (Viana; Andrade, 2012). Estima-se que a prevalência de TCI associado ao uso de AD gira em torno de 8 a 25 % (Passos *et al.*, 2002). O *Food and Drug Administration* (FDA) realizou em 2014 uma análise retrospectiva de 1580 episódios de TCI associados ao uso de AD notificados ao FDA, foi visto que 3.5% desses eventos ocorreram em pacientes tratados por hiperprolactinemia (Moore; Glenmullen; Mattison, 2014). Já no estudo de Bancos *et al.* (2014) a prevalência encontrada foi de 24,6% em pacientes com prolactinoma.

Quadro 1 – Prevalência dos TCI associado ao uso de AD em prolactinomas

| Autor                         | Amostra da população   | Desenho do estudo | Categoria do estudo | Características   | Prevalência  |
|-------------------------------|--|-------------------|---------------------|---|--|
| Bancos <i>et al.</i> (2014)   | PRLomas em uso de AD (N=77) X grupo controle THNF (N =70)  | Transversal       | Único centro        | Excluiu indivíduos com diagnóstico de TCI preexistente e uso prévio de AD | 19/77 (24.6%) grupo AD X 12/70 (17.1%) grupo controle N= 147 |
| Barake <i>et al.</i> (2014)   | Hiperprolactinemia em uso de AD (N =10) X hiperprolactinemia (N =10) sem tratamento X THNF e cisto de Rathke (N =10) | Transversal       | Único centro        | Excluiu CP e MP   | Sem evidência clínica de TCI N= 30                           |
| Celik <i>et al.</i> (2018)    | PRLoma (N =25), THNF (N =31) e grupo controle sem TH (N=32)  | Prospectivo       | Único centro        | Excluiu CP/ histórico de TCI  | 2/25 (8%) associado à CAB N=88                               |
| Dogansen <i>et al.</i> (2019) | PRLoma em uso de AD  | Transversal       | Multicêntrico       | Excluiu CP  | 51(17%) N=308  |

|                              |   |             |               |   |  |
|------------------------------|---|-------------|---------------|---|--|
| Sousa <i>et al.</i> (2020)   | PRLoma em uso de AD (N =113) X grupo controle (N=99)  | Transversal | Multicêntrico | Excluiu MP no grupo AD e histórico de TCI no grupo controle | 69/113 (61.1%) grupo AD X grupo controle 41/99 (42.4%) p = 0.01 N= 212 |
| Beccuti <i>et al.</i> (2021) | PRLoma, TH cosecretores e acromegalia grupo com exposição ao AD atual ou prévio (N= 132) X grupo que nunca usou AD (N=58) | Transversal | Único centro  | Excluiu CP  | 60/132 (46%) grupo AD X 14/58 (24%) p <0.01 N=132                      |
| Sahin <i>et al.</i> (2023)   | PRLomas em uso de CAB   | Transversal | Único centro  | Excluiu CP e MP   | 20/72 (27.8%) N = 72   |
| Almalki <i>et al.</i> (2024) | PRLoma (N=187) e THNF (N=13)  | Transversal | Multicêntrico | Excluiu indivíduos com diagnóstico de TCI preexistente      | 104/200 (52%) N=200  |

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: AD: agonista dopaminérgicos; CP: comorbidades psiquiátricas; MP: medicações psicotrópicas; PRLoma: Prolactinoma; TCI: transtornos do controle de impulsos; TH: tumor hipofisário; THNF: Tumor hipofisário não funcionante.

O ambulatório de neuroendócrino do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), é um centro de referência para pacientes portadores NEM-1 com cerca de 100 pacientes em acompanhamento. Nos últimos anos, tem-se observado pelos profissionais da equipe multidisciplinar, dentre eles, psicólogos e endocrinologistas, uma alta prevalência de transtornos de ansiedade e nos portadores de NEM-1. Dentre os indivíduos com NEM-1 deste centro, foi constatado em 27 de 35 indivíduos (77.1 %) com sintomas de ansiedade ou depressão e 22 de 35 (62.8%) associação das duas condições através da escala HAD (Sales, 2023).

Ao longo dos anos, tem-se notado um alto índice de doença considerada como grave nos indivíduos com NEM-1 acompanhados neste centro terciário que pode influenciar em fatores emocionais. Nota-se que os pacientes apresentam uma alta morbidade e intervenções cirúrgicas recorrentes.

## 1.6 Escala de avaliação para Impulsividade: Questionário para Transtornos Impulsivos-compulsivos na Doença de Parkinson

O questionário QUIP é instrumento auto administrável de triagem validado na literatura, considerado padrão-ouro para comportamentos impulsivos-compulsivos específicos da DP com sensibilidade de 96%. Ele é dividido em três seções: a primeira avalia comportamentos de TCI (jogo patológico/jogo de azar, hipersexualidade, compras e comer compulsivo); a segunda seção é sobre outros tipos de comportamentos compulsivos (*punding*, fascinação intensa por uma atividade ou *hobby* específico e andar ou dirigir sem rumo); e a terceira seção avalia o uso compulsivo da medicação AD (Weintraub *et al.*, 2009). As questões do QUIP se referem a comportamentos que ocorreram a qualquer momento desde o início da DP (não necessariamente presentes no momento da avaliação) e que tenham durado no mínimo 4 semanas.

Este questionário é considerado longo composto por 30 questões, por conta disso foi desenvolvido uma versão mais prática com apenas 13 questões que já é traduzida e validada no Brasil (Weintraub *et al.*, 2009; Krieger *et al.*, 2017; American Psychiatric Association, 2014). O QUIP-CS (Questionário para Transtornos Impulsivos-compulsivos na Doença de Parkinson versão curta) (ANEXO C) possui um desempenho similar a versão original com sensibilidade de 94% na identificação de pelo menos um TCI (Weintraub *et al.*, 2009). O rastreio positivo deve acompanhar uma avaliação clínica minuciosa a fim de determinar a gravidade dos sintomas e necessidade de tratamento direcionado (Weintraub *et al.*, 2009). Além disso, a entrevista clínica é capaz de diferenciar se o comportamento sexual é disfuncional ou representa o retorno da libido após reversão do hipogonadismo com o tratamento de AD em caso de prolactinoma (Beccuti *et al.*, 2021).

Devido a inexistência de um instrumento específico de avaliação para os TCI relacionados ao uso de AD utilizados no tratamento do prolactinoma, outros estudos utilizaram a escala QUIP-CS de maneira adaptada para diagnóstico desse transtorno (Dogansen *et al.*, 2019; Sousa *et al.*, 2020; Beccuti *et al.*, 2021). O QUIP-CS é dividido por questões específicas em categorias:

O jogo patológico: comportamento persistente e recorrente de jogo problemático que resulta em sofrimento ou prejuízo clinicamente significativos ao longo de um período de 1 ano associado a critérios diagnósticos como necessidade

de apostar valores maiores, irritabilidade quando tenta reduzir o hábito de jogar e preocupação frequente com o jogo (American Psychiatric Association, 2014).

A hipersexualidade é o impulso mais forte do que o habitual de ter atividade sexual, caracterizado pelo tempo excessivo com planejamento para se envolver em atividades sexuais que interfere nas obrigações da rotina (American Psychiatric Association, 2014).

A compra compulsiva: é definida por uma obsessão com compras e aquisições, manifestada por episódios frequentes de compras ou impulsos irresistíveis de comprar que são incontroláveis e irracionais. Esse comportamento está relacionado a graves problemas psicológicos, sociais, ocupacionais e financeiros. Estudos apontam que mais os jovens têm maior probabilidade de desenvolver essa condição (Müller; Mitchell; Zwaan, 2015).

O impulso alimentar: caracterizado por uma ingesta dentro de um período determinado, de uma quantidade de alimento consideravelmente maior do que a maioria das pessoas. Ela é associada a sensação de falta de controle, manifestando inclusive na ausência da sensação física de fome. A marca importante é de sofrimento em decorrência do transtorno acompanhado de sensação de desgosto e vergonha.

A prevalência em americanos é de 1.6% em mulheres e 0.8% em homens (American Psychiatric Association, 2014).

Outros comportamentos: *punding* (preocupação com atividades motoras sem sentido; por exemplo, organizar objetos), *hobbysimo* (preocupação com atividades específicas) e andar sem propósito (Weintraub; Claassen, 2017).

A definição de *punding* é um comportamento estereotipado marcado por um intenso fascínio por atividades repetitivas e sem propósito definido (Evans *et al.*, 2004). A irritação, ansiedade ou frustração comumente acontecem caso haja alguma interrupção de tal atividade específica (Fullana *et al.*, 2009). Tais atitudes acontecem às custas de comportamentos funcionais, podendo resultar em um impacto devastador na área psicossocial e qualidade de vida (Spencer *et al.*, 2011; Fasano *et al.*, 2010).

As causas mais comuns de *punding* são a terapia com AD, mais comumente observado na DP, abuso de cocaína ou anfetaminas (Fasano *et al.*, 2010). Esse sintoma está associado à atração por objetos cotidianos, os quais são frequentemente manuseados, limpos, consertados, examinados, classificados e

guardados ou até mesmo desenhar artisticamente, tocar um instrumento, fazer artesanato, jogar cartas ou usar excessivamente e sem propósito o computador.

E o impulso relacionado ao uso da AD pode ser caracterizado pela síndrome da desregulação dopaminérgica, um transtorno que envolve o uso indevido e vício no uso de AD que pode aliviar os sintomas da doença de base (Weintraub; Claassen, 2017).

Ainda há relutância dos pacientes em conversar sobre esses comportamentos e a ausência de experiência dos médicos nesta patologia a torna sub-reconhecida. Entre os pacientes ela também não é popularmente conhecida, apenas 37% dos pacientes que usavam AD foram alertados sobre associação com TCI (Sousa *et al.*, 2020). É de extrema importância o alerta aos pacientes dos possíveis efeitos adversos antes de iniciar o tratamento, para que seja possível a detecção precoce.

### **1.7 Fatores determinantes de doença grave na NEM-1**

A sobrevida do gastrinoma em indivíduos com NEM-1 é de aproximadamente 65% em 10 anos, sendo reduzida nos casos com hipergastrinemia  $\geq 20$  vezes o limite superior da normalidade e associação simultânea com tumor pancreático  $\geq 2$  cm, TNE gástricos suspeitos na gastroduodenoscopia, múltiplos tumores ou metástases hepáticas síncronas (Beek *et al.*, 2019). Ao comparar, a ressecção cirúrgica com uma estratégia vigilância ativa, foi visto que tumores menores que 2 cm possuem um baixo risco absoluto geral de metástases e morte (Brandi *et al.*, 2021).

A mortalidade em mulheres portadores de NEM1 é menor do que em homens com NEM-1, provavelmente devido à menor incidência de TNE típicos em mulheres. Além disso, é visto que em casos esporádicos de NEM-1 apresentam maior mortalidade do que os casos familiares (Brandi *et al.*, 2021).

Portanto, para este estudo, nosso grupo estabeleceu fatores de gravidade para os tumores da tríade clássica conforme apresentação clínica. A presença de qualquer um dos parâmetros, listados na metodologia, aumenta a morbimortalidade e tem impacto na sobrevida, por isso, foram classificados como doença grave.

O peso do diagnóstico de NEM-1 pode causar um impacto substancial levando a preocupação com a ocorrência da doença e angústia psicológica. Além do

peso da própria condição, os indivíduos demonstraram mais preocupação com seus familiares do que com eles mesmos (Leeuwaarde *et al.*, 2018). Essa amostra específica já apresenta um nível elevado de estresse emocional pelo fato de ser uma doença genética com envolvimento de múltiplos tumores, podendo manifestar doença grave, por vezes necessitando de diversas abordagens cirúrgicas além de eventualmente assumirem o papel de cuidadores dos familiares com quadros semelhantes.

Considerando isso, é essencial ponderar qualquer decisão relacionada à intervenção ou vigilância ativa precoce de algum tumor deve ser discutida em conjunto com a preferência do paciente, considerando a carga psicológica (Brandi *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a literatura já demonstrou que o HPTP está associado a uma piora na saúde física e mental, e pacientes com TNE relataram uma qualidade de vida inferior em comparação com a população geral. Tais resultados sugerem que indivíduos com NEM-1 enfrentam desafios substanciais nos aspectos mental, social e físico em decorrência de sua condição crônica (Goswami *et al.*, 2017).

A equipe multidisciplinar envolvida nos cuidados deve estar atenta na monitorização de efeitos colaterais com avaliação clínica detalhada. Além disso, é de extrema importância associar abordagens complementares na avaliação da impulsividade, pois evidências sugerem que ela é uma construção multidimensional, que deve ser investigada através do uso de diferentes métodos e abordagens (American Psychiatric Association, 2014).

No seguimento do tratamento, é necessária mais atenção em potenciais grupos de risco de pacientes com suscetibilidade de desenvolver TCI visando detectar e tratar precocemente para prevenir danos irreparáveis. É necessária avaliação clínica regular e detalhada destes pacientes a fim de avaliar o impacto do uso da CAB no TCI (Sousa *et al.*, 2020).

Portanto, diante do risco de desfechos catastróficos é fundamental tornar como rotina a aplicação de uma avaliação de triagem associada a uma avaliação clínica por equipe multidisciplinar visando intervir precocemente. É imprescindível alertar aos pacientes no início do tratamento sobre o risco desse efeito colateral potencialmente grave e manter uma vigilância ativa com o auxílio de ferramentas de triagem para identificar grupos de risco.

## **1.8 Problema de pesquisa**

A CAB é responsável pela causa ou agravamento dos TCI nos portadores de NEM-1?

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

O objetivo do estudo é avaliar a prevalência dos TCI, ansiedade e depressão em pacientes portadores de NEM-1.

### **2.2 Específicos**

- I. Analisar a prevalência dos TCI em portadores de NEM-1;
- II. Analisar a prevalência de ansiedade e depressão em portadores de NEM-1;
- III. Analisar o perfil sociodemográfico dos indivíduos com pontuação para TCI ou sintomas do transtorno de ansiedade e/ou depressão;
- IV. Avaliar o impacto e o risco de desenvolver TCI em portadores de NEM-1 em uso de CAB;
- V. Identificar potenciais fatores de risco para desenvolvimento de TCI;
- VI. Identificar perfil de pacientes de suscetíveis para desenvolvimento de TCI;
- VII. Comparar a prevalência de TCI nos dois grupos de pacientes: usuários de CAB e não usuários de CAB;
- VIII. Avaliar se há significância estatística do TCI em relação à dose semanal de CAB no grupo de usuários da CAB.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo transversal e de abordagem quantitativa. Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando a ferramenta de eletrônica de coleta e gerenciamento de dados REDCap® hospedadas na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo de Hospitais Universitários da UFC.

As variáveis foram apresentadas em média e desvio-padrão, e em mediana, percentis, mínimo e máximo, frequência e taxa de prevalência. Na análise das características dos participantes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, teste t de Student, ANOVA e Kruskal-Wallis, verificada a não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Para efeito comparativo os grupos foram divididos conforme classificação da escala BIS-11 e uso de CAB.

Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico R® e Microsoft Excel 2016®.

#### **3.2 Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa e aspectos éticos**

A coleta de dados foi iniciada após aprovação do protocolo de pesquisa nº.4.282.283 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará com o número CAAE: 67075823.0.0000.5054

O paciente participante foi incluído no estudo após ler, consentir e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). A participação foi voluntária e o entrevistado era informado sobre a possibilidade de deixar de participar do estudo em qualquer momento do decorrer do trabalho, sem prejuízo ao seu tratamento. Os participantes não receberam nenhum pagamento por participar desta pesquisa e não houve despesas em qualquer fase do estudo, incluindo exames ou consultas.

O anonimato dos participantes foi preservado em conformidade com os princípios éticos e legais, e as recomendações da Resolução nº 466, aprovada em 12 de dezembro de 2012. O risco decorrente da participação do paciente é considerado

mínimo e relacionado ao fornecimento de informações pessoais em entrevistas com instrumentos de avaliação tendo sido informado aos pacientes.

### **3.3 Local do estudo**

Os dados foram coletados no Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) localizado no HUWC-UFC, na cidade de Fortaleza/CE, em unidade ambulatorial especializada no atendimento de pacientes com NEM-1.

### **3.4 Participantes do estudo**

#### **3.4.1 População**

A amostra deste estudo foram pacientes portadores de diagnóstico clínico e/ou genético de NEM-1, proveniente de um único centro, ambulatório do SED, a partir de 18 anos, que se enquadraram nos critérios de inclusão previstos nessa pesquisa após a devida assinatura do TCLE e concordância em não receber qualquer tipo de remuneração para participar da pesquisa.

#### **3.4.2 Critérios de inclusão**

Participantes voluntários com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico genético e/ou clínico de NEM-1, que assinaram o TCLE (APÊNDICE A).

#### **3.4.3 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão para participação nesta pesquisa foram: pacientes que se recusaram a assinar o TCLE, menores de idade e comprometimento cognitivo que prejudicasse a compreensão e interpretação das perguntas dos diferentes questionários.

#### **3.4.4 Amostra**

A amostra foi estabelecida pelo perfil de pacientes acompanhados no SED do HUWC, na cidade de Fortaleza. A NEM-1 é uma síndrome rara que torna difícil a realização de pesquisas em um centro único, entretanto um dos pontos fortes deste estudo foi a amostra proveniente de um único centro. São acompanhados cerca de 100 pacientes neste serviço especializado, 66 concordaram em participar neste estudo. O período da coleta ocorreu de março a novembro de 2023.

Os critérios que foram determinados pelo nosso grupo para este estudo para denominação de doença grave são:

- I. Macroadenomas hipofisários, doença de Cushing, TH com necessidade de neurocirurgia ou repercussões no sistema nervoso central, como comprometimento neuroftalmológico pelo TH ou hipertensão intracraniana; TH em caso de não prolactinoma com síndrome secretora;
- II. História de fratura óssea por fragilidade devido ao HPTP;
- III. TNE pancreáticos funcionantes ou qualquer TNE pancreático com lesão maior que 2 cm ou com metástase, síndrome secretória, como hipergastrinemia ou necessidade de cirurgia;
- IV. Tumores graves atípicos como sarcoma ou timoma.

#### **3.5 Coleta dos dados**

A coleta dos dados foi realizada em aproximadamente 30 minutos através da aplicação de formulários impressos com as escalas e questionário sociodemográfico podendo ser no formato individual ou em grupo, mas de preenchimento exclusivamente individual. Os pacientes eram abordados na sala de espera da sua consulta com a equipe médica no ambulatório do SED. Vale a pena destacar que as escalas utilizadas nesta pesquisa são ferramentas de grande utilidade para triagem, mas ainda necessitam de avaliação clínica complementar para que seja possível firmar um diagnóstico.

## **3.6 Instrumentos e medidas de avaliação**

### **3.6.1 Questionário sociodemográfico**

O questionário sociodemográfico foi aplicado com objetivo de descrever a epidemiologia da população estudada. Foram avaliadas diversas variáveis a fim de relacionar como prováveis fatores de risco para desenvolvimento de TCI, ansiedade ou depressão. O questionário solicitava informações quanto ao sexo, idade, naturalidade, contexto habitacional, número de descendentes, profissão, estado civil, renda familiar, escolaridade, religião, etilismo, tabagismo e prática de exercício físico regular (APÊNDICE B).

Assim como, os dados clínicos de índice de massa corpórea (IMC) dividido nas categorias eutrófico (18.6 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau I (30 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade grau  $\geq$  II ( $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>). Além da presença de TH e maior dimensão tumoral, tratamento com ansiolíticos e antidepressivos (atual ou prévio) e o diagnóstico de comorbidade psiquiátrica, que foi considerado como diagnóstico registrado em prontuário médico ou relato de acompanhamento externo, bem como o uso de CAB, dose semanal de CAB e duração, em anos, do diagnóstico de NEM-1.

### **3.6.2 Escala de Impulsividade de Barratt**

A escala de Impulsividade de *Barratt* (BIS-11) (ANEXO A) foi desenvolvida na sua primeira versão por Barratt em 1959. É uma ferramenta de autopreenchimento a fim de avaliar mensurar comportamentos impulsivos e dimensões da impulsividade. Ela é indiscutivelmente a medida mais comumente utilizada tanto em pesquisas como no contexto clínico. Devido a sua ampla aplicação, a escala de BIS-11 impactou consideravelmente a forma como a impulsividade é conceituada na psicologia e psiquiatria (Stanford *et al.*, 2009).

A versão atual da escala BIS-11 é validada na literatura (Patton; Stanford; Barratt, 1995) e traduzida para o português (Malloy-Diniz *et al.*, 2010) composta por 30 itens relacionados às manifestações da impulsividade. O participante analisa cada item levando em consideração o seu próprio comportamento deve classificá-lo de acordo com uma escala do tipo Likert de quatro pontos: 1 = raramente ou nunca; 2 =

de vez em quando; 3 = com frequência; 4 = quase sempre/sempre. A pontuação global da escala varia de 30 a 120 pontos, sendo que escores mais altos indicam a presença de comportamentos impulsivos.

A classificação é dividida em:

- I. Altamente impulsivos (pontuação  $\geq 72$ );
- II. Limítrofe da impulsividade (pontuação entre 52 e 71);
- III. Muito controlado (pontuação  $< 52$ ).

Além da pontuação geral, é possível analisar escores parciais referentes a três subescalas da impulsividade de acordo com o padrão de comportamento: Impulsividade motora (agir sem pensar), Atencional (relacionada a concentração e foco, tomada rápida de decisão) e por não planejamento (comportamento focado no agora sem considerar consequências negativas futuras). O cálculo é realizado através da análise da escores parciais de um conjunto de itens específico para cada subtipo. Os itens relacionados a impulsividade motora são: 2, 3, 4, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 25 e 30\*, atencional: itens 6, 5, 9\*, 11, 20\*, 24, 26, 28 e por não planejamento itens 1\*, 7\*, 8\*, 10\*, 12\*, 13\*, 14, 15\*, 18, 27, 29\*)<sup>1</sup>. Cada item com o símbolo do asterisco recebe escore inverso para o cálculo dos escores parcial e total (4, 3, 2, 1).

### **3.6.3 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão**

A escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) (ANEXO B) é um instrumento de triagem validado em português, caracterizado por seu preenchimento rápido e fácil. Ela é destinada a detectar níveis leves desses transtornos em ambientes não psiquiátricos (Botega *et al.*, 1995).

Esta ferramenta consiste em um instrumento de autopreenchimento que visa identificar sintomas de ansiedade e humor depressivo em pacientes a nível hospitalar, seja ambulatorial ou internado. O paciente deve responder baseado em como se sentiu na última semana. A escala é composta por 14 questões de múltipla escolha, cada uma pontuando de 0 a 3 (variando de ausente a muito frequente), sendo composta por duas subescalas, para ansiedade e para depressão, com sete itens em cada uma. A pontuação total em cada subescala varia de 0 a 21, com valores a partir de oito indicando possível ansiedade e valores a partir de nove sugerindo depressão. A sensibilidade para ansiedade foi de 93.7% e 84.6% para depressão (Botega *et al.*, 1995).

### 3.6.4 QUIP-CS

O questionário QUIP-CS foi utilizado de forma adaptada para mensurar a impulsividade, assim como em outros estudos (Dogansen *et al.*, 2019; Sousa *et al.*, 2020; Beccuti *et al.*, 2021).

A fim de facilitar a análise de dados, foi denominado o agrupamento das perguntas de cada seção em subcategorias: jogo patológico (QUIP-CS), hipersexualidade (QUIP-CS), compras compulsivas (QUIP-CS), impulso alimentar, *punding*/outros comportamentos (QUIP-CS) e impulso relacionado à CAB (QUIP-CS).

Ele é composto por 13 questões, cujas respostas devem ser “sim” ou “não”. Se apenas uma resposta for positiva, já indica a presença de sintomas ou sinais significativos que devem ser avaliados clinicamente (Krieger *et al.*, 2017). Os questionários de QUIP e BIS-11 podem ser utilizados para detectar a impulsividade exacerbada no TCI induzida por AD (Dogansen *et al.*, 2019).

## 4 RESULTADOS

Foram incluídos nesse estudo 66 pacientes portadores de NEM-1, sendo 36 mulheres (55%) e 30 homens (45%). A média de idade foi de 42 anos  $\pm$  12 anos e o tempo de diagnóstico foi de 10  $\pm$  8 anos. Dos 66 participantes, 12 pessoas possuem escolaridade até o ensino fundamental completo (18%), 32 pessoas estudaram até o ensino médio completo (49 %) e 21 pessoas possuem desde nível superior incompleto a pós-graduação (32 %). 16 indivíduos (24%) estavam em tratamento com ansiolíticos e 13 pessoas (20%) tem o histórico de uso de ansiolíticos, no período de avaliação. 33% dos indivíduos foram classificados como portadores de sobrepeso e 40% com obesidade. As demais características da população geral estão descritas na Tabela 1.

Na amostra deste estudo, 46 pessoas (69.7%) possuem o diagnóstico de TH e a maior dimensão tumoral foi de 1.42  $\pm$  1.41 cm. O tipo mais prevalente foi o microprolactinoma em 13 casos (28%), seguido por 11 casos de macroprolactinomas (24%), além deles, nota-se a ocorrência de TH com adenomas múltiplos presente em 4 casos de microprolactinoma duplo (8.7%) e 1 caso de macroprolactinoma duplo (2.2%) (Tabela 5).

Na amostra deste estudo, 26 indivíduos (39%) eram usuários de CAB, com idade média 41  $\pm$  12 anos sendo 54% mulheres (14) e 46% homens (12). O tempo médio de uso 10.6  $\pm$  7.1 anos com a mínima de 1 ano e máxima de 31 anos, com doses que variaram de 0,5 a 3 mg com uma mediana de 1 mg. Nesse grupo, 12 (18.2%) também em uso de ansiolíticos (Tabelas 2 e 7).

Não houve associação entre uso ou dose semanal de CAB com sintomas de impulsividade avaliados pela pontuação total ou nas subcategorias do QUIP-CS (Tabelas 3 e 8), nem com a presença de sintomas ansiosos ou depressivos na escala HAD e nem com a pontuação de BIS-11 (Tabelas 7 e 8).

Tabela 1 – Características da população de portadores de NEM-1 da amostra do estudo

| <b>Características</b>            | <b>Total = 66<sup>1</sup></b> |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Pontuação Total BIS-11</b>     | 61 ± 10 (63)                  |
| <b>Sexo</b>                       |                               |
| Masculino                         | 30 (45%)                      |
| Feminino                          | 36 (55%)                      |
| <b>Idade</b>                      | 42 ± 12<br>(40) (18 a 72)     |
| <b>Estado civil</b>               |                               |
| Solteiro                          | 17 (26%)                      |
| Casado                            | 31 (47%)                      |
| União Estável                     | 4 (6.1%)                      |
| Divorciado                        | 13 (20%)                      |
| Viúvo                             | 1 (1.5%)                      |
| <b>Escolaridade</b>               |                               |
| Ensino Fundamental completo       | 12 (18%)                      |
| Ensino Médio completo             | 32 (49%)                      |
| Ensino Superior                   | 21 (32%)                      |
| <b>Contexto habitacional</b>      |                               |
| Sozinho                           | 3 (4.5%)                      |
| Familiares                        | 59 (89%)                      |
| Amigos                            | 0 (0%)                        |
| Outro                             | 4 (6.1%)                      |
| <b>Quantidade de descendentes</b> |                               |
| 0                                 | 24 (37%)                      |
| 1 filho                           | 15 (23%)                      |
| 2 a 4 filhos                      | 24 (37%)                      |
| > 4 filhos                        | 2 (3.1%)                      |
| <b>IMC</b>                        |                               |
| Eutrófico                         | 15 (27%)                      |
| Sobrepeso                         | 18 (33%)                      |
| Obesidade grau I                  | 10 (18%)                      |
| Obesidade grau ≥ II               | 12 (22%)                      |
| <b>Pontuação da ansiedade HAD</b> | 9.3 ± 5.1(9.0)                |
| <b>Pontuação da depressão HAD</b> | 7.9 ± 4.4(8.0)                |
| <b>Atividade física regular</b>   | 25 (40%)                      |
| <b>Sedentário</b>                 | 38 (60%)                      |

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>1</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão. Mediana (Mínimo-Máximo).

Tabela 2 – Características do uso de CAB e medicações psicotrópicas na amostra geral de 66 indivíduos

| Características  | Total = 66 <sup>2</sup>      |
|--|------------------------------|
| <b>Em uso de Cabergolina</b>                           |                              |
| Sim  | 26 (39%)                     |
| Não  | 40 (61%)                     |
| <b>Tempo de uso de CAB em anos</b>                     | 10.6 ± 7.1<br>(8.0) (1 a 31) |
| <b>Uso prévio de ansiolíticos</b>                      |                              |
| Sim  | 13 (20%)                     |
| Não  | 52 (80%)                     |
| <b>Uso de ansiolítico atualmente</b>                   | 16 (24%)                     |
| <b>Tempo de uso de ansiolítico em anos</b>             | 6.3 ± 5.7 (3.0)              |
| <b>Diferença em anos uso de CAB menos ansiolíticos</b> | 7 ± 8<br>5 (0-28)            |
| <b>Dose de CAB semanal</b>                             |                              |
| ≤ 1 mg   | 13 (50%)                     |
| > 1mg  | 13 (50%)                     |
| <b>Dose em mg de CAB semanal dos usuários</b>          |                              |
| 0.5  | 8 (31%)                      |
| 0.75   | 2 (7.7%)                     |
| 1  | 3 (12%)                      |
| 1.5  | 5 (19%)                      |
| 2  | 5 (19%)                      |
| 3  | 3 (12%)                      |

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 3 – Comparação entre sintomas de impulso pelo QUIP-CS e dose semanal de CAB

| QUIP-CS                                | N  | Dose semanal da CAB          |                    | Valor p <sup>4</sup> |
|--|----|------------------------------|--------------------|----------------------|
|  |    | ≤ 1 mg (N = 13) <sup>3</sup> | > 1mg (N = 13)     |                      |
| Jogo patológico                        | 26 | 0 (0%)                       | 1 (7.7%)           | >0.999               |
| Hipersexualidade                       | 26 | 4 (31%)                      | 2 (15%)            | 0.645                |
| Compras compulsivas                    | 26 | 3 (23%)                      | 4 (31%)            | >0.999               |
| Impulso na alimentação                 | 26 | 6 (46%)                      | 8 (62%)            | 0.431                |
| <i>Punding</i> (Outros comportamentos) | 26 | 5 (38%)                      | 8 (62%)            | 0.239                |
| Impulso relacionado à CAB              | 26 | 0 (0%)                       | 2 (15%)            | 0.480                |
| Pontuação total do QUIP-CS             | 26 | 2.23 ± 1.69 (2.00)           | 3.08 ± 2.78 (2.00) | 0.567                |
| QUIP-CS presente (>0)                  |    | 11 (85%)                     | 11 (85%)           | >0.999               |

Fonte: Elaborado pela autora.

De acordo com a análise retrospectiva, nos indivíduos que faziam tratamento simultâneo com ansiolítico, a CAB foi prescrita de 0 a 28 anos antes do

<sup>2</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão. Mediana (Mínimo-Máximo).

<sup>3</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>4</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

ansiolítico. Além disso, na análise multivariada para desfecho uso de ansiolítico ou antidepressivo, a razão de chances foi de 7,71 de usuários de CAB utilizaram também ansiolíticos, 5,96 de se enquadrarem como portadores de sintomas ansiedade e 14,9 para sintomas de depressão de acordo com a escala HAD (Tabela 4). O uso de CAB foi associado significativamente com maior tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos e escolaridade mais avançada (Tabela 7). Não houve associações significativas nos demais parâmetros.

Tabela 4 – Regressão logística com desfecho uso de ansiolíticos/antidepressivos

| Variáveis   | N  | OR <sup>5</sup> | 95% IC      | Valor p |
|---|----|-----------------|-------------|---------|
| <b>Pontuação BIS-11</b>                             | 66 |                 |             |         |
| Altamente Impulsivo                                 |    | —               | —           |         |
| Limítrofe da Impulsividade                          |    | 0.38            | 0.08, 1.81  | 0.211   |
| Muito Controlado                                    |    | 0.00            |             | 0.992   |
| <b>Sexo</b>   | 66 |                 |             |         |
| Masculino   |    | —               | —           |         |
| Feminino  |    | 1.10            | 0.35, 3.50  | 0.875   |
| <b>Idade</b>  | 66 | 1.01            | 0.96, 1.05  | 0.778   |
| <b>Estado civil</b>                                 | 66 |                 |             |         |
| Solteiro  |    | —               | —           |         |
| Casado  |    | 0.44            | 0.11, 1.69  | 0.228   |
| União Estável                                       |    | 0.61            | 0.03, 6.09  | 0.696   |
| Divorciado  |    | 0.55            | 0.10, 2.70  | 0.472   |
| Viúvo   |    | 0.00            |             | 0.992   |
| <b>Uso de CAB</b>                                   | 66 | 7.71            | 2.27, 31.5  | 0.002   |
| <b>Uso prévio de ansiolíticos</b>                   | 65 |                 |             |         |
| Sim   |    | —               | —           |         |
| Não   |    | 0.07            | 0.01, 0.27  | <0.001  |
| <b>Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD</b> | 66 | 5.96            | 1.46, 40.6  | 0.027   |
| <b>Pontuação Ansiedade</b>                          | 66 | 1.29            | 1.12, 1.52  | <0.001  |
| <b>Portadores de sintomas de depressão pelo HAD</b> | 66 | 14.9            | 3.61, 102   | <0.001  |
| <b>Pontuação Depressão</b>                          | 66 | 1.51            | 1.24, 1.96  | <0.001  |
| <b>Doença Grave</b>                                 | 66 |                 |             |         |
| Sim   |    | —               | —           |         |
| Não   |    | 0.13            | 0.01, 0.072 | 0.057   |

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>5</sup> OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança.

Tabela 5 – Características dos tumores hipofisários na amostra de portadores de NEM-1

| <b>Maior dimensão tamanho tumoral</b> | <b>1.42 ± 1.41 cm (0.98)<sup>6</sup></b> |
|---------------------------------------|--|
| <b>Tipo de adenoma hipofisário</b>    |  |
| Microprolactinoma                     | 13 (28%)                                 |
| Macroprolactinoma                     | 11 (24%)                                 |
| Macroadenoma não secretor             | 7 (15%)                                  |
| Microprolactinoma duplo               | 4 (8.7%)                                 |
| Microadenoma não secretor             | 3 (6.5%)                                 |
| Prolactinoma invasivo                 | 2 (4.3%)                                 |
| Macroadenoma co-secretor de GH/PRL    | 2 (4.3%)                                 |
| Macroprolactinoma duplo               | 1 (2.2%)                                 |
| Doença de Cushing/ microadenoma       | 1 (2.2%)                                 |
| Doença de Cushing/ macroadenoma       | 1 (2.2%)                                 |
| Gonadotropinoma (macroadenoma)        | 1 (2.2%)                                 |

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 6 – Perfil sociodemográfico dos portadores de NEM-1 considerados como doença grave

| <b>Variáveis</b>                  | <b>N Total</b> | <b>Doença grave</b>           |                               | <b>Valor p<sup>9</sup></b> |
|-----------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                                   |                | <b>SIM (N=48)<sup>7</sup></b> | <b>NÃO (N=18)<sup>8</sup></b> |                            |
| <b>Sexo</b>                       | 66             |                               |                               | 0.512                      |
| Masculino                         |                | 23 (48%)                      | 7 (39%)                       |                            |
| Feminino                          |                | 25 (52%)                      | 11 (61%)                      |                            |
| <b>Idade</b>                      |                | 44 ± 13 (43)                  | 37 ± 9 (37)                   | 0.039                      |
| <b>Uso de ansiolítico</b>         |                | 15 (31%)                      | 1(5.6%)                       | 0.050                      |
| <b>IMC</b>                        | 55             |                               |                               | 0.301                      |
| Eutrófico                         |                | 12 (32%)                      | 3 (18%)                       |                            |
| Sobrepeso                         |                | 10 (26%)                      | 8 (47%)                       |                            |
| Obesidade grau I                  |                | 6 (16%)                       | 4 (24%)                       |                            |
| Obesidade grau ≥ II               |                | 10 (26%)                      | 2 (12%)                       |                            |
| <b>Uso de cabergolina</b>         |                |                               |                               | 0.201                      |
| Sim                               |                | 23 (48%)                      | 3(17%)                        |                            |
| Não                               |                | 25 (52%)                      | 15(83%)                       |                            |
| <b>Dose semanal de CAB</b>        | 26             |                               |                               | 0.220                      |
| Dose ≤1mg                         |                | 10 (43%)                      | 3(100%)                       |                            |
| Dose >1 mg                        |                | 13 (57%)                      | 0                             |                            |
| <b>Comorbidade psiquiátrica</b>   |                | 6 (13%)                       | 1 (5.6%)                      | 0.664                      |
| <b>Uso de ansiolítico</b>         |                | 15(31%)                       | 1(5.6%)                       | 0.050                      |
| <b>Tabagismo</b>                  |                |                               |                               | 0.521                      |
| Não                               |                | 44 (94%)                      | 17(94%)                       |                            |
| Fumante passivo                   |                | 2 (4.3%)                      | 0                             |                            |
| Tabagista regular                 |                | 0                             | 1(5.6%)                       |                            |
| Tabagista ocasional               |                | 1(2.1%)                       | 0                             |                            |
| <b>Etilismo</b>                   |                |                               |                               | 0.097                      |
| Não etilista                      |                | 34 (71%)                      | 8 (44%)                       |                            |
| Consumo de 1 a 3 vezes por semana |                | 1(13%)                        | 2(4.5%)                       |                            |
| Ocasionalmente, em                |                | 11 (23%)                      | 9 (50%)                       |                            |

<sup>6</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>7</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>8</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>9</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

|  |                     |                     |              |
|--|---------------------|---------------------|--------------|
| eventos especiais                            |                     |                     |              |
| Atividade física regular                     | 15(32%)             | 10(63%)             | 0.031        |
| Sedentário                                   | 32(68%)             | 6(38%)              |              |
| Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD | 32 (67%)            | 9 (50%)             | 0.214        |
| Portadores de sintomas de depressão pelo HAD | 22 (46%)            | 8 (44%)             | 0.920        |
| Tempo de uso de CAB em anos                  | 10.4 ± 7.5 (8.0)    | 12.7 ± 1.5 (13)     | 0.400        |
| Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos        | 11 ± 8 (9)          | 7 ± 5 (7)           | 0.072        |
| <b>Pontuação Total BIS -11</b>               | <b>62 ± 10 (63)</b> | <b>60 ± 10 (60)</b> | <b>0.594</b> |
| <b>QUIP-CS presente (&gt;0)</b>              | <b>38 (79%)</b>     | <b>12 (72%)</b>     | <b>0.531</b> |

Fonte: Elaborado pela autora.

Dos 66 indivíduos avaliados, 48 (72,7%) apresentaram pelo menos um critério de doença grave estabelecido por esse grupo, com idade média  $44 \pm 13$  anos, significativamente maior em relação aos que não tem doença grave e 25 mulheres (52%). As condições identificadas, organizadas de forma decrescente, foram:

- a) Macroadenoma hipofisário: 23 indivíduos (48.9%);
- b) TNE com necessidade de cirurgia: 23 indivíduos (48.9%);
- c) TNE com síndrome secretória: 20 indivíduos (42.6%);
- d) TNE pancreático com lesões maiores que 2 cm: 17 indivíduos (36.2%);
- e) TNE com metástase: 13 indivíduos (27.7%);
- f) TH com necessidade de cirurgia ou repercussões no SNC: 9 indivíduos (19.1%);
- g) TH não prolactinoma com síndrome secretora: 5 indivíduos (10.6%), sendo 2 deles a doença de Cushing (4.3%);
- h) TNE pancreáticos funcionantes: 5 indivíduos (10.6%);
- i) História de fratura óssea por fragilidade devido ao HPTP: 2 indivíduos (4,3%);
- j) Tumores graves atípicos, como sarcoma ou timoma: 2 indivíduos (4.3%).

Dentre eles, 15 indivíduos (31%) usavam medicações psicotrópicas com significância estatística em relação ao grupo não grave de apenas 1 indivíduo (5.6%). O sedentarismo também foi significativamente maior nesse grupo em 68% dos indivíduos. Os sintomas de ansiedade estavam presente em 67% e sintomas de depressão em 46% (Tabela 6). Em 42 % (16) foi observado obesidade e 26% com sobrepeso (10). Neste grupo, 23 indivíduos usam CAB (48%) sendo em 57% a dose > 1 mg e por outro lado os que não tem doença grave 100% utilizavam a dose  $\leq 1$  mg.

(Tabela 6). Não houve diferença entre ter doença grave e sintomas de ansiedade, depressão, classificação dos BIS-11 ou QUIP-CS (Tabelas 6 e 21).

Tabela 7 – Perfil sociodemográfico dos usuários de CAB

| Variáveis  | N Total | Cabergolina              |                          | Valor p <sup>12</sup> |
|--|---------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
|  |         | SIM (N=26) <sup>10</sup> | NÃO (N=40) <sup>11</sup> |                       |
| <b>Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos</b>                         | 64      | 13 ± 7 (12)              | 9 ± 8 (6)                | <b>0.007</b>          |
| <b>Classificação do BIS-11</b>                                       | 66      |                          |                          | 0.802                 |
| Altamente Impulsivo  |         | 4 (15%)                  | 4 (10%)                  |                       |
| Limítrofe da Impulsividade   |         | 16 (62%)                 | 28 (70%)                 |                       |
| Muito Controlado   |         | 6 (23%)                  | 8 (20%)                  |                       |
| <b>Pontuação Total BIS-11</b>  | 66      | 62 ± 12 (63)             | 61 ± 9 (63)              | 0.870                 |
| <b>Sexo</b>  | 66      |                          |                          | 0.927                 |
| Masculino  |         | 12 (46%)                 | 18 (45%)                 |                       |
| Feminino   |         | 14 (54%)                 | 22 (55%)                 |                       |
| <b>Idade</b>   | 66      | 41 ± 12 (41)             | 43 ± 13 (39)             | 0.783                 |
| <b>Estado civil</b>  | 66      |                          |                          | 0.738                 |
| Solteiro   |         | 8 (31%)                  | 9 (23%)                  |                       |
| Casado   |         | 10 (38%)                 | 21 (53%)                 |                       |
| União Estável  |         | 2 (7.7%)                 | 2 (5.0%)                 |                       |
| Divorciado   |         | 6 (23%)                  | 7 (18%)                  |                       |
| Viúvo  |         | 0 (0%)                   | 1 (2.5%)                 |                       |
| <b>Escolaridade</b>  | 66      |                          |                          | <b>0.023</b>          |
| Ensino Fundamental completo  |         | 1 (3.8 %)                | 11 (28 %)                |                       |
| Ensino Médio completo  |         | 17 (65 %)                | 15 (38%)                 |                       |
| Ensino Superior  |         | 8 (31 %)                 | 14 (35%)                 |                       |
| <b>Pontuação Ansiedade no HAD</b>                                    |         | 10.5 ± 5.4 (9.0)         | 8.6 ± 4.8 (8.0)          | 0.188                 |
| <b>Pontuação Depressão no HAD</b>                                    |         | 8.8 ± 5.1 (9.5)          | 7.3 ± 3.8 (7.0)          | 0.186                 |
| <b>Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD</b>                  |         | 18 (69%)                 | 23 (58%)                 | 0.337                 |
| <b>Portadores de sintomas de Depressão pelo HAD</b>                  |         | 15 (58%)                 | 15 (38%)                 | 0.107                 |
| <b>Diferença do início da CAB para início do ansiolítico em anos</b> | 13      | 7 ± 8<br>5 (0-28)        | NA ± NA (NA)             |                       |
| <b>Atividade física</b>  |         |                          |                          | 0.967                 |
| Sim  |         | 10 (40%)                 | 15 (39%)                 |                       |
| Não  |         | 15 (60%)                 | 23 (61%)                 |                       |

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>10</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>11</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>12</sup> Teste exato de Fisher; Teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

Tabela 8 – Uso de CAB e associação com categorias do QUIP-CS e BIS-11

| QUIP-CS                          | Uso de CAB., N=26 |  |  |                                     |                       | Não usa CAB., N=40 |  |  |                                     |                       |
|----------------------------------|-------------------|--|--|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|--|--|-------------------------------------|-----------------------|
|                                  | N                 | Altamente Impulsivo, N=4 <sup>13</sup> | Limítrofe da Impulsividade, N=16 <sup>14</sup> | Muito controlado, N=6 <sup>15</sup> | Valor p <sup>16</sup> | N                  | Altamente Impulsivo, N=4 <sup>17</sup> | Limítrofe da Impulsividade, N=28 <sup>18</sup> | Muito controlado, N=8 <sup>19</sup> | Valor p <sup>20</sup> |
| Jogo patológico (QUIP-CS)        | 26                | 0 (0%)                                 | 1 (6.3%)                                       | 0 (0%)                              | >0.999                | 40                 | 1 (25%)                                | 2 (7.1%)                                       | 0 (0%)                              | 0.362                 |
| Hipersexualidade (QUIP-CS)       | 26                | 1 (25%)                                | 5 (31%)  | 0 (0%)                              | 0.344                 | 40                 | 1 (25%)                                | 4 (14%)  | 1 (13%)                             | 0.795                 |
| Compras compulsivas (QUIP-CS)    | 26                | 2 (50%)                                | 5 (31%)  | 0 (0%)                              | 0.154                 | 40                 | 1 (25%)                                | 7 (25%)  | 1 (13%)                             | 0.846                 |
| Impulso na alimentação (QUIP-CS) | 26                | 2 (50%)                                | 11 (69%)                                       | 1 (17%)                             | 0.092                 | 40                 | 2 (50%)                                | 11 (39%)                                       | 2 (25%)                             | 0.679                 |
| <i>Punding</i> (QUIP-CS)         | 26                | 3 (75%)                                | 8 (50%)  | 2 (33%)                             | 0.478                 | 40                 | 1 (25%)                                | 11 (39%)                                       | 4 (50%)                             | 0.777                 |
| Impulso relacionado à CAB        | 26                | 1 (25%)                                | 0 (0%)   | 1 (17%)                             | 0.138                 | 40                 | 0 (0%)                                 | 0 (0%)   | 0 (0%)                              |                       |
| Pontuação total QUIP-CS          | 26                | 2.25 ± 2.06 (2.50)                     | 1.88 ± 1.09 (2.00)                             | 0.67 ± 0.52 (1.00)                  | 0.054                 | 40                 | 1.50 ± 1.29 (1.50)                     | 1.25 ± 1.04 (1.00)                             | 1.00 ± 0.76 (1.00)                  | 0.764                 |

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>13</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>14</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>15</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>16</sup> Teste exato de Fisher; Teste de Kruskal-Wallis.

<sup>17</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>18</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>19</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>20</sup> Teste exato de Fisher; Teste de Kruskal-Wallis.

#### 4.1 Resultados da Escala BIS-11

A escala do BIS-11 foi considerada altamente impulsiva em 8 indivíduos (12%), 44 como limítrofe da impulsividade (66.6%) e 14 muitos controlados (21.2%). Em 42/44 (95%) indivíduos com comportamento no limítrofe da impulsividade e 5/8 (63%) dos altamente impulsivos residiam com familiares apresentando significância estatística (Tabela 9)

A classificação de HAD indicativa de portadores de sintomas de ansiedade e depressão foram significativamente mais altas no grupo altamente impulsivo, sendo 8 pessoas (100%) na ansiedade e 7 para depressão (88%) (Tabela 9). Quanto à manifestação do padrão de comportamento no impulso, nota-se significância estatística de pontuações superiores no grupo altamente impulsivo em ordem decrescente por não planejamento com  $31.6 \pm 2.3$  pontos (33.0), impulsividade motora  $25.1 \pm 3.3$  pontos (25.0) e atencional  $21.5 \pm 1.4$  (21.5). Além disso, duas pessoas do grupo altamente impulsivo (26%) relataram a necessidade do uso de CAB para controle dos sintomas, porém tal achado não teve relevância em comparação com os outros grupos, assim como ao restante das categorias do QUIP-CS.

No grupo altamente impulsivo a idade média era  $44 \pm 14$  anos, sendo 6 homens (75%) e 4 (50%) em uso de CAB, 6 (75%) indivíduos possuíam doença grave, 2 (25%) com diagnóstico de doença psiquiátrica, 6 (75%) com impulsividade pelo QUIP-CS e 4 (50%) usavam ansiolíticos no momento da avaliação sendo este último significativo (Tabela 9). Não foi encontrado significância estatística em relação à idade, sexo, uso de CAB, dose semanal de CAB e nos demais parâmetros presentes na Tabela 9.

Tabela 9 – Classificação BIS-11 e características sociodemográficas de cada grupo

| Variáveis                         | Classificação BIS-11 |  |  | Valor p <sup>24</sup> |  |
|-----------------------------------|----------------------|--|--|-----------------------|--|
|                                   | N                    | Altamente Impulsivo, N = 8 <sup>21</sup> | Limítrofe da Impulsividade, N = 44 <sup>22</sup> |                       | Muito Controlado, N = 14 <sup>23</sup> |
| <b>Sexo</b>                       | 66                   |  |  | 0.201                 |  |
| Masculino                         |                      | 6 (75%)                                  | 19 (43%)   | 5 (36%)               |  |
| Feminino                          |                      | 2 (25%)                                  | 25 (57%)   | 9 (64%)               |  |
| <b>Idade</b>                      |                      | 44 ± 14 (39)                             | 42 ± 13 (41)                                     | 43 ± 11 (42)          | 0.914                                  |
| <b>Estado civil</b>               |                      |  |  | 0.502                 |  |
| Solteiro                          |                      | 1 (13%)                                  | 13 (30%)   | 3 (21%)               |  |
| Casado                            |                      | 3 (38%)                                  | 21 (48%)   | 7 (50%)               |  |
| União Estável                     |                      | 1 (13%)                                  | 2 (4.5%)   | 1 (7.1%)              |  |
| Divorciado                        |                      | 3 (38%)                                  | 8 (18%)  | 2 (14%)               |  |
| Viúvo                             |                      | 0 (0%)                                   | 0 (0%)   | 1 (7.1%)              |  |
| <b>Renda familiar mensal</b>      |                      |  |  | 0.217                 |  |
| Menos de 1 salário-mínimo         |                      | 2 (25%)                                  | 3 (7 %)  | 0 (0%)                |  |
| Entre 1 e 3 salários-mínimos      |                      | 5 (63%)                                  | 32 (74%)   | 9 (64%)               |  |
| Entre 4 e 7 salários-mínimos      |                      | 0 (0%)                                   | 5 (12%)  | 4 (29%)               |  |
| Entre 8 e 11 salários-mínimos     |                      | 1 (13%)                                  | 3 (7.0%)   | 1 (7.1%)              |  |
| <b>Escolaridade</b>               |                      |  |  | 0.170                 |  |
| Ensino Fundamental completo       |                      | 2 (25%)                                  | 10 (23%)   | 0 (0%)                |  |
| Ensino Médio completo             |                      | 5 (63%)                                  | 20 (45%)   | 7 (50%)               |  |
| Ensino superior                   |                      | 1 (13%)                                  | 14 (32%)   | 7 (50%)               |  |
| <b>IMC</b>                        | 55                   |  |  | 0.666                 |  |
| Estrófico                         |                      | 0 (0%)                                   | 13 (33%)   | 2 (22%)               |  |
| Sobrepeso                         |                      | 2 (33%)                                  | 12 (30%)   | 4 (44%)               |  |
| Obesidade grau I                  |                      | 2 (33%)                                  | 7 (18%)  | 1 (11%)               |  |
| Obesidade grau ≥ II               |                      | 2 (33%)                                  | 8 (20%)  | 2 (22%)               |  |
| <b>Uso de Cabergolina</b>         |                      |  |  | 0.802                 |  |
| Sim                               |                      | 4 (50%)                                  | 16 (36%)   | 6 (43%)               |  |
| Não                               |                      | 4 (50%)                                  | 28 (64%)   | 8 (57%)               |  |
| <b>Quantidade de descendentes</b> |                      |  |  | 0.808                 |  |
| 0                                 |                      | 2 (25%)                                  | 17 (40%)   | 5 (36%)               |  |
| 1 filho                           |                      | 2 (25%)                                  | 8 (19%)  | 5 (36%)               |  |
| 2 a 4 filhos                      |                      | 4 (50%)                                  | 16 (37%)   | 4 (29%)               |  |
| > 4 filhos                        |                      | 0 (0%)                                   | 2 (4.7%)   | 0 (0%)                |  |
| <b>Contexto habitacional</b>      |                      |  |  | 0.018                 |  |
| Sozinho                           |                      | 2 (25%)                                  | 0 (0%)   | 1 (7.1%)              |  |
| Com familiares                    |                      | 5 (63%)                                  | 42 (95%)   | 12 (86%)              |  |

<sup>21</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).<sup>22</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).<sup>23</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).<sup>24</sup> Teste exato de Fisher; Teste de Kruskal-Wallis.

|   |    |                   |                   |                   |        |
|---|----|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Com amigos                                      |    | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            |        |
| Outro   |    | 1 (13%)           | 2 (4.5%)          | 1 (7.1%)          |        |
| <b>Dose CAB semanal</b>                         | 26 |                   |                   |                   | 0.237  |
| Dose ≤ 1mg                                      |    | 2 (50%)           | 10 (63%)          | 1 (17%)           |        |
| Dose >1 mg                                      |    | 2 (50%)           | 6 (38%)           | 5 (83%)           |        |
| <b>Comorbidade psiquiátrica</b>                 |    | 2 (25%)           | 5 (11%)           | 0                 | 0.117  |
| <b>Doença grave</b>                             |    |                   |                   |                   | >0.999 |
| Sim   |    | 6 (75%)           | 32 (73%)          | 10 (71%)          |        |
| Não   |    | 2 (25%)           | 12 (27%)          | 4 (29%)           |        |
| <b>Religião</b>                                 |    |                   |                   |                   | 0.745  |
| Católico  |    | 4 (50%)           | 25 (58%)          | 7 (50%)           |        |
| Evangélico                                      |    | 3 (38%)           | 13 (30%)          | 5 (36%)           |        |
| Espírita  |    | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            |        |
| Testemunha de Jeová                             |    | 1 (13%)           | 2 (4.7%)          | 0 (0%)            |        |
| Outros  |    | 0 (0%)            | 3 (7.0%)          | 2 (14%)           |        |
| <b>Tabagismo</b>                                |    |                   |                   |                   | 0.409  |
| Não   |    | 7 (88%)           | 40 (93%)          | 14 (100%)         |        |
| Fumante passivo                                 |    | 0 (0%)            | 2 (4.7%)          | 0 (0%)            |        |
| Tabagista regular                               |    | 0 (0%)            | 1 (2.3%)          | 0 (0%)            |        |
| Tabagista ocasional                             |    | 1 (13%)           | 0 (0%)            | 0 (0%)            |        |
| <b>Etilismo</b>                                 |    |                   |                   |                   | 0.774  |
| Não etilista                                    |    | 4 (50%)           | 29 (66%)          | 9 (64%)           |        |
| Consumo 1 a 3 vezes por semana                  |    | 1 (13%)           | 2 (4.5%)          | 1 (7.1%)          |        |
| Consumo > 3 vezes por semana                    |    | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            |        |
| Ocasionalmente em eventos especiais             |    | 3 (38%)           | 13 (30%)          | 4 (29%)           |        |
| <b>Uso de ansiolítico atual</b>                 |    | 4 (50%)           | 12 (27%)          | 0                 | 0.011  |
| <b>Uso prévio de ansiolíticos</b>               |    |                   |                   |                   | 0.072  |
| Sim   |    | 4 (50%)           | 9 (20%)           | 1 (7.1%)          |        |
| Não   |    | 4 (50%)           | 35 (80%)          | 13 (93%)          |        |
| <b>Pontuação Ansiedade no HAD</b>               |    | 13.8 ± 3.7 (14.0) | 9.5 ± 5.1 (8.5)   | 6.2 ± 3.6 (7.5)   | 0.004  |
| <b>Pontuação Depressão no HAD</b>               |    | 12.1 ± 3.1 (11.0) | 8.5 ± 4.0 (8.5)   | 3.5 ± 2.4 (3.0)   | <0.001 |
| <b>Pontuação Impulsividade Motora do BIS-11</b> |    | 25.1 ± 3.3 (25.0) | 19.4 ± 4.0 (18.0) | 15.4 ± 1.6 (15.0) | <0.001 |
| <b>Pontuação Não planejamento BIS-11</b>        |    | 31.6 ± 2.3 (33.0) | 26.3 ± 3.3 (27.0) | 20.4 ± 2.6 (20.0) | <0.001 |
| <b>Pontuação Atencional do BIS-11</b>           |    | 21.5 ± 1.4 (21.5) | 16.9 ± 3.7 (17.0) | 11.2 ± 1.5 (11.0) | <0.001 |
| <b>Pontuação Total BIS</b>                      |    | 78 ± 4 (78)       | 63 ± 6 (63)       | 47 ± 3 (48)       | <0.001 |
| <b>Jogo patológico (QUIP-CS)</b>                | 66 | 1 (13%)           | 2 (6.8%)          | 0 (0%)            | 0.554  |
| <b>Hipersexualidade (QUIP-CS)</b>               | 66 | 2 (25%)           | 9 (20%)           | 1 (7.1%)          | 0.557  |
| <b>Compras compulsivas (QUIP-CS)</b>            | 66 | 3 (38%)           | 12 (27%)          | 1 (7.1%)          | 0.198  |
| <b>Impulso na alimentação (QUIP-CS)</b>         | 66 | 4 (50%)           | 22 (50%)          | 3 (21%)           | 0.154  |

|   |                    |                    |                    |                  |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Punding (outros comportamentos) (QUIP-CS)</b>    | 4 (50%)            | 19 (43%)           | 6 (43%)            | >0.999           |
| <b>Impulso relacionado à CAB (QUIP-CS)</b>          | 1 (13%)            | 0 (0%)             | 1 (7.1%)           | 0.108            |
| <b>Pontuação total do QUIP-CS</b>                   | 3.38 ± 2.97 (2.50) | 2.14 ± 1.84 (2.00) | 1.29 ± 1.20 (1.00) | 0.161            |
| <b>QUIP-CS presente (&gt;0)</b>                     | 6 (75%)            | 35 (80%)           | 10 (71%)           | 0.823            |
| <b>Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD</b> | 8 (100%)           | 26 (59%)           | 7 (50%)            | <b>0.036</b>     |
| <b>Portadores de sintomas de depressão pelo HAD</b> | 7 (88%)            | 22 (50%)           | 1 (7.1%)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Tempo de uso de CAB em anos</b>                  | 10.8 ± 6.6 (11.0)  | 10.9 ± 7.7 (8.0)   | 9.4 ± 6.6 (8.0)    | 0.950            |
| <b>Tempo de uso de ansiolítico em anos</b>          | 4.0 ± 3.4 (2.5)    | 7.0 ± 6.1 (6.0)    | NA ± NA (NA)       | 0.457            |
| <b>Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos</b>        | 11 ± 7 (11)        | 10 ± 8 (8)         | 10 ± 6 (9)         | 0.576            |
| <b>Atividade física</b>                             |                    |                    |                    | 0.073            |
| Atividade física regular                            | 1 (14%)            | 15 (36%)           | 9 (64%)            |                  |
| Sedentário  | 6 (86%)            | 27 (64%)           | 5 (36%)            |                  |

Fonte: Elaborado pela autora.

Os 8 indivíduos altamente impulsivos foram divididos em 4 que usavam CAB (50%) e 4 que não usavam. O uso de ansiolítico foi significativamente maior no grupo CAB presente em 100% dos indivíduos. Não houve diferença nos demais parâmetros representados na Tabela 10.

Tabela 10 – Perfil descritivo dos indivíduos altamente impulsivos pelo BIS-11 em comparação pelo uso de Cabergolina

| Variáveis                      | N Total | Uso de Cabergolina      |              | Valor p <sup>26</sup> |
|--------------------------------|---------|-------------------------|--------------|-----------------------|
|                                |         | SIM (N=4) <sup>25</sup> | NÃO (N=4)    |                       |
| <b>Sexo</b>                    | 8       |                         |              | >0.999                |
| Masculino                      |         | 3 (75%)                 | 3 (75%)      |                       |
| Feminino                       |         | 1 (25%)                 | 1 (25%)      |                       |
| <b>Idade</b>                   |         | 39 ± 9 (39)             | 50 ± 18 (49) | >0.486                |
| <b>Uso de ansiolítico</b>      |         | 4 (100%)                | 0            | <b>0.029</b>          |
| <b>Diagnóstico de TH</b>       |         |                         |              | >0.999                |
| <b>Microprolactinoma duplo</b> |         | 1 (25%)                 | 0            |                       |
| <b>Macroprolactinoma</b>       |         | 1 (25%)                 | 0            |                       |
| <b>Microprolactinoma</b>       |         | 2 (50%)                 | 0            |                       |
| <b>Doença grave</b>            |         |                         |              | >0.999                |
| Sim                            |         | 3 (75%)                 | 3 (75%)      |                       |
| Não                            |         | 1 (25%)                 | 1 (25%)      |                       |
| <b>Estado civil</b>            |         |                         |              | >0.999                |

<sup>25</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>26</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

|  |    |                         |                         |        |
|--|----|-------------------------|-------------------------|--------|
| Solteiro   |    | 0                       | 1 (25%)                 |        |
| Casado   |    | 2 (50%)                 | 1 (25%)                 |        |
| União Estável  |    | 1 (25%)                 | 0                       |        |
| Divorciado   |    | 1 (25%)                 | 2 (50%)                 |        |
| <b>Renda familiar mensal</b>   |    |                         |                         | >0.999 |
| Menos de 1 salário-mínimo  |    | 1 (25%)                 | 1 (25%)                 |        |
| Entre 1 e 3 salários-mínimos   |    | 3 (75%)                 | 2 (50%)                 |        |
| Entre 4 e 7 salários-mínimos   |    | 0                       | 0                       |        |
| Entre 8 e 11 salários-mínimos  |    | 0                       | 1 (25%)                 |        |
| <b>IMC</b>   | 6  |                         |                         | >0.999 |
| Sobrepeso  |    | 1 (33%)                 | 1 (33%)                 |        |
| Obesidade grau I   |    | 1 (33%)                 | 1 (33%)                 |        |
| Obesidade grau ≥ II  |    | 1 (33%)                 | 1 (33%)                 |        |
| <b>Quantidade de descendentes</b>                                    |    |                         |                         | 0.657  |
| 0  |    | 1 (25%)                 | 1 (25%)                 |        |
| 1 filho  |    | 0                       | 2 (50%)                 |        |
| 2 a 4 filhos   |    | 3 (75%)                 | 1 (25%)                 |        |
| <b>Contexto habitacional</b>   |    |                         |                         | 0.143  |
| Sozinho  |    | 0                       | 2 (50%)                 |        |
| Com familiares   |    | 4 (100%)                | 1 (25%)                 |        |
| Com amigos   |    | 0                       | 0                       |        |
| Outro  |    | 0                       | 1 (25%)                 |        |
| <b>Dose semanal de CAB</b>   | 4  |                         |                         | >0.999 |
| Dose ≤1mg  |    | 2 (50%)                 | 0                       |        |
| Dose >1 mg   |    | 2 (50%)                 | 0                       |        |
| <b>Comorbidade psiquiátrica</b>                                      |    | 2 (50%)                 | 0                       | 0.429  |
| <b>Tabagismo</b>   |    |                         |                         | >0.999 |
| Não  |    | 4 (100%)                | 3 (75%)                 |        |
| Tabagista ocasional  |    | 0                       | 1 (25%)                 |        |
| <b>Etilismo</b>  |    |                         |                         | 0.486  |
| Não etilista   |    | 3 (75%)                 | 1 (25%)                 |        |
| Ocasionalmente, em eventos especiais                                 |    | 1 (25%)                 | 2 (50%)                 |        |
| Pontuação Ansiedade  |    | 15.50 ± 3.87<br>(14.50) | 12.00 ± 2.83<br>(13.00) | 0.234  |
| <b>Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD</b>                  |    | 4 (100%)                | 4 (100%)                |        |
| <b>Pontuação Depressão</b>   |    | 12.75 ± 3.30<br>(13.00) | 11.50 ± 3.32<br>(11.00) | 0.766  |
| <b>Portadores de sintomas de depressão pelo HAD</b>                  |    | 4 (100%)                | 3 (75%)                 | >0.999 |
| <b>Pontuação Total BIS - 11</b>                                      |    | 80.3 ± 4.6<br>(80.5)    | 76.3 ± 3.5<br>(76.5)    | 0.306  |
| <b>Pontuação total QUIP-CS</b>                                       |    | 4.25 ± 3.50<br>(4.50)   | 2.50 ± 2.52<br>(2.00)   | 0.462  |
| <b>QUIP-CS presente (&gt;0)</b>                                      | QU | 3(75%)                  | 3 (75%)                 | >0.999 |
| <b>Tempo de uso de CAB em anos</b>                                   |    | 10.8 ± 6.6<br>(11.0)    |                         |        |
| <b>Quantidade de anos que CAB foi prescrita antes do ansiolítico</b> | 4  | 6.8 ± 6.4 (5.0)         | NA ± NA (NA)            |        |

|  |                       |                  |       |
|--|-----------------------|------------------|-------|
| <b>Tempo de uso de ansiolítico em anos</b>   | 4.00 ± 3.37<br>(2.50) |                  |       |
| <b>Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos</b> | 11.8 ± 6.8<br>(13.0)  | 10.3 ± 8.9 (8.5) | 0.886 |
| <b>Atividade física</b>                      |                       |                  | 0.429 |
| Atividade física regular                     | 1 (33%)               | 0                |       |
| Sedentário                                   | 2 (67%)               | 3 (100%)         |       |

Fonte: Elaborado pela autora.

## 4.2 Resultado de sintomas de ansiedade pela Escala HAD

O grupo de pacientes que apresentaram indicação sintomas de ansiedade pela escala HAD foi composto por 41 indivíduos (62.1%), sendo 22 homens (54%) e 19 mulheres (46%), a idade média é de 44 ± 13 anos e a pontuação média na escala HAD foi de 12.4 pontos ± 3.7. Dos 41 pacientes, 18 pacientes estavam em uso de CAB (44%). O tempo médio de uso de CAB foi de 9.8 anos ± 7.5 no grupo ansiedade. E em 32 indivíduos (78%) portadores de doença grave.

Destaca-se associação significativa entre a presença de sintomas ansiosos com a pontuação total de BIS-11, com as subcategorias de impulsividade motora e atencional, quantidade de descendentes sendo maior entre 2 e 4 filhos, não consumir bebidas alcoólicas, sintomas depressivos pelo HAD associados em 26 indivíduos (63%), impulsividade pelo QUIP-CS na pontuação total e sedentarismo (Tabela 11).

A comorbidade de doença psiquiátrica foi considerada como diagnóstico registrado em prontuário médico ou de acompanhamento externo psiquiátrico. Apenas 5 pacientes deste grupo possuíam (12%) tal registro. Em 11 pessoas havia histórico de uso de ansiolíticos (27%) e o tempo de uso de ansiolíticos foi de 5 anos ± 4.6 significativamente menor em comparação ao grupo que não pontua para sintomas de ansiedade. Não houve associação nos demais parâmetros analisados na Tabela 11.

Tabela 11 – Perfil descritivo dos portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD

| Variáveis   | N Total | Sintomas de ansiedade    |                          | Valor p <sup>29</sup> |
|-------------|---------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
|             |         | NÃO (N=26) <sup>27</sup> | SIM (N=41) <sup>28</sup> |                       |
| <b>Sexo</b> |         |                          |                          | 0.086                 |
| Masculino   |         | 8 (32%)                  | 22 (54%)                 |                       |
| Feminino    |         | 17 (68%)                 | 19 (46%)                 |                       |

<sup>27</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>28</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>29</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

|                                   |              |              |        |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------|
| <b>Idade</b>                      | 39 ± 11 (38) | 44 ± 13 (41) | 0.073  |
| <b>Doença grave</b>               |              |              | 0.214  |
| Sim                               | 16 (64%)     | 32 (78%)     |        |
| Não                               | 9 (36%)      | 9 (22%)      |        |
| <b>Estado civil</b>               |              |              | 0.537  |
| Solteiro                          | 7 (28%)      | 10 (24%)     |        |
| Casado                            | 13 (52%)     | 18 (44%)     |        |
| União Estável                     | 1 (4.0%)     | 3 (7.3%)     |        |
| Divorciado                        | 3 (12%)      | 10 (24%)     |        |
| Viúvo                             | 1 (4.0%)     | 0 (0%)       |        |
| <b>Renda familiar mensal</b>      |              |              | 0.158  |
| Menos de 1 salário-mínimo         | 1 (4.2%)     | 4 (9.8%)     |        |
| Entre 1 e 3 salários-mínimos      | 17 (71%)     | 29 (71%)     |        |
| Entre 4 e 7 salários-mínimos      | 2 (8.3%)     | 7 (17%)      |        |
| Entre 8 e 11 salários-mínimos     | 4 (17%)      | 1 (2.4%)     |        |
| <b>Escolaridade</b>               |              |              | 0.212  |
| Ensino Fundamental completo       | 2 (8.3%)     | 10 (24%)     |        |
| Ensino Médio completo             | 12 (50%)     | 20 (49%)     |        |
| Ensino superior                   | 10 (42%)     | 11 (27%)     |        |
| <b>IMC</b>                        | 55           |              | 0.368  |
| Eutrófico                         | 6 (27%)      | 9 (27%)      |        |
| Sobrepeso                         | 10 (45%)     | 8 (24%)      |        |
| Obesidade grau I                  | 3 (14%)      | 7 (21%)      |        |
| Obesidade grau ≥ II               | 3 (14%)      | 9 (27%)      |        |
| <b>Uso de Cabergolina</b>         |              |              | 0.337  |
| Sim                               | 8 (32%)      | 18 (44%)     |        |
| Não                               | 17 (68%)     | 23 (56%)     |        |
| <b>Quantidade de descendentes</b> |              |              | 0.026  |
| 0                                 | 10 (42%)     | 14 (34%)     |        |
| 1 filho                           | 9 (38%)      | 6 (15%)      |        |
| 2 a 4 filhos                      | 4 (17%)      | 20 (49%)     |        |
| > 4 filhos                        | 1 (4.2%)     | 1 (2.4%)     |        |
| <b>Contexto habitacional</b>      |              |              | >0.999 |
| Sozinho                           | 1 (4.0%)     | 2 (4.9%)     |        |
| Com familiares                    | 23 (92%)     | 36 (88%)     |        |
| Com amigos                        | 0 (0%)       | 0 (0%)       |        |
| Outro                             | 1 (4.0%)     | 3 (7.3%)     |        |
| <b>Dose semanal de CAB</b>        | 26           |              | >0.999 |
| Dose ≤1mg                         | 4 (50%)      | 9 (50%)      |        |
| Dose >1 mg                        | 4 (50%)      | 9 (50%)      |        |
| <b>Comorbidade psiquiátrica</b>   | 1 (2.8%)     | 6(20%)       | 0.041  |
| <b>Religião</b>                   |              |              | 0.556  |
| Católico                          | 15 (63%)     | 21 (51%)     |        |
| Evangélico                        | 8 (33%)      | 13 (32%)     |        |
| Espírita                          | 0 (0%)       | 0 (0%)       |        |
| Testemunha de Jeová               | 0 (0%)       | 3 (7.3%)     |        |
| Outros                            | 1 (4.2%)     | 4 (9.8%)     |        |
| <b>Tabagismo</b>                  |              |              | 0.811  |
| Não                               | 24 (100%)    | 37 (90%)     |        |
| Fumante passivo                   | 0 (0%)       | 2 (4.9%)     |        |
| Tabagista regular                 | 0 (0%)       | 1 (2.4%)     |        |
| Tabagista ocasional               | 0 (0%)       | 1 (2.4%)     |        |

|  |                    |                    |                  |
|--|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Etilismo</b>                                |                    |                    | <b>0.032</b>     |
| Não etilista                                   | 11 (44%)           | 31 (76%)           |                  |
| Consumo de 1 a 3 vezes por semana              | 2 (8%)             | 2 (4.9%)           |                  |
| Consumo > 3 vezes por semana.                  | 0 (0%)             | 0 (0%)             |                  |
| Ocasionalmente, em eventos especiais           | 12 (48%)           | 8 (20%)            |                  |
| <b>Uso prévio de ansiolíticos</b>              |                    |                    | 0.109            |
| Sim  | 2 (8.3%)           | 11 (27%)           |                  |
| Não  | 22 (92%)           | 30 (73%)           |                  |
| <b>Pontuação Ansiedade</b>                     | 4.2 ± 2.0 (4.0)    | 12.4 ± 3.7 (12.0)  | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Pontuação Depressão</b>                     | 4.9 ± 3.5 (4.0)    | 9.7 ± 3.8 (10.0)   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Pontuação Impulsividade Motora (BIS-11)</b> | 17.8 ± 4.3 (16.0)  | 20.1 ± 4.3 (20.0)  | <b>0.024</b>     |
| <b>Pontuação Não planejamento (BIS-11)</b>     | 25.3 ± 4.0 (26.0)  | 25.9 ± 4.7 (27.0)  | 0.528            |
| <b>Pontuação Atencional (BIS-11)</b>           | 13.1 ± 2.5 (13.0)  | 18.2 ± 4.1 (19.0)  | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Pontuação Total BIS -11</b>                 | 56 ± 8 (55)        | 64 ± 10 (65)       | <b>0.004</b>     |
| <b>Jogo patológico (QUIP-CS)</b>               | 1 (4%)             | 3 (7.3%)           | >0.999           |
| <b>Hipersexualidade (QUIP-CS)</b>              | 4 (16%)            | 8 (20%)            | >0.999           |
| <b>Compras compulsivas (QUIP-CS)</b>           | 5 (20%)            | 11 (27%)           | 0.530            |
| <b>Impulso alimentar (QUIP-CS)</b>             | 9 (36%)            | 10 (49%)           | 0.310            |
| <b>Punding (outros comportamentos) QUIP-CS</b> | 8 (32%)            | 21(51%)            | 0.127            |
| <b>Impulso relacionado à CAB (QUIP-CS)</b>     | 0                  | 2 (4.9) %          | 0.522            |
| <b>Pontuação total QUIP-CS</b>                 | 1.40 ± 1.26 (1.00) | 2.54 ± 2.18 (2.00) | <b>0.047</b>     |
| <b>QUIP-CS presente (&gt;0)</b>                | 18 (72%)           | 33 (80%)           | 0.425            |
| <b>Portadores de depressão pelo HAD</b>        | 4 (16%)            | 26 (63%)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Tempo de uso de CAB em anos</b>             | 12.6 ± 6.0 (11.0)  | 9.9 ± 7.5 (8.0)    | 0.235            |
| <b>Tempo de uso de ansiolítico em anos</b>     | 16.0 ± 2.8 (16.0)  | 5 ± 4.6 (3.0)      | <b>0.042</b>     |
| <b>Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos</b>   | 10 ± 7 (9)         | 10 ± 8 (9)         | 0.813            |
| <b>Atividade física</b>                        |                    |                    | <b>0.008</b>     |
| Atividade física regular                       | 15 (60%)           | 10 (26%)           |                  |
| Sedentário                                     | 10 (40%)           | 28 (74%)           |                  |

Fonte: Elaborado pela autora.

### 4.3 Resultado de sintomas de depressão pela Escala HAD

De acordo com a escala HAD, 30 indivíduos (45%) se enquadraram para sintomas de depressão. A idade média foi de 42 ± 12 anos e doença grave estava presente em 22 indivíduos (73%). Houve associação significativa entre a presença de sintomas de depressão e sexo masculino (63 %), a pontuação da escala BIS-11 para limite da impulsividade em 73%, diagnóstico de comorbidade psiquiátrica em 6 pessoas (20%); escolaridade mais alta, pontuações superiores nas subcategorias do

BIS-11 de impulsividade motora, não planejamento e atencional; hipersexualidade segundo QUIP-CS, portadores de sintomas de ansiedade em 87% e sedentarismo em 81% (Tabela 12). Não houve associação com significância nos demais parâmetros.

Tabela 12 – Perfil descritivo dos portadores sintomas de depressão pelo HAD

| Variáveis                           | Sintomas de Depressão |                        |                          | Valor p <sup>32</sup> |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                                     | N TOTAL               | N (N=36) <sup>30</sup> | SIM (N=30) <sup>31</sup> |                       |
| <b>Sexo</b>                         |                       |                        |                          | <b>0.008</b>          |
| Masculino                           |                       | 11 (31%)               | 19 (63%)                 |                       |
| Feminino                            |                       | 25 (69%)               | 11 (37%)                 |                       |
| <b>Idade</b>                        |                       | 42 ± 13 (41)           | 42 ± 12 (40)             | 0.903                 |
| <b>Doença grave</b>                 |                       |                        |                          | 0.920                 |
| Sim                                 |                       | 26(72%)                | 22(73%)                  |                       |
| Não                                 |                       | 10(28%)                | 8(27%)                   |                       |
| <b>Estado civil</b>                 |                       |                        |                          | 0.606                 |
| Solteiro                            |                       | 9 (25%)                | 8 (27%)                  |                       |
| Casado                              |                       | 18 (50%)               | 13 (43%)                 |                       |
| União Estável                       |                       | 3 (8.3%)               | 1 (3.3%)                 |                       |
| Divorciado                          |                       | 5 (14%)                | 8 (27%)                  |                       |
| Viúvo                               |                       | 1 (2.8%)               | 0 (0%)                   |                       |
| <b>Renda média total da família</b> |                       |                        |                          | 0.336                 |
| Menos de um salário-mínimo          |                       | 1 (2.8%)               | 4 (14%)                  |                       |
| Entre 1 e 3 salários-mínimos        |                       | 26 (72%)               | 20 (69%)                 |                       |
| Entre 4 e 7 salários-mínimos        |                       | 5 (14%)                | 4 (14%)                  |                       |
| Entre 8 e 11 salários-mínimos       |                       | 4 (11%)                | 1 (3.4%)                 |                       |
| <b>Escolaridade</b>                 |                       |                        |                          | <b>0.016</b>          |
| Ensino Fundamental completo         |                       | 3 (8.3%)               | 9 (31%)                  |                       |
| Ensino Médio completo               |                       | 17 (47%)               | 15 (52%)                 |                       |
| Ensino superior                     |                       | 16 (44%)               | 5 (17%)                  |                       |
| <b>IMC</b>                          | 55                    |                        |                          | 0.081                 |
| Eutrófico                           |                       | 9 (31%)                | 6 (23%)                  |                       |
| Sobrepeso                           |                       | 13 (45%)               | 5 (19%)                  |                       |
| Obesidade grau I                    |                       | 3 (10%)                | 7 (27%)                  |                       |
| Obesidade grau ≥ II                 |                       | 4 (14%)                | 8 (31%)                  |                       |
| <b>Uso de Cabergolina</b>           |                       |                        |                          | 0.107                 |
| Sim                                 |                       | 11 (31%)               | 15 (50%)                 |                       |
| Não                                 |                       | 25 (69%)               | 15 (50%)                 |                       |
| <b>Quantidade de descendentes</b>   |                       |                        |                          | 0.565                 |
| 0                                   |                       | 14 (39%)               | 10 (34%)                 |                       |
| 1 filho                             |                       | 9 (25%)                | 6 (21%)                  |                       |
| 2 a 4 filhos                        |                       | 11 (31%)               | 13 (45%)                 |                       |
| > 4 filhos                          |                       | 2 (5.6%)               | 0 (0%)                   |                       |
| <b>Contexto habitacional</b>        |                       |                        |                          | 0.593                 |
| Sozinho                             |                       | 1 (2.8%)               | 2 (6.7%)                 |                       |

<sup>30</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>31</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>32</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

|  |                          |                          |                  |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Com familiares   | 32 (89%)                 | 27 (90%)                 |                  |
| Com amigos   | 0 (0%)                   | 0 (0%)                   |                  |
| Outro  | 3 (8.3%)                 | 1 (3.3%)                 |                  |
| <b>Dose semanal de CAB</b>                               | <b>26</b>                |                          | <b>0.691</b>     |
| Dose ≤1mg  | 5 (45%)                  | 8 (53%)                  |                  |
| Dose >1 mg   | 6 (55%)                  | 7 (47%)                  |                  |
| <b>Comorbidade psiquiátrica</b>                          | <b>1 (2.8%)</b>          | <b>6 (20%)</b>           | <b>0.041</b>     |
| <b>Religião</b>  |                          |                          | <b>0.334</b>     |
| Católico   | 21 (58%)                 | 15 (52%)                 |                  |
| Evangélico   | 12 (33%)                 | 9 (31%)                  |                  |
| Espírita   | 0 (0%)                   | 0 (0%)                   |                  |
| Testemunha de Jeová                                      | 0 (0%)                   | 3 (10%)                  |                  |
| Outros   | 3 (8.3%)                 | 2 (6.9%)                 |                  |
| <b>Tabagismo</b>   |                          |                          | <b>0.273</b>     |
| Não  | 33 (94%)                 | 28 (93%)                 |                  |
| Fumante passivo  | 2 (5.7%)                 | 0 (0%)                   |                  |
| Tabagista regular  | 0 (0%)                   | 1 (3.3%)                 |                  |
| Tabagista ocasional                                      | 0 (0%)                   | 1 (3.3%)                 |                  |
| <b>Etilismo</b>  |                          |                          | <b>0.352</b>     |
| Não etilista   | 20 (56%)                 | 22 (73%)                 |                  |
| Consumo de 1 a 3 vezes por semana                        | 3 (8.3%)                 | 1 (3.3%)                 |                  |
| Consumo > 3 vezes por semana                             | 0 (0%)                   | 0 (0%)                   |                  |
| Ocasionalmente, em eventos especiais.                    | 13 (36%)                 | 7 (23%)                  |                  |
| <b>Uso prévio de ansiolíticos</b>                        |                          |                          | <b>0.170</b>     |
| Sim  | 5 (14%)                  | 8 (28%)                  |                  |
| Não  | 31 (86%)                 | 21 (72%)                 |                  |
| <b>Pontuação Impulsividade Motora (BIS-11)</b>           | <b>18.0 ± 4.1 (16.5)</b> | <b>20.8 ± 4.4 (21.0)</b> | <b>0.008</b>     |
| <b>Pontuação Não planejamento (BIS-11)</b>               | <b>24.0 ± 3.9 (24.5)</b> | <b>27.7 ± 4.3 (28.0)</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Pontuação Atencional (BIS-11)</b>                     | <b>13.8 ± 3.5 (13.0)</b> | <b>19.2 ± 3.4 (19.0)</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Pontuação Total BIS</b>                               | <b>56 ± 9 (55)</b>       | <b>68 ± 8 (68)</b>       | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Jogo patológico (QUIP-CS) Questão 1</b>               | <b>1 (2.8%)</b>          | <b>3 (10%)</b>           | <b>0.323</b>     |
| <b>Jogo patológico (QUIP-CS) Questão 1</b>               | <b>0 (0%)</b>            | <b>1 (3.3%)</b>          | <b>0.455</b>     |
| <b>Hipersexualidade (QUIP-CS) Questão 1</b>              | <b>1 (2.8%)</b>          | <b>6 (20%)</b>           | <b>0.041</b>     |
| <b>Hipersexualidade (QUIP-CS) Questão 2</b>              | <b>3 (8.3%)</b>          | <b>8 (27%)</b>           | <b>0.047</b>     |
| <b>Compras compulsivas Questão 1 (QUIP-CS)</b>           | <b>10 (28%)</b>          | <b>5 (17%)</b>           | <b>0.283</b>     |
| <b>Compras compulsivas Questão 2 (QUIP-S)</b>            | <b>2 (5.6%)</b>          | <b>3 (10%)</b>           | <b>0.652</b>     |
| <b>Impulso alimentar Questão 1 (QUIP-CS)</b>             | <b>12 (33%)</b>          | <b>15 (50%)</b>          | <b>0.170</b>     |
| <b>Impulso alimentar Questão 2 (QUIP-CS)</b>             | <b>8 (22%)</b>           | <b>11 (37%)</b>          | <b>0.197</b>     |
| <b>Punding/outros comportamentos Questão 1 (QUIP-CS)</b> | <b>10 (28%)</b>          | <b>10 (33%)</b>          | <b>0.625</b>     |

|   |    |                    |                    |                  |
|---|----|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Punding/outros comportamentos</b>                |    |                    |                    |                  |
| <b>Questão 2 (QUIP-CS)</b>                          |    | 10 (28%)           | 8 (27%)            | 0.920            |
| <b>Punding/outros comportamentos</b>                |    |                    |                    |                  |
| <b>Questão 3 (QUIP-CS)</b>                          |    | 2 (5.6%)           | 7 (23%)            | 0.068            |
| <b>Impulso relacionado à CAB</b>                    |    |                    |                    |                  |
| <b>Questão 1 (QUIP-SC)</b>                          |    | 1 (2.8%)           | 1 (3.3%)           | >0.999           |
| <b>Impulso relacionado à CAB</b>                    |    |                    |                    |                  |
| <b>Questão 2 (QUIP-CS)</b>                          |    | 0 (0%)             | 1 (3.3%)           | 0.455            |
| <b>Pontuação total QUIP-CS</b>                      |    | 1.67 ± 1.43 (1.00) | 2.63 ± 2.36 (2.00) | 0.152            |
| <b>QUIP-CS presente (&gt;0)</b>                     | 66 | 28 (78%)           | 23 (77%)           | 0.915            |
| <b>Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD</b> |    | 15 (42%)           | 26 (87%)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Tempo de uso de CAB em anos</b>                  |    | 9.6 ± 5.7 (8.0)    | 11.3 ± 8.0 (8.0)   | 0.823            |
| <b>Tempo de uso de ansiolítico em anos</b>          |    | 10.5 ± 10.6 (10.5) | 5.2 ± 4.9 (3.0)    | 0.290            |
| <b>Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos</b>        |    | 9 ± 7 (7)          | 12 ± 8 (10)        | 0.174            |
| <b>Atividade física</b>                             |    |                    |                    | <b>0.003</b>     |
| Atividade física regular                            |    | 20 (56%)           | 5 (19%)            |                  |
| Sedentário  |    | 16 (44%)           | 22 (81%)           |                  |

Fonte: Elaborado pela autora.

#### 4.4 Análise específica dos pacientes em uso de psicotrópicos

Dos 66 indivíduos, 5 possuem diagnóstico formal de ansiedade (7.6%) e 3 de depressão (4.5%). Na literatura há algumas referências que excluem os pacientes com doenças psiquiátricas ou usuários ansiolíticos da análise que podem ser viés de confusão para diagnóstico de impulsividade. Portanto, foi realizada uma análise específica da amostra de 16 pacientes (24 %) que estavam em uso de ansiolíticos.

Diante disso, houve uma associação significativa na classificação da escala BIS-11 neste grupo, sendo 4/16 (25%) indivíduos altamente impulsivos, além de 12/16 indivíduos (75%) em uso de CAB, 9/16 (56%) indivíduos já usaram ansiolíticos previamente, 14/16 deles (88%) tinham sintomas de ansiedade e depressão apesar do tratamento com ansiolíticos, escolaridade mais alta e doença grave em 15/16 (94%) (Tabela 13). Destaca-se que a impulsividade pelo QUIP-CS estava presente em 14/16 (88%).

Tabela 13 – Perfil da população em uso de ansiolítico ou antidepressivo

| Variáveis   | Usuários de ansiolíticos ou antidepressivo |                          | Valor p <sup>35</sup> |
|---|--|--------------------------|-----------------------|
|   | N  | SIM (N=16) <sup>33</sup> |                       |
| <b>Classificação BIS-11</b>                         |  |                          | <b>0.011</b>          |
| Altamente Impulsivo                                 |  | 4 (25%)                  | 4 (8%)                |
| Limítrofe da Impulsividade                          |  | 12 (75%)                 | 32 (64%)              |
| Muito Controlado                                    |  | 0 (0%)                   | 14 (28%)              |
| <b>Sexo</b>   |  |                          | 0.875                 |
| Masculino   |  | 7 (44%)                  | 23 (46%)              |
| Feminino  |  | 9 (56%)                  | 27 (54%)              |
| <b>Idade</b>  |  | 43 ± 11 (42)             | 42 ± 13 (39)          |
| <b>Estado civil</b>                                 |  |                          | 0.771                 |
| Solteiro  |  | 6 (38%)                  | 11 (22%)              |
| Casado  |  | 6 (38%)                  | 25 (50%)              |
| União Estável                                       |  | 1 (6.3%)                 | 3 (6.0%)              |
| Divorciado  |  | 3 (19%)                  | 10 (20%)              |
| Viúvo   |  | 0 (0%)                   | 1 (2.0%)              |
| <b>Escolaridade</b>                                 |  |                          | <b>0.004</b>          |
| Ensino Fundamental completo                         |  | 2 (13%)                  | 10 (20%)              |
| Ensino Médio completo                               |  | 13 (81%)                 | 19 (39%)              |
| Ensino Superior                                     |  | 1 (6.3%)                 | 20 (42%)              |
| <b>Uso de Cabergolina</b>                           |  |                          | <b>&lt;0.001</b>      |
| Sim   |  | 12 (75%)                 | 14 (28%)              |
| Não   |  | 4 (25%)                  | 36 (72%)              |
| <b>Uso prévio de ansiolíticos</b>                   |  |                          | <b>&lt;0.001</b>      |
| Sim   |  | 9 (56%)                  | 5 (8.2%)              |
| Não   |  | 7 (44%)                  | 45 (92%)              |
| <b>Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD</b> |  | 14 (88%)                 | 27 (54%)              |
| <b>Pontuação Ansiedade</b>                          |  | 13.4 ± 4.6 (13.0)        | 8.0 ± 4.5 (8.0)       |
| <b>Portadores de sintomas de depressão pelo HAD</b> |  | 14 (88%)                 | 16 (32%)              |
| <b>Pontuação Depressão</b>                          |  | 12.1 ± 3.6 (12.0)        | 6.5 ± 3.7 (6.5)       |
| <b>Tempo de diagnóstico e NEM-1 em anos</b>         |  | 13 ± 8 (12)              | 9 ± 7 (8)             |
| <b>Tempo de uso de CAB em anos</b>                  |  | 12.3 ± 8.6 (10.5)        | 9.2 ± 5.3 (8.0)       |
| <b>Dose semanal de CAB</b>                          |  |                          | >0.999                |
| Dose ≤1mg   |  | 6 (50%)                  | 7 (50%)               |
| Dose >1 mg  |  | 6 (50%)                  | 7 (50%)               |
| Desconhecido  |  | 4                        | 36                    |
| <b>QUIP-CS presente (&gt;0)</b>                     |  | 14 (88%)                 | 37 (74%)              |
| <b>Doença Grave</b>                                 |  |                          | <b>0.050</b>          |
| Sim   |  | 15 (94%)                 | 33 (66%)              |
| Não   |  | 1 (6.3%)                 | 17 (34%)              |

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>33</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>34</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>35</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

O grupo de 12 usuários de psicotrópicos e CAB, era composto por 50% de mulheres e 50% homens, com idade média  $42 \pm 12$  anos e 11 indivíduos (92%) eram portadores de doença grave. Com relação aos TH, 6 eram macroprolactinoma (50%), 3 microprolactinoma (25%), 1 microprolactinoma duplo (8.3%), 1 macroprolactinoma duplo (8.3%) e 1 prolactinoma invasivo (8.3%). A dose de CAB variou entre a mínima de 0.5 a máxima de 3 mg com a média de  $1.31 \pm 0.76$  mg. O QUIP-CS foi considerado positivo, ou seja com pontuação  $> 0$ , em 91.7% desta amostra e classificados como altamente impulsivos em 33% pela escala BIS-11. Os sintomas de ansiedade e depressão pela escala HAD estavam presentes em 92% deles (Tabela 14).

Tabela 14 – Grupo de indivíduos em uso de ansiolíticos ou antidepressivos e CAB concomitante

| <b>Características</b>                       | <b>N = 12<sup>36</sup></b>            |
|--|---------------------------------------|
| <b>Sexo</b>                                  |                                       |
| Masculino                                    | 6 (50%)                               |
| Feminino                                     | 6 (50%)                               |
| <b>Idade</b>                                 | $42 \pm 12$ (42)                      |
| <b>Diagnóstico de TH</b>                     |                                       |
| Macroprolactinoma                            | 6 (50%)                               |
| Microprolactinoma                            | 3 (25%)                               |
| Microprolactinoma duplo                      | 1 (8.3%)                              |
| Macroprolactinoma duplo                      | 1 (8.3%)                              |
| Prolactinoma invasivo                        | 1 (8.3%)                              |
| <b>Dose semanal de CAB</b>                   | $1.31 \pm 0.76$<br>1.25 (0.50 - 3.00) |
| <b>Maior dimensão TH</b>                     | $1.64 \pm 1.37$ (1.40)                |
| <b>Doença Grave</b>                          |                                       |
| Sim  | 11 (92%)                              |
| Não  | 1 (8.3%)                              |
| <b>Pontuação individual QUIP-CS</b>          |                                       |
| 0  | 1 (8.3%)                              |
| 1  | 2 (17%)                               |
| 2  | 2 (17%)                               |
| 3  | 1 (8.3%)                              |
| 4  | 3 (25%)                               |
| 6  | 1 (8.3%)                              |
| 7  | 1 (8.3%)                              |
| 8  | 1 (8.3%)                              |
| <b>Classificação BIS-11</b>                  |                                       |
| Altamente Impulsivo                          | 4 (33%)                               |
| Limítrofe da Impulsividade                   | 8 (67%)                               |
| Portadores de sintomas de ansiedade pelo HAD | 11 (92%)                              |
| Portadores de sintomas de depressão pelo HAD | 11 (92%)                              |

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>36</sup> n (%); Média  $\pm$  Desvio Padrão (Mediana); Média  $\pm$  Desvio Padrão. Mediana (Mínimo-Máximo).

#### 4.5 Resultados da escala QUIP-CS

Destaca-se nessa amostra nível alarmante de comportamentos impulsivos presentes em 51 indivíduos (77 %), sendo 31 mulheres (61%), 22 indivíduos (43%) em uso de CAB e a idade média  $42 \pm 13$  anos (Tabela 18). Em 6/51 (12%) foi visto impulsividade tanto pelo QUIP-CS quanto pela escala BIS-11. Portadores de sintomas de ansiedade foram associados com pontuação mais elevada do QUIP-CS (Tabela 11) e ter impulsividade pelo QUIP-CS com a renda familiar entre 01 e 03 salários-mínimos em 34 indivíduos (68%) e 22 (44%) sem filhos (Tabela 17). Os subtipos mais comuns foram o *punding* e impulso alimentar em 44 % (Tabela 15).

Houve significativa associação entre os portadores de comportamento impulsivo do sexo masculino com jogo patológico em 4/30 (13%) e hipersexualidade em 9/30 (30%) (Tabela 18). A idade mais jovem de 18-24 anos em 100% dos indivíduos com compras compulsivas (Tabela 19). Além do IMC elevado, a obesidade em 19/29 indivíduos (68%) com o impulso alimentar (Tabela 20). Não houve associação entre impulsividade, avaliada pelo QUIP-CS, e o uso de CAB ou à dose semanal, ao tabagismo, ao etilismo, à comorbidade psiquiátrica, ao uso de ansiolíticos, à presença de doença grave ou aos demais parâmetros apresentados na Tabela 17.

Tabela 15 – Prevalência das subcategorias de TCI pelo QUIP-CS

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| Jogo patológico                       | 4 (6.1%) |
| Hipersexualidade                      | 12 (18%) |
| Compras compulsivas                   | 16 (24%) |
| Impulso alimentar                     | 29 (44%) |
| <i>Punding</i> /outros comportamentos | 29 (44%) |
| Impulso relacionado à CAB             | 2 (3.0%) |

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 16 – Prevalência quantitativa de pontos do TCI pelo QUIP-CS

| Pontuação total |          |
|-----------------|----------|
| 0               | 15 (23%) |
| 1               | 16 (24%) |
| 2               | 14 (21%) |
| 3               | 5 (7.6%) |
| 4               | 8 (12%)  |
| 5               | 3 (4.5%) |
| 6               | 3 (4.5%) |
| 7               | 1 (1.5%) |
| 8               | 1 (1.5%) |

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 17 – Perfil descritivo da amostra de portadores de impulsividade pelo QUIP-CS

| Variáveis                           | N  | QUIP-CS NÃO (N = 15) <sup>37</sup> | QUIP-CS SIM (N = 51) <sup>38</sup> | Valor p <sup>39</sup> |
|-------------------------------------|----|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| <b>Classificação BIS-11</b>         | 66 |                                    |                                    | 0.823                 |
| Altamente Impulsivo                 |    | 2 (13%)                            | 6 (12%)                            |                       |
| Limítrofe da Impulsividade          |    | 9 (60%)                            | 35 (69%)                           |                       |
| Muito Controlado                    |    | 4 (27%)                            | 10 (20%)                           |                       |
| <b>Sexo</b>                         | 66 |                                    |                                    | 0.061                 |
| Masculino                           |    | 10 (67%)                           | 20 (39%)                           |                       |
| Feminino                            |    | 5 (33%)                            | 31 (61%)                           |                       |
| <b>Idade</b>                        | 66 | 43 ± 11 (40)                       | 42 ± 13 (40)                       | 0.783                 |
| <b>Estado civil</b>                 | 66 |                                    |                                    | 0.419                 |
| Solteiro                            |    | 3 (20%)                            | 14 (27%)                           |                       |
| Casado                              |    | 8 (53%)                            | 23 (45%)                           |                       |
| União Estável                       |    | 0 (0%)                             | 4 (7.8%)                           |                       |
| Divorciado                          |    | 3 (20%)                            | 10 (20%)                           |                       |
| Viúvo                               |    | 1 (6.7%)                           | 0 (0%)                             |                       |
| <b>Renda média total da família</b> |    |                                    |                                    | <b>0.043</b>          |
| Menos de um salário-mínimo          |    | 3 (20%)                            | 2 (4.0%)                           |                       |
| Entre 01 e 03 salários-mínimos      |    | 12 (80%)                           | 34 (68%)                           |                       |
| Entre 04 e 07 salários-mínimos      |    | 0 (0%)                             | 9 (18%)                            |                       |
| Entre 08 e 11 salários-mínimos      |    | 0 (0%)                             | 5 (10%)                            |                       |
| <b>Escolaridade</b>                 |    |                                    |                                    | 0.063                 |
| Ensino Fundamental completo         |    | 6 (40%)                            | 6 (12%)                            |                       |
| Ensino Médio completo               |    | 6 (40%)                            | 26 (52%)                           |                       |
| Ensino Superior                     |    | 3 (20%)                            | 18 (36%)                           |                       |
| <b>Uso de Cabergolina</b>           |    |                                    |                                    | 0.251                 |
| Sim                                 |    | 4 (27%)                            | 22 (43%)                           |                       |
| Não                                 |    | 11 (73%)                           | 29 (57%)                           |                       |
| <b>Quantidade de descendentes</b>   |    |                                    |                                    | <b>0.038</b>          |
| 0                                   |    | 2 (13%)                            | 22 (44%)                           |                       |
| 1 filho                             |    | 7 (47%)                            | 8 (16%)                            |                       |

<sup>37</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>38</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>39</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

| Variáveis                                    | N  | QUIP-CS<br>NÃO (N = 15) <sup>37</sup> | QUIP-CS<br>SIM (N = 51) <sup>38</sup> | Valor p <sup>39</sup> |
|--|----|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| 2 a 4 filhos                                 |    | 6 (40%)                               | 18 (36%)                              |                       |
| >4 filhos                                    |    | 0 (0%)                                | 2 (4.0%)                              |                       |
| <b>Dose semanal Cabergolina</b>              | 26 |                                       |                                       | >0.999                |
| Dose ≤ 1mg                                   |    | 2 (50%)                               | 11 (50%)                              |                       |
| Dose >1                                      |    | 2 (50%)                               | 11 (50%)                              |                       |
| <b>Comorbidade psiquiátrica</b>              | 66 | 0 (0%)                                | 7 (14%)                               | 0.336                 |
| <b>Tabagismo</b>                             | 65 |                                       |                                       | 0.099                 |
| Não  |    | 13 (87%)                              | 48 (96%)                              |                       |
| Fumante passivo                              |    | 0 (0%)                                | 2 (4.0%)                              |                       |
| Sim, diariamente                             |    | 1 (6.7%)                              | 0 (0%)                                |                       |
| Sim, esporadicamente                         |    | 1 (6.7%)                              | 0 (0%)                                |                       |
| <b>Etilismo</b>                              |    |                                       |                                       | 0.791                 |
| Não etilista                                 |    | 10 (67%)                              | 32 (63%)                              |                       |
| Consumo de 1 a 3 vezes por semana            |    | 0 (0%)                                | 4 (7.8%)                              |                       |
| Consumo > 3 vezes por semana                 |    | 0 (0%)                                | 0 (0%)                                |                       |
| Ocasionalmente, em eventos especiais.        |    | 5 (33%)                               | 15 (29%)                              |                       |
| <b>Uso prévio de ansiolíticos</b>            |    |                                       |                                       | 0.715                 |
| Sim  |    | 2 (13%)                               | 11 (22%)                              |                       |
| Não  |    | 13 (87%)                              | 39 (78%)                              |                       |
| <b>Tempo de uso de CAB em anos</b>           | 25 | 9.0 ± 5.9 (10.5)                      | 10.9 ± 7.4 (8.0)                      | 0.794                 |
| <b>Tempo de uso de ansiolíticos em anos</b>  | 17 | 5.5 ± 4.9 (5.5)                       | 5.9 ± 5.8 (3.0)                       | >0.999                |
| <b>Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos</b> | 64 | 10 ± 8 (8)                            | 10 ± 8 (9)                            | 0.763                 |
| <b>Atividade física</b>                      | 63 |                                       |                                       | 0.731                 |
| Sim  |    | 5 (36%)                               | 20 (41%)                              |                       |
| Não  |    | 9 (64%)                               | 29 (59%)                              |                       |

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 18 – Relação do sexo com as subcategorias do TCI pelo QUIP-CS

| QUIP-CS                               | N 66 | Sexo                             |                                 | Valor p <sup>42</sup> |
|---------------------------------------|------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
|                                       |      | Masculino (N = 30) <sup>40</sup> | Feminino (N = 36) <sup>41</sup> |                       |
| Jogo patológico                       |      | 4 (13%)                          | 0 (0%)                          | <b>0.038</b>          |
| Hipersexualidade                      |      | 9 (30%)                          | 3 (8.3%)                        | <b>0.023</b>          |
| Compras compulsivas                   |      | 6 (20%)                          | 10 (28%)                        | 0.463                 |
| Impulso alimentar                     |      | 11 (37%)                         | 18 (50%)                        | 0.277                 |
| <i>Punding</i> /Outros comportamentos |      | 11 (37%)                         | 18 (50%)                        | 0.277                 |
| Impulso relacionado à CAB             |      | 0 (0%)                           | 2 (5.6%)                        | 0.497                 |
| Pontuação Total QUIP-CS               |      | 2.33 ± 2.41 (2.00)               | 1.92 ± 1.48 (2.00)              | 0.958                 |
| <b>QUIP-CS presente &gt; 0</b>        | 66   | 20 (67%)                         | 31 (86%)                        | 0.061                 |

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>40</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>41</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>42</sup> Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

Tabela 19 – Relação da idade com as subcategorias do TCI pelo QUIP-CS

| Variáveis                             | N  | Idade                             |                                    |                                    |  | Valor p <sup>47</sup> |
|---------------------------------------|----|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------|
|                                       |    | 18-24 anos<br>(N=4) <sup>43</sup> | 25-35 anos<br>(N=16) <sup>44</sup> | 36-50 anos<br>(N=28) <sup>45</sup> | Acima 51<br>anos<br>(N=14) <sup>46</sup> |                       |
| Jogo patológico                       |    | 1 (25%)                           | 1 (6.3%)                           | 1 (3.6%)                           | 1 (7.1%)                                 | 0.372                 |
| Hipersexualidade                      |    | 0 (0%)                            | 2 (13%)                            | 4 (14%)                            | 5 (36%)                                  | 0.264                 |
| Compras compulsivas                   |    | 4 (100%)                          | 4 (25%)                            | 6 (21%)                            | 2 (14%)                                  | <b>0.012</b>          |
| Impulso alimentar                     |    | 4 (100%)                          | 8 (50%)                            | 11 (39%)                           | 4 (29%)                                  | 0.078                 |
| <i>Punding</i> /Outros comportamentos |    | 3 (75%)                           | 7 (44%)                            | 13 (46%)                           | 6 (43%)                                  | 0.783                 |
| Impulso relacionado à CAB             |    | 0 (0%)                            | 1 (6.3%)                           | 1 (3.6%)                           | 0 (0%)                                   | >0.999                |
| Pontuação Total QUIP-CS               | 62 | 4.25 ± 2.06<br>(4.00)             | 2.00 ± 1.90<br>(2.00)              | 2.11 ± 2.10<br>(1.50)              | 1.79 ± 1.53<br>(1.00)                    | 0.204                 |
| <b>QUIP-CS presente &gt; 0</b>        | 62 | 4 (100%)                          | 12 (75%)                           | 20 (71%)                           | 13 (93%)                                 | 0.355                 |

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 20 – Relação da classificação do IMC com o impulso alimentar pelo QUIP-CS

| Variáveis           | N  | Impulso alimentar pelo QUIP-CS |                          | Valor p <sup>50</sup> |
|---------------------|----|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                     |    | SIM (N=29) <sup>48</sup>       | NÃO (N=37) <sup>49</sup> |                       |
| <b>IMC</b>          | 55 | 33 ± 6 (31)                    | 26 ± 5 (25)              | <b>&lt;0.001</b>      |
| Eutrófico           |    | 2 (7.1%)                       | 13 (48%)                 |                       |
| Sobrepeso           |    | 7 (25%)                        | 11 (41%)                 |                       |
| Obesidade > I       |    | 9 (32%)                        | 1 (3.7%)                 |                       |
| Obesidade grau ≥ II |    | 10 (36%)                       | 2 (7.4%)                 |                       |

Fonte: Elaborado pela autora.

Ao longo deste estudo, foi percebido a necessidade de uma avaliação especializada por um psiquiatra. As avaliações estão em andamento e foram realizadas por colaboração de um psiquiatra que já avaliou até o presente momento três participantes.

Dentre elas, duas mulheres com diagnóstico de TAG que apresentaram sintomas ansiosos na escala HAD, as duas não usavam CAB, uma delas foi classificada como altamente impulsiva pela BIS-11 e ambas com impulsividade presente pelo QUIP-CS.

<sup>43</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>44</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>45</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>46</sup> n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana).

<sup>47</sup> Teste exato de Fisher; Teste de Kruskal-Wallis.

<sup>48</sup> Média ± Desvio Padrão (Mediana); n (%).

<sup>49</sup> Média ± Desvio Padrão (Mediana); n (%).

<sup>50</sup> Teste de Mann-Whitney; Teste exato de Fisher.

A terceira mulher, estava em uso de fluoxetina 80 mg por dia e a avaliação definiu como episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos. Ela apresentou resultado de sintomas depressivos e ansiosos pela escala HAD, estava em uso de baixa dose de CAB 0.5 mg por semana e classificada como altamente impulsiva pela escala BIS-11 e QUIP-CS (Tabela 21).

Tabela 21 – Indivíduos com avaliação psiquiátrica e resultado das escalas

|                | <b>Diagnóstico psiquiátrico</b>                   | <b>Psicotrpicos</b>  | <b>CAB</b> | <b>BIS-11</b>       | <b>Sintomas de ansiedade pelo HAD</b> | <b>Sintomas de depressão pelo HAD</b> | <b>QUIP-CS</b> |
|----------------|---|----------------------|------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Mulher 32 anos | TAG   | Não                  | Não        | Altamente impulsiva | SIM                                   | SIM                                   | 2              |
| Mulher 52 anos | TAG   | Não                  | Não        | Muito controlada    | SIM                                   | NÃO                                   | 2              |
| Mulher 49 anos | Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos | Fluoxetina 80 mg/dia | 0.5 mg     | Altamente impulsiva | SIM                                   | SIM                                   | 3              |

Fonte: Elaborado pela autora.

## 5 DISCUSSÃO

O campo de distúrbios psiquiátricos associadas ao uso de AD é altamente expansivo, ganhando crescente reconhecimento e atenção na literatura científica. A originalidade e ineditismo deste projeto reside na inclusão de uma síndrome rara como NEM-1 de um único centro e na avaliação conjunta de escalas psiquiátricas.

Neste presente estudo com portadores de NEM-1, nota-se um nível alarmante de comportamentos impulsivos em 51/66 (77 %) pela escala QUIP-CS e 8/66 (12%) pela escala BIS-11 e 6 (10%) da associação das duas escalas, porém sem associação com uso de CAB. A prevalência descrita na literatura de TCI é amplamente variável podendo chegar de 0 a 61.1% nos prolactinomas em uso de AD, enquanto na população geral estudada em São Paulo foi de 8.4% (Passos, *et al.*, 2002; Bancos *et al.*, 2014; Viana; Andrade, 2012). A diferença dos valores provavelmente se deve a diversidade de metodologias na análise de TCI e as variações culturais e socioeconômicas nas amostras estudadas.

A prevalência de TCI em pacientes com prolactinomas tratados com AD segundo Bancos *et al.* (2014), foi 24.6 % ao passo que, no estudo de Dogansen *et al.* (2019) foi de 17%. Em contraste, Beccuti *et al.* (2021) incluiu na amostra prolactinoma, acromegalia e cosecretoras PRL/GH foi encontrado prevalência de 46%.

Em um estudo recente, pelo menos um TCI foi reportado em 52% dos 200 participantes com prolactinoma e TH não funcionante. Dentre eles, 174 (87%) usavam CAB e 16 (8%) usavam bromocriptina. Os subtipos mais comuns foram 28.5% de compras compulsivas, 24.5 % para *punding* e 24.5 % de hipersexualidade, sendo esta última mais comum em homens. Os fatores de risco significativos foram idade mais jovem, estado civil solteiro, divorciado ou viúvo e doença psiquiátrica associada a uma razão de chances de 8 vezes maior (Almalki *et al.*, 2024).

Além disso, foram reportadas doenças psiquiátricas subjacentes em 18/200 (9%) da amostra, as mais comuns foram a depressão (14/18), ansiedade (3/18) e presença de história familiar de transtorno psiquiátrico em 11.5% (23/200) (Almalki *et al.*, 2024).

O estudo de Beccuti *et al.* (2021) foi transversal e observacional, proveniente de único centro, analisou através do QUIP, os indivíduos com TH hipofisários, divididos em grupo de exposição ao AD no momento da avaliação ou prévio, com 132 indivíduos, e comparou com 58 sem histórico de uso de AD. No grupo

de AD foi visto maior prevalência de qualquer tipo de TCI em relação ao grupo que não usava CAB (46% vs. 24%,  $p < 0.01$ ) com OR de 2.70, comportamento sexual impulsivo (27 % vs. 14 %,  $p < 0.04$ ), *punding* (20 % vs 7%,  $p < 0.02$ ), compras compulsivas (18% vs. 9%;  $p < 0.07$ ) e impulso alimentar (22 % vs. 12%  $p < 0.08$ ).

A hipersexualidade foi associada de forma independente ao uso de AD (OR 2.62), gênero masculino (OR 3.82) e idade (OR 6.16). Em análise multivariada fatores de risco independentes para desenvolver qualquer TCI foram uso de AD (OR 2.22) e idade (OR 6.76) (Beccuti *et al.*, 2021).

Os resultados de Beccuti *et al.* (2021) revelaram que o uso de AD foi associado a maior risco de QUIP positivo para TCI em distúrbios endócrinos, mesmo sendo uma ferramenta oficialmente para DP.

Quanto aos tipos de TCI em usuários de AD, na literatura encontra-se prevalência de compras compulsivas em 15.9 a 18%, o *punding* 18.6 a 20% e a hipersexualidade observados em 22 a 27% dos indivíduos (Almalki *et al.*, 2024).

No presente estudo, foi visto maior ocorrência de *punding* e impulso alimentar em 44%, e fatores de risco com associações significativas: sexo masculino com jogo patológico (13%) e hipersexualidade (30%), IMC mais elevado com a obesidade em 68% dos indivíduos foram associado ao impulso alimentar, idade mais jovem com compras compulsivas além de sintomas de ansiedade e depressão com presença de qualquer TCI.

Em contraste com os achados da literatura, estudos epidemiológicos identificaram uma diminuição nas concentrações de testosterona em homens diagnosticados com depressão, sugerindo que os transtornos depressivos podem ser uma possível causa de hipogonadismo funcional. Além disso, o próprio tratamento com antidepressivos pode induzir ou agravar disfunções sexuais (Indirli *et al.*, 2023).

Uma meta-análise recente revelou que a disfunção sexual é observada em aproximadamente 63% dos homens com TDM. A diminuição da libido estava presente em 40% no sexo masculino (Gonçalves *et al.*, 2023). Portanto, a associação de sintomas depressivos com hipersexualidade foi considerado incidental e pode ter ocorrido pelo tamanho pequeno da amostra. Logo, foi realizado a análise com interseção das duas questões sobre hipersexualidade e não foi demonstrado diferença estatística

As evidências atuais estão em concordância e indicam que não há associação da dose total de CAB e o tempo de tratamento com o desenvolvimento de

TCI (Bancos *et al.*, 2014; Ioachimescu *et al.*, 2019; Sousa *et al.*, 2020; Beccuti *et al.*, 2021). Adicionalmente, em sintonia com o estudo de Bancos *et al.* (2014), não houve associação entre uso ou dose semanal de CAB, nem tempo de tratamento com sintomas de impulsividade nem com sintomas ansiosos ou depressivos.

Apesar do uso da CAB não ter sido associada a presença de TCI no presente estudo, observamos que 12/16 (75%) indivíduos estavam em tratamento simultâneo com CAB e psicotrópicos. Dentre eles, 4 (33%) foram classificados pelo BIS-11 como altamente impulsivos e 8 (67%) como limítrofe da impulsividade (Tabela 14). A impulsividade pelo QUIP-CS, ou seja, a pontuação > 0 estava presente em 91.7 % deste grupo e os sintomas de ansiedade e depressão pela escala HAD em 92% deles (Tabela 14). Em vista disso, é possível que uso concomitante de CAB e medicações psicotrópicas desempenhem um papel no desenvolvimento de sintomas de impulsividade, ansiedade e depressão.

Na análise multivariada para desfecho uso de ansiolítico, a razão de chances foi de 7,71 de usuários de CAB utilizarem também ansiolíticos. É mais interessante, em todos os casos a CAB foi prescrita anteriormente, tal fato levanta a hipótese que ela pode ser um potencial fator de risco para necessitar de um tratamento psiquiátrico. Ainda mais, o uso de ansiolíticos foi significativamente maior no grupo de usuários de CAB altamente impulsivos, estando presente em 100% dos indivíduos.

O uso prolongado da CAB nesta amostra pode ser justificado pelas várias tentativas de interrupção da medicação durante o acompanhamento sem êxito, devido à recorrência da hiperprolactinemia. É optado pelo retorno à medicação em detrimento da cirurgia, pois grande parte dos indivíduos possuem microprolactinomas (36.7%) sem repercussões significativas, além da preocupação da manutenção do eugonadismo em mulheres em idade fértil que pode ser afetado após a cirurgia de hipófise. Além disso, a cirurgia é um procedimento invasivo inerente de complicações e muitas vezes a própria preferência do indivíduo é de evitar cirurgias não obrigatórias.

Deve-se levar em conta que os portadores de NEM-1 representam uma amostra diferenciada pelo contexto do acompanhamento médico a longo prazo e pela alta taxa de sintomas de ansiedade e depressão evidenciadas (62.1 % e 45%). Ao passo que, a prevalência de TDM no Brasil gira em torno de 10% (Thornicroft *et al.*, 2017). Ressalta-se ainda, uma maior prevalência desses transtornos no gênero masculino, em contraste com a população geral, com taxas mais altas nas mulheres, com índice de depressão 1.5 a 3 vezes e ansiedade 2 vezes maior (American

Psychiatric Association, 2014; Kessler *et al.*, 2008). Entretanto, foi constatado maiores frequências de ansiedade e depressão em homens, assim como TCI e hipersexualidade em homens com prolactinomas em uso de AD em comparação com o controle (Sousa *et al.*, 2020).

Os homens acometidos com depressão tendem a apresentar menor tolerância ao estresse, pior controle dos impulsos e uma maior incidência de comportamentos antissociais e suicidas em comparação ao sexo feminino (Höfer; Lanzenberger; Kasper, 2013).

Levando em consideração as altas taxas de sintomas psiquiátricos encontradas, é possível que eles levem ao TCI como método justificável de lidar com essas emoções negativas, demonstrado pelos altos níveis neste estudo. Por outro lado, os TCI podem estimular emoções mais sensíveis e conseqüentemente estado de estresse (Sousa *et al.*, 2020). A preocupação excessiva com a doença de base e sua progressão pode comprometer a capacidade funcional, ocasionando a somatização de sintomas físicos e prejudicando os cuidados com a saúde.

Apesar das altas taxas encontradas de sintomas de ansiedade em 41 indivíduos (62.1 %) e 30 indivíduos com sintomas de depressão (45%), há discrepância em relação ao quantitativo de diagnóstico formal psiquiátrico estabelecido. Na amostra total, 24% estavam em tratamento com ansiolítico ou antidepressivo, mas apenas 12.1% possuíam um diagnóstico estabelecido. No decorrer deste estudo, os pacientes se beneficiaram do suporte e atendimento de um psicólogo e em alguns casos foram identificados distúrbios após entrevista. Alguns casos foram atendidos por um médico psiquiatra colaborador do nosso projeto e outros foram encaminhados ao serviço especializado.

É importante salientar que o diagnóstico formal dessas enfermidades é feito por um profissional, a partir do quadro clínico e critérios do DSM-V. Apesar disso, sabe-se que o acompanhamento multidisciplinar especializado com psicoterapia e psiquiatra possui difícil acesso no contexto do SUS, sendo longo o tempo de espera até consulta em ambulatório especializado. Por conta disso, muitas vezes, diante da suspeita de uma doença psiquiátrica, muitos médicos de outras especialidades optam por iniciar o tratamento visando minimizar os prejuízos funcionais. Fato que reforça essa hipótese é que apenas 5 indivíduos (12%) no grupo de sintomas ansiedade e 6 (20%) no grupo sintomas depressão tinham diagnóstico psiquiátrico registrado em prontuário médico.

Tem-se observado pelos dados na literatura um alto índice de distúrbios psiquiátricos e piora da qualidade de vida em portadores de NEM-1. Por conta disso, foram estudados dados de qualidade de vida relacionada à saúde a fim de melhorar o entendimento sobre o impacto de conviver com a síndrome para guiar o melhor momento e a extensão das intervenções cirúrgicas quando necessárias (Peipert *et al.*, 2018).

O estudo de Goswami *et al.* (2017) reuniu 207 portadores de NEM-1 para avaliar fatores clínicos e de tratamento associados à qualidade de vida relacionada à saúde. Os participantes apresentaram uma qualidade de vida relacionada à saúde pior em comparação com os dados gerais dos Estados Unidos em todos os domínios avaliados ( $p < 0.001$ ). O hiperparatireoidismo persistente após intervenção cirúrgica foi associado a níveis mais altos de ansiedade, depressão, fadiga e diminuição da funcionalidade social ( $p < 0.05$ ). Além disso, percorrer mais de 80 quilômetros para ter acesso a consultas médicas e realizar mais de 20 consultas médicas anuais ( $p < 0.05$ ) foram fatores correlacionados com uma pior qualidade de vida relacionada à saúde (Goswami *et al.*, 2017).

Os 153 portadores de NEM-1 relataram piores níveis de ansiedade, depressão, fadiga, dor, alterações do sono, capacidade física e vida social comparados com os dados gerais. E mais preocupante, eles tiveram maior intensidade de ansiedade, fadiga e depressão do que indivíduos com neoplasias, dor lombar, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica, TNE e HPTP (Peipert *et al.*, 2018).

Outro fator a ser considerado é sobre a efetividade de tal tratamento com psicotrópicos, pois 25% deles (4/16) foram classificados no grupo altamente impulsivo e 14/16 deles (88%) tinham sintomas de ansiedade e depressão apesar do tratamento com ansiolíticos. Ao passo que, o tempo de uso de ansiolíticos no grupo de sintomas de ansiedade foi significativamente menor sugerindo que o tempo prolongado de tratamento parece controlar melhor os sintomas. Seria esperado que essa terapia fosse um fator amenizador de sintomas ou possível fator de confusão, sendo inclusive critério de exclusão no estudo de Sahin *et al.* (2023) e Sousa *et al.* (2020), mas pelo contrário foi significativamente pior na impulsividade.

As pesquisas que estudaram a associação de TCI e uso de AD em prolactinomas (Quadro 1 e Tabela 21) tem resultados heterogêneos, deve se levar em

conta o perfil de amostras com diferenças socioculturais e métodos de avaliação distintos.

Além disso, o fato de ser portador de doença grave pode ser um fator impactante emocional pois foi visto que 15/48 indivíduos (31%) usavam medicações psicotrópicas com significância estatística em relação ao grupo não grave de apenas 1 indivíduo (5.6%) e 6 possuíam diagnóstico estabelecido de comorbidade psiquiátrica (13%). Apesar da alta taxa de sintomas de ansiedade em 67% e sintomas de depressão em 46%, não houve diferença entre ter doença grave com sintomas de ansiedade, depressão e impulsividade.

Em relação aos fatores de risco que podem estar associados ao desenvolvimento dos TCI, Bancos *et al.* (2014) realizou o estudo com casos de prolactinomas tratados com AD e AH não funcionantes sem uso de AD. Foi observado maior taxa de hipersexualidade e frequência significativamente maior no sexo masculino na pontuação total de TCI. Além disso, um índice significativamente maior de homens no primeiro grupo sendo 9.9 vezes mais propensos a desenvolver os TCI em comparação com o segundo grupo. Possivelmente o sexo masculino apresenta maior susceptibilidade ao desenvolvimento dos TCI, particularmente, a hipersexualidade patológica. Não foi evidenciado associação com o tipo de AD, duração do tratamento ou dose semanal (Bancos *et al.*, 2014).

No estudo de Sousa *et al.* (2020) os fatores de risco independentes para hipersexualidade foram sexo masculino (OR 13.85), comorbidades psiquiátricas (OR 6.86) e eugonadismo (OR 7.85) e idade mais jovem para compras compulsivas. Assim como, escores mais altos de depressão e ansiedade associada à compra compulsiva. O estudo teve abordagem transversal, multicêntrica com 212 indivíduos divididos em grupo de prolactinoma em uso de AD e o grupo controle com indivíduos saudáveis. Na metodologia foi utilizado o QUIP-CS e excluído uso de psicotrópicos no grupo AD e histórico de TCI no grupo controle. Dentre 69/113 (61.1%) grupo AD e grupo controle 41/99 (42.4%) ( $p = 0.01$ ) foram classificados com TCI. A prevalência mais alta do que em outros estudos podem ser explicados pois não foram excluídos comorbidades psiquiátricas (Quadro 1).

Destaca-se o registro de 51 (33,3%) indivíduos que notaram flutuação dos sintomas de TCI em resposta a alteração de doses e/ou piora dos sintomas de TCI no mesmo dia ou no dia subsequente à administração da CAB. Dentre os 11 pacientes

que suspenderam o tratamento com AD, 8 (72,8%) tiveram resolução ou melhora dos sintomas de TCI (Sousa *et al.*, 2020).

É válido pontuar que esta população era proveniente de três centros da Austrália com um perfil socioeconômico e educacional distinto da amostra deste estudo, originada de um único centro, sendo mais homogênea nas características.

É fundamental enfatizar que uso de AD não é necessário e nem suficiente, pois os TCI podem surgir em indivíduos saudáveis, e nem todos que fazem tratamento com AD desenvolvem TCI. Não houve significância no uso, tipo ou dose semanal de AD, tempo de diagnóstico de TH, diâmetro do TH ou uso de antidepressivos na avaliação, duração da doença, tabagismo, etiologia da hiperprolactinemia, outra hipersecreção hipofisária, taxa de decréscimo da PRL e nível de testosterona (Sousa *et al.*, 2020).

Segundo Hamidianjahromi e Tritos (2022), os fatores de risco envolvidos são também a idade mais jovem, o sexo masculino e além desses, o tabagismo, etilismo e história de depressão.

Nota-se que há uma associação marcante do sexo masculino com o desenvolvimento de TCI, o estudo de Dogansen *et al.* (2019) também evidenciou como fator preditivo independente, além do uso do álcool, tabagismo e histórico de apostas. Devido aos achados comuns da predominância masculina na literatura, foi sugerido que a testosterona parece ser permissiva no desenvolvimento de qualquer TCI e hipersexualidade, porém ela por si só não é suficiente para o desenvolvimento da hipersexualidade. Já que não foi demonstrado níveis de testosterona relacionados a hipersexualidade, além de a hipersexualidade não acontecer em todos os homens em uso de AD (Bancos *et al.*, 2014; Sousa *et al.*, 2017; Dogansen *et al.*, 2019; Grall-Bronnec *et al.*, 2018; Sousa *et al.*, 2020). Equivalente aos dados da literatura, neste estudo os homens tiveram associação com hipersexualidade e ainda, com jogo patológico.

A história prévia de comorbidade psiquiátrica pode ser um fator que leve a predisposição do desenvolvimento dos TCI, a maioria dos estudos levou em consideração tais condições. Entretanto, Beccuti *et al.* (2021), Celik *et al.* (2018), e Dogansen *et al.* (2019) denominaram comorbidades psiquiátricas como critérios de exclusão, tal fato pode ser considerado como um ponto forte, pois representa uma tentativa de eliminar um viés de confusão a fim de analisar isoladamente o TCI após início de AD, mas ao menos tempo deixa de considerar indivíduos mais susceptíveis.

Celik *et al.* (2018) realizaram um estudo prospectivo com 88 indivíduos, divididos em grupos de TH não funcionantes, grupo controle saudáveis e prolactinomas tratados com AD. Na metodologia, foi utilizado a escala BIS-11 que não mostrou diferenças entre os grupos. Em um ano de seguimento, foi detectado dois novos casos de TCI (8%) em indivíduos tratados com CAB. Os dois casos manifestaram hipersexualidade que regrediu após descontinuação da medicação. A taxa de baixa prevalência destoante dos outros estudos pode ser devido a exclusão de patologias psiquiátricas, metodologias diferentes, amostra dos grupos, ferramentas de avaliação, tipos e doses do AD. Foi demonstrado um pequeno risco, porém substancial de desenvolvimento de TCI a curto prazo e sintomas psiquiátricos com possível influência dos AD no prolactinoma (Celik *et al.*, 2018).

Dogansen *et al.* (2019) realizaram um estudo multicêntrico com 308 indivíduos com a metodologia semelhante à deste estudo, com escala QUIP e BIS-11. A prevalência de TCI encontrada foi de 17% (N=51), com a hipersexualidade sendo o subtipo mais frequente (6.5%), ambos mais prevalentes em homens ( $p=0.009$  e  $p<0.002$  respectivamente). O sexo masculino possui 2.4 vezes mais risco de desenvolver TCI. Por outro lado, o impulso alimentar foi associado ao sexo feminino ( $p=0.046$ ). Além disso, jogo patológico em 2 (0.6%), compras compulsivas em 3 (1%) e mais de um tipo TCI no mesmo indivíduo em 13 (5.5%). Em 17% (50/289) dos indivíduos que usavam CAB, foi observado pelo menos um tipo de TCI (Dogansen *et al.*, 2019).

Os fatores de risco identificados para TCI foram tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e histórico de apostas. A pontuação na escala de BIS-11 foi significativamente superior no grupo do TCI. Paralelamente, neste presente estudo não houve associação da pontuação de BIS-11 no grupo do TCI, nem de etilismo ou tabagismo, por outro lado o sedentarismo foi associado a sintomas de ansiedade e depressão. E o impulso alimentar foi associado a categorias mais elevadas do IMC, este comportamento pode agravar quadros de obesidade ao promover o consumo excessivo de calorias e conseqüentemente ocasionar doenças metabólicas (Dogansen *et al.*, 2019).

Atualmente, foi identificada uma ligação entre o IMC e o risco de desenvolver cânceres como o endometrial, colorretal, gástrico, hepático, de bexiga e de próstata. Levanta-se a hipótese que obesidade pode ter um papel no desenvolvimento de tumores (Laffin; Dubin, 2022). Há evidências que mostram a

influência da obesidade no desenvolvimento e progressão dos tumores relacionados à NEM-1, principalmente ligados à resistência à insulina, pois a obesidade pode intensificar o processo de formação de tumores devido à inflamação crônica e alterações hormonais (Thakker *et al.*, 2012; Kamilaris; Stratakis, 2019).

Na nossa casuística, 15 (27%) foram considerados eutróficos, 18 com sobrepeso (33%) e 22 com obesidade (40%), sendo 16 indivíduos obesos (42%) portadores de doença grave (Tabela 6). Acredita-se que a inflamação crônica causada pela obesidade possa contribuir para o surgimento de tumores, enquanto a resistência à insulina pode promover a proliferação celular de forma direta ou indireta (Laffin; Dubin, 2022).

Em contrapartida, Barake *et al.* (2014), utilizou a escala BIS-11 em um estudo transversal com grupo controle (N = 20) e prolactinomas (N=10) constatou que o uso de terapia com AD no prolactinoma foi associado apenas ao aumento na subcategoria atencional da escala BIS-11. Além disso, doses mais altas de terapia foram associadas a maior impulsividade. A individualidade deste padrão pode ser devida a ao estudo transversal com amostra pequena e exclusão de comorbidades psiquiátricas.

No estudo de revisão conduzido por Ioachimescu *et al.* (2019), os indivíduos que receberam AD tiveram pontuações mais altas em relação ao grupo controle com PRL normal. A hipersexualidade como manifestação do TCI foi pior no sexo masculino. Já em relatos de casos, o uso de AD foi associado a episódios transitórios de depressão grave, maníacos ou psicose com melhora após suspensão do AD e início do tratamento psiquiátrico.

Foi elucidado que há polimorfismos genéticos que afetam os sistemas serotoninérgico, o glutaminérgico e o opioide que desempenham um papel no desenvolvimento dos TCI induzida por AD em indivíduos com prolactinoma. Entretanto, tais sistemas de neurotransmissores são subjacentes ao componente genético dos mecanismos que causam a TCI induzida por AD. Independente da patologia, seja DP ou prolactinoma, pode-se desenvolver TCI induzido por AD.

No estudo de Sahin *et al.* (2023), 27.8% dos indivíduos apresentaram TCI e em todos eles houve remissão dos sintomas após descontinuação da CAB. O manejo do prolactinoma pode ser individualizado baseado nos fatores de risco para desenvolvimento de TCI. É possível também, considerar a redução da dose da CAB ou alternativas terapêuticas, como a cirurgia.

Ainda é necessário um estudo específico que comprove a aplicabilidade do QUIP além da DP, porém foi sugerido que esta ferramenta de triagem pode ser eficaz na identificação de sintomas subclínicos de TCI em indivíduos susceptíveis a desenvolver TCI antes de iniciar o tratamento com AD (Beccuti *et al.*, 2021).

Em geral, a maioria dos serviços não possuem rotina de avaliação contínua dos efeitos colaterais durante o uso de CAB. Torna-se imperativo que a equipe multidisciplinar desenvolva habilidades para reconhecer os TCI, caso contrário podem ocorrer danos são imensuráveis na vida dos portadores desta condição e dos familiares. A utilização de escalas de fácil aplicação apresentadas neste estudo pode ser considerada como ferramentas de triagem, pois mostraram associação com a ocorrência de TCI. O emprego destas escalas na avaliação clínica pode oferecer uma janela de oportunidade para o diagnóstico, avaliação psiquiátrica e tratamento especializado. Além disso, considerar descontinuar ou diminuir a dose de AD além de instituir terapias alternativas para doença de base, como abordagem cirúrgica.

Quadro 2 – Metodologia utilizada e fatores de risco de outros estudos com prolactinoma

| <b>Autor</b>                  | <b>Metodologia</b>                        | <b>Fatores de risco</b>  | <b>Subtipo mais prevalente</b>   |
|-------------------------------|---|--|--|
| Bancos <i>et al.</i> (2014)   | MIDI;<br>MVSOGS;<br>MPQ                   | - Sem associação com CAB<br>- Homens usando AD OR 9.9 para TCI em comparação ao controle   | Hipersexualidade 12.9% vs 2.87% (p=0.03).<br>Punding (9%)<br>JP (6.4%)<br>CC (5.19%)   |
| Barake <i>et al.</i> (2014)   | BIS-11<br>BIS/BAS<br>BART<br>EDT          | - AD no PRLoma foi associado a um aumento na subcategoria atencional da BIS-11<br>- Doses mais altas de AD foram associadas a maior impulsividade pelo EDT |  |
| Celik <i>et al.</i> (2018)    | BIS-11<br>MIDI<br>SCL-90-R<br>BDI<br>BAI  | - Pequeno risco de desenvolvimento de DCI a curto prazo<br>- Sintomas psiquiátricos com possível influência  | Hipersexualidade (8%)  |
| Dogansen <i>et al.</i> (2019) | QUIP<br>BIS-11                            | - Homem 2.4 vezes mais risco<br>- Etilismo<br>- Tabagismo<br>- Consumo de bebidas alcoólicas<br>- Histórico de apostas                                     | - Hipersexualidade 20 (6.5%) para homem (p< 0.001)<br>álcool (p 0.003) e tabagismo (p 0.007)<br>- Impulso alimentar mulheres (p 0.046) |
| Sousa <i>et al.</i> (2020)    | QUIP-CS<br>DASS21<br>HBI<br>HBCS<br>SDRS5 | - Sem associação a CAB<br>- Homem (OR 13.85) para hipersexualidade (OR 13.85)<br>- CP (OR 6.86) para hipersexualidade                                      | -Hipersexualidade (22.1 vs. 8,1% (p 0,009)<br>-Punding (18,6 vs. 6,1% (p 0,012)  |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eugonadismo (OR 7.87) para hipersexualidade</li> <li>- Idade mais jovem (OR 0.95) para CC</li> <li>- Consumo de álcool <math>\geq 2</math> doses, homem, maior pontuação em ansiedade, depressão e estresse.</li> <li>- A hipersexualidade foi associada aos homens, ter filhos, maior taxa de testosterona e eugonadismo.</li> <li>- CC foi associada a escores mais altos de depressão, ansiedade e estresse.</li> </ul> | - CC (15,9 vs. 6,1% (p 0,041)   |
| Beccuti <i>et al.</i> (2021)              | QUIP<br>HAD  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de AD (OR 2.7)</li> <li>- Idade mais velha (OR 6.76)</li> <li>- Hipersexualidade e uso de AD (OR 2.62)</li> </ul>  | 27% hipersexualidade (homens OR 3.82)<br>20% <i>punding</i>   |
| Hamidianj<br>ahromi e<br>Tritos<br>(2022) |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homem</li> <li>- Idade mais jovem</li> <li>- Tabagismo</li> <li>- Etilismo</li> <li>- Histórico de depressão</li> </ul>  |   |
| Sahin <i>et al.</i> (2023)                | MIDI; <i>A modified<br/>hypersexuality<br/>questionnaire de<br/>Bancos et al.<br/>(2014)</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade mais jovem</li> <li>- História familiar de doença psiquiátrica</li> </ul>  | 8 (40%) CC, 7 (35%)<br><i>punding</i> e 5 (25%)<br>hipersexualidade.  |
| Almalki <i>et al.</i> (2024)              | <i>A modified<br/>hypersexuality<br/>questionnaire;<br/>MIDI;<br/>MVSOGS;<br/>MPQ</i>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade mais jovem (OR 0.92)</li> <li>- Solteiro, divorciado ou viúvo</li> <li>- Doença psiquiátrica <math>p &lt; 0.001</math> (OR 7.67)</li> <li>- História familiar doença psiquiátrica <math>p &lt; 0.001</math></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 28.5 % CC (mulheres 31.4% vs. 25.3% mulheres, <math>p 0.335</math>)</li> <li>- 24.5 % <i>punding</i></li> <li>- 24.5 % hipersexualidade (homens 35% vs. 15.2 % mulheres, <math>p &lt; 0.001</math>)</li> </ul> |
| Presente estudo                           | HAD<br>BIS-11<br>QUIP-CS   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo masculino</li> <li>- Idade mais jovem</li> <li>- IMC mais elevado</li> <li>- Portadores de sintomas ansiosos e/ou depressivos.</li> </ul>   | Impulso alimentar 29 (44%)<br>Outros comportamentos/ <i>punding</i> 29 (44%)  |

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: *Balloon Analog Risk Task (BART)*; *Beck Anxiety Inventory (BAI)*; *Behavioral Inhibition/Activation System (BIS/BAS)*; *Beck Depression Inventory (BDI)*; *Compras compulsivas (CC)*; *Comorbidades psiquiátricas (CP)*; *Depression Anxiety Stress Scale (DASS21)*; *Experiential Discounting Task (EDT)*; *Hypersexual Behavior Consequences Scale (HBCS)*; *Hypersexual Behavior Inventory (HBI)*; *Jogo patológico (JP)*; *Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI)*; *Modified *punding* questionnaire (MPQ)*; *modified *punding* questionnaire Modified version of the South Oaks Gambling Screen (MVSOGS)*; *Social Desirability Response Set Scale (SDRS5)*; *Symptom Check List questionnaire (SCL-90-R)*.

Os resultados apresentados neste trabalho endossam que tratamentos alternativos à CAB podem ser considerados em indivíduos selecionados, considerando o impacto na qualidade de vida de cada modalidade terapêutica, riscos associados, as dificuldades de neurocirurgia no serviço público e a experiência do cirurgião. Uma meta-análise avaliou 55 estudos de AD (3.564 indivíduos) em que houve normalização da PRL após suspensão de AD em 34 % dos casos versus 25

estudos cirúrgicos (1.836 indivíduos) com normalização da PRL em 67% dos casos pós-cirúrgicos, mostrando a eficácia terapêutica da cirurgia (Najafabadi *et al.*, 2020).

Este estudo foi conduzido por um único centro e teve o suporte de atendimento psicológico aos pacientes e a colaboração de avaliações psiquiátricas em andamento.

Após avaliação psiquiátrica, nota-se a importância da escala HAD como ferramenta de triagem no diagnóstico psiquiátrico, demonstrado pelo diagnóstico clínico condizente com a escala HAD (Tabela 21). Além disso, a escala BIS-11 demonstra associação com sintomas ansiosos conforme observado na amostra total, os 8 indivíduos altamente impulsivos eram portadores de sintomas de ansiedade.

Ademais, a escala QUIP-CS teve resultado positivo para impulsividade nos três indivíduos, coincidindo em duas delas com a classificação da BIS-11 como altamente impulsiva.

## 6 CONCLUSÃO

Embora não tenha sido encontrada uma associação entre o uso de CAB ou dose semanal com as escalas de avaliação aplicadas, observa-se que os usuários dessa medicação apresentam mais chances de utilizar medicações psicotrópicas simultaneamente, tornando-os mais suscetíveis ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos. Assim, pode ser que a CAB possua um papel de influenciar no desenvolvimento de TCI. Portanto, a saúde mental deve ser uma prioridade no acompanhamento desses indivíduos.

Observamos nos portadores de NEM-1 uma alta frequência de sintomas ansiosos e depressivos em homens, além da alta taxa de associação destas duas condições. Tais indivíduos possivelmente possuem mais risco para TCI, pois foram associados à maior pontuação na BIS-11.

Neste estudo foi visto uma alta prevalência de sintomas de impulso e identificados possíveis fatores de risco em portadores de NEM-1s: sexo masculino, idade mais jovem, IMC e portadores de sintomas ansiosos e/ou depressivos. Os TCI são considerados raros nos indivíduos em uso de AD para prolactinoma. Porém, trata-se de uma condição subdiagnosticada, uma vez que não há um instrumento de avaliação específica a longo prazo. Existe uma demanda crescente pela implementação de um questionário de impulsividade específico e uniforme para o prolactinoma. Os profissionais da saúde envolvidos devem manter alto nível de vigilância quanto aos efeitos adversos graves principalmente em indivíduos mais suscetíveis.

Os resultados desta pesquisa destacam a urgente necessidade do acompanhamento da saúde mental em busca de melhorar a qualidade de vida e o desfecho de saúde em geral. Após os dados apresentados nesta pesquisa, sugere-se que escalas de fácil aplicação podem ser utilizadas como rotina no atendimento dessa condição para direcionar os indivíduos que necessitam de avaliação psiquiátrica. O alerta sobre conscientização de drásticas consequências dos TCI induzidas por AD é capaz de melhorar a segurança do tratamento.

Ainda são necessários estudos clínicos prospectivos em grande escala para compreender completamente os fatores de risco envolvidos, desenvolver ferramentas específicas de triagem para o prolactinoma e identificar terapias eficazes para TCI nos indivíduos em tratamento com CAB.

## REFERÊNCIAS

- ALMALKI, M. H. *et al.* Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated pituitary adenomas: a cross-sectional multicenter study. **Pituitary**, Norwell, v. 27, n. 2, p. 197-203, abr. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38345719/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- ALMANZAR, S.; ZAPATA-VEGA, M. I.; RAYA, J. A. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in a Patient with Prolactinoma. **Psychosomatics**, Springfield, v. 54, n. 4, p. 387-391, jul. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848825/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- AL-SALAMEH, A. *et al.* Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. **Nature Reviews Endocrinology**, Londres, v. 17, n. 4, p. 207-224, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33564173/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. São Paulo: Instituto PeBbioética, 2014.
- BANCOS, I. *et al.* Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 80, n. 6, p. 863-868, jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274365/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- BARAKE, M. *et al.* Investigation of impulsivity in patients on dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia: a pilot study. **Pituitary**, Norwell, v. 17, n. 2, p. 150-156, abr. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504371/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- BARAKE, M.; KLIBANSKI, A.; TRITOS, N. A. Management Of Endocrine Disease: Impulse control disorders in patients with hyperprolactinemia treated with dopamine agonists: how much should we worry? **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 179, n. 6, p. 287-296, dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324793/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- BECCUTI, G. *et al.* Increased prevalence of impulse control disorder symptoms in endocrine diseases treated with dopamine agonists: a cross-sectional study. **Journal of Endocrinological Investigation**, Milão, v. 44, n. 8, p. 1699-1706, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33314003/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- BEEK, D. V. *et al.* Prognostic factors and survival in MEN1 patients with gastrinomas: Results from the DutchMEN study group (DMSG). **Journal of Surgical Oncology**, New York, v. 120, n. 6, p. 966-975, nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401809/>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- BENETTI-PINTO, C. L. *et al.* Treatment of hyperprolactinemia in women: A Position Statement from the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations

(Febrasgo) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 68, n. 1, p. 1-15, abr. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38578473/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

BOTEGA, N. J. *et al.* Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, Campinas, v. 29, p. 359-363, out. 1995. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/dY4tVF5tWXkrfkyjz5Sp4rM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 fev. 2024.

BRANDI, M. L. *et al.* Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. **Endocrine Reviews**, New York, v. 42, n. 2, p. 133-170, mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249439/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

BUTNORIE, J. *et al.* Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. **International Journal of Cardiology**, Amsterdã, v. 190, n. 1, p. 360-366, jul. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939128/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

CELIK, E. *et al.* Impulse control disorders in patients with prolactinoma receiving dopamine agonist therapy: a prospective study with 1 year follow-up. **Endocrine**, Basingstoke, v. 62, n. 3, p. 692-700, dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206771/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

CUI, S. *et al.* Research status and prospects of pituitary adenomas in conjunction with neurological and psychiatric disorders and the tumor microenvironment. **Frontiers in Neuroscience**, Lausana, v. 18, n. 1, p. 1294417, dez. 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1294417/full>. Acesso em: 10 fev. 2024.

CULPEPPER, L. Generalized Anxiety Disorder and Medical Illness. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 70, n. 2, p. 20-24, abr. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371503/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

CUNY, T. *et al.* Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 168, n. 4, p. 533-541, abr. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321498/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

DAMIANSE, S. S. P. *et al.* The Importance of Periodical Screening for Primary Hyperparathyroidism in a Pituitary Tumor Cohort in Searching Patients With MEN1 and Its Genetic Profile. **Endocrine Practice**, New York, v. 28, n. 5, p. 509-514, abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35247589/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

DOGANSEN, S. C. *et al.* Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients With Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 104, n. 7, p. 2527-2534, 1 jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848825/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

ELLER-VAINICHER, C. *et al.* Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity. **Journal of Bone and Mineral Research**, New York, v. 24, n. 8, p. 1404-1410, ago. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19309299/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

EVANS, A. H. *et al.* Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. **Movement Disorders**, New York, v. 19, n. 4, p. 397-405, abr. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15077237/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

FASANO, A. *et al.* Punding in Parkinson's disease: The impact of patient's awareness on diagnosis. **Movement Disorders**, New York, v. 25, n. 9, p. 1297-1299, jul. 2010. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23061>. Acesso em: 10 fev. 2024.

FULLANA, M. A. *et al.* Obsessions and Compulsions in the Community: Prevalence, Interference, Help-Seeking, Developmental Stability, and Co-Occurring Psychiatric Conditions. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 166, n. 3, p. 329-336, mar. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188283/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

GAUJOUX, S. *et al.* Life expectancy and likelihood of surgery in multiple endocrine neoplasia type 1: AFCE and GTE cohort study. **British Journal of Surgery**, Oxford, v. 109, n. 9, p. 872-879, ago. 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjs/article/109/9/872/6643541>. Acesso em: 10 fev. 2024.

GIRALDI, E. A.; IOACHIMESCU, A. G. The Role of Dopamine Agonists in Pituitary Adenomas. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Filadélfia, v. 49, n. 3, p. 453-474, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741482/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

GIUSTI, F. *et al.* Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. **Endocrine**, Basingstoke, v. 58, n. 2, p. 349-359, nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132167/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

GONÇALVES, W. S. *et al.* Prevalence of sexual dysfunction in depressive and persistent depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Impotence Research**, Londres, v. 35, n. 4, p. 340-349, dez. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35194149/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

GOSWAMI, S. *et al.* Disease and treatment factors associated with lower quality of life scores in adults with multiple endocrine neoplasia type I. **Surgery**, St. Louis, v. 162, n. 6, p. 1270-1277, dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919050/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

GOUDET, P. *et al.* Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 165, n. 1, p. 97-105, jul. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551167/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

GRALL-BRONNEC, M. *et al.* Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. **Drug Safety**, Auckland, v. 41, n. 1, p. 19-75, jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861870/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

HAMIDIJAHROMI, A.; TRITOS, N. A. Impulse control disorders in hyperprolactinemic patients on dopamine agonist therapy. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Boston, v. 23, n. 5, p. 1089-1099, set. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125673/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

HÖFER, P.; LANZENBERGER, R.; KASPER, S. Testosterone in the brain: Neuroimaging findings and the potential role for neuropsychopharmacology. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, Amsterdã, v. 23, n. 2, p. 79-88, fev. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22578782/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

INDIRLI, R. *et al.* The association of hypogonadism with depression and its treatments. **Frontiers in endocrinology**, Lausanne, v. 14, n. 1, p. 1-11, ago. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37635965/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

IOACHIMESCU, A. G. *et al.* Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. **European journal of endocrinology**, Oslo, v. 180, n. 1, p. 31-40, dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400048/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

KAMILARIS, C. D. C.; STRATAKIS, C. A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 10, n. 1, p. 339-349, jun. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263451/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

KESSLER, R. C. *et al.* Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. **Psychological Medicine**, Londres, v. 38, n. 3, p. 365-374, mar. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047766/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

KRIEGER, D. M. *et al.* Parkinson's Disease Impulsive-Compulsive Disorders Questionnaire – Current Short (QUIP-CS) – Translation and validation of content of Portuguese Version. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 66, n. 2, p. 111-115, jun. 2017. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/yFxndkwpNfsw7B4CpBvMrJv/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 10 fev. 2024.

LAFFIN, M.; DUBIN, J. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. **Current Opinion in Urology**, Philadelphia, v. 32, n. 6, p. 483-488, nov. 2022.

LEEUWAARDE, R. S. V. *et al.* High Fear of Disease Occurrence Is Associated With Low Quality of Life in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Results From the Dutch MEN1 Study Group. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 103, n. 6, p. 2354-2361, jun. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618015/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 2, p. 99-105, dez. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/KJHvdcGNxgqy4DGCjHBnxqM/?lang=pt>. Acesso em: 10 fev. 2024.

MOELLER, F. G. *et al.* Psychiatric Aspects of Impulsivity. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 158, n. 11, p. 1783-1793, nov. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11691682/>. Acesso em: 10 nov. 2024.

MOORE, T. J.; GLENMULLEN, J.; MATTISON, D. R. Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Shopping Associated With Dopamine Receptor Agonist Drugs. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 174, n. 12, p. 1930-1933, dez. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25329919/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

MÜLLER, A.; MITCHELL, J. E.; ZWAAN, M. Compulsive buying. **The American journal on addictions**, Washington, v. 24, n. 2, p. 132-137, dez. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25864601/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

NAJAFABADI, A. H. Z. *et al.* Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 105, n. 3, p. 32-41, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665485/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

NARAGON-GAINEY, K.; GALLAGHER, M. W.; BROWN, T. A. A longitudinal examination of psychosocial impairment across the anxiety disorders. **Psychological Medicine**, Londres, v. 44, n. 8, p. 1691-1700, jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942055/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

NUNES, V. S. *et al.* Frequency of multiple endocrine neoplasia type 1 in a group of patients with pituitary adenoma: genetic study and familial screening. **Pituitary**,

Norwell, v. 17, n. 1, p. 30-37, fev. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23334809/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

PASSOS, V. Q. *et al.* Long-Term Follow-Up of Prolactinomas: Normoprolactinemia after Bromocriptine Withdrawal. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 87, n. 8, p. 3578-3582, ago. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161478/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

PATTON, J. H.; STANFORD, M. S.; BARRATT, E. S. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. **Journal of Clinical Psychology**, Brandon, v. 51, n. 6, p. 768-774, nov. 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8778124/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

PEIPERT, B. J. *et al.* Health-related quality of life in MEN1 patients compared with other chronic conditions and the United States general population. **Surgery**, New York, v. 163, n. 1, p. 205-211, jan. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039606017305469>. Acesso em: 10 fev. 2024.

RUSCIO, A. M. *et al.* Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. **JAMA Psychiatry**, Chicago, v. 74, n. 5, p. 465-475, abr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28297020/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

RUTKOWSKI, M. J.; AGHI, M. K. Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes. **Expert review of endocrinology & metabolism**, Londres, v. 13, n. 1, p. 25-33, dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063440/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

SAHIN, S. *et al.* A Genetic Assessment of Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorder in Patients With Prolactinoma. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 108, n. 6, p. 275-282, abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36494095/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

SALES, L. de O. **Avaliação do coping religioso espiritual, qualidade de vida, depressão e ansiedade em pacientes com neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM1)**. 2023. 56 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Clínica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023. Disponível em: [https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFC-7\\_cbf3b9fc979a03adb1b06731d2124de9](https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFC-7_cbf3b9fc979a03adb1b06731d2124de9). Acesso em: 10 fev. 2024.

SOUSA, S. M. C. *et al.* Dopa-testotoxicosis: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists. **Endocrine**, Basingstoke, v. 55, n. 2, p. 618-624, fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601019/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

SOUSA, S. M. C. *et al.* Impulse Control Disorders in Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia: Prevalence and Risk Factors. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 105, n. 3, p. 108-118, mar. 2020.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580439/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

SPENCER, A. H. *et al.* The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, New York, v. 26, n. 4, p. 578-586, mar. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21648123/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

STANFORD, M. S. *et al.* Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. **Personality and Individual Differences**, New York, v. 47, n. 5, p. 385-395, out. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0191886909001639>. Acesso em: 10 fev. 2024.

THAKKER, R. V. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 97, n. 9, p. 2990-3011, set. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723327/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

THONDAM, S. K. *et al.* Impulse Control Disorder in a Patient on Long-Term Treatment With Bromocriptine for a Macroprolactinoma. **Clinical Neuropharmacology**, New York, v. 36, n. 5, p. 170-172, set. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24045609/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

THORNICROFT, G. *et al.* Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. **British Journal of Psychiatry**, Londres, v. 210, n. 2, p. 119-124, fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908899/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

TROUILLAS, J. *et al.* Pituitary Tumors and Hyperplasia in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome (MEN1): A Case-Control Study in a Series of 77 Patients Versus 2509 Non-MEN1 Patients. **American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 32, n. 4, p. 534-543, abr. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18300794/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

TULLY, P. J.; COSH, S. M.; BAUNE, B. T. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. **Psychology, Health & Medicine**, Abingdon, v. 18, n. 6, p. 627-644, dez. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324073/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

VIANA, M. C.; ANDRADE, L. H. Lifetime Prevalence, Age and Gender Distribution and Age-of-Onset of Psychiatric Disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: Results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 249-260, set. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/kFzJTrVBqwg4qVLGdrJ6gsb/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 10 fev. 2024.

VOON, V.; MEHTA, A. R.; HALLETT, M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. **Current Opinion in Neurology**, Filadélfia, v. 24, n. 4, p.

324-330, ago. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21725242/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

WEINTRAUB, D.; CLAASSEN, D. O. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. **International Review of Neurobiology**, New York, v. 133, n. 1, 679-717, jun. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802938/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

WEINTRAUB, D. *et al.* Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, New York, v. 24, n. 10, p. 1461-1467, jul. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19452562/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

### DISTÚRBIOS DO CONTROLE DO IMPULSO E A INFLUÊNCIA DA CABERGOLINA NA NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Nome \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ Data de nascimento \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_ Sexo ( ) F ( ) M

Telefone \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_

Prezado(a), você está sendo convidado(a) para participar como voluntário de um projeto de pesquisa intitulado: A associação entre distúrbios do controle do impulso e o uso da cabergolina em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Tem como objetivo avaliar a prevalência dos distúrbios do controle do impulso e comportamentos de impulsividade em portadores de NEM-1.

Sua participação ocorrerá através de um questionário com análise de dados sociodemográficos preservando sigilo e confidencialidade de informações pessoais, além de histórico de uso de ansiolíticos ou de uso atual de ansiolíticos, uso de cabergolina e a sua dose semanal.

Sua participação no estudo consistirá em responder algumas questões sobre seus comportamentos de forma geral da forma que mais se aproxima de como você reagiria. Logo, para que a sua participação aconteça, precisamos:

1. Da sua autorização para termos acesso ao seu prontuário médico;
2. Preenchimento de três questionários em um total médio de tempo de 20 minutos, a saber:
  - 2.1. Escala A escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11): Composta por 30 itens com perguntas sobre o comportamento habitual e avalia sintomas de impulso.
  - 2.2 Questionário para Transtornos Impulsivos-Compulsivos na Doença de Parkinson versão curta (QUIP-C): Avalia sobre presença e o tipo de transtorno do impulso.
  - 2.3 Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão (HAD) – Avalia sintomas de ansiedade e depressão.

Certifica-se que os riscos com essa pesquisa são mínimos. Com relação a eventual desconforto e supostos riscos, destaca-se a valorização dos princípios éticos, assegurando que todos os dados serão sigilosos preservado o anonimato e confidencialidade de cada participante. Por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é factível preservar a identidade dos

participantes e confidencialidade de informações pessoais fornecidas, conseqüentemente não serão divulgadas em correlação com a identidade do participante e de maneira nenhuma, sob consciência dos pesquisadores. Estabelecido o direito de confidencialidade, os dados obtidos serão analisados em conjunto com outros participantes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante.

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e transversal. A partir da elaboração da prevalência de impulsividade e da subcategoria de impulsividade dos portadores de NEM-1 será possível detectar de forma precoce distúrbios do controle do impulso visando tratar precocemente e evitar danos futuros ao paciente e seus familiares, dessa forma beneficiando a assistência ao tratamento do paciente de forma geral.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa. Da mesma forma, também possui o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Ratifico o compromisso como pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra Juliana Tomaz Pinheiro, médica, CRM 18640, que pode ser contactada pelo telefone 085 3366-8165.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine abaixo.

CONTATO DOS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA Em caso de dúvida ou alguma consideração sobre ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará:

.....  
 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, RG nº \_\_\_\_\_ declaro que é de livre e espontânea vontade que estou participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li /ouvi cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

e que, após sua leitura tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recebendo uma cópia assinada deste Termo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura

Nome do profissional que aplicou o TCLE:

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura

Desde já agradecemos a sua participação (Destaque na linha pontilhada e fique com a parte superior desta folha)

#### CONSENTIMENTO APÓS ESCLARECIMENTO

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido e fui esclarecido (a) pelos pesquisadores, e que tive oportunidade de tirar minhas dúvidas quanto aos questionários e tudo que me foi explicado, e que concordo em participar da pesquisa conforme descrita acima e autorizo a realização de pesquisa clínica.

Assinatura do voluntário ou seu representante legal:

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do responsável pela aplicação do TCLE:

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Qual o seu nome completo?

Qual o seu telefone de contato ou *whatsapp* (COM DDD)?

Qual número do seu prontuário no Hospital das Clínicas?

Qual a sua idade?

Qual seu sexo?

IMC

Em qual cidade você nasceu?

Qual o seu estado civil?

Qual a sua escolaridade?

Qual a sua ocupação atual? (Com o que trabalha?)

Qual nome completo da sua mãe? \_\_\_\_\_

Qual o nome completo do seu pai? \_\_\_\_\_

Os seus pais citados acima são os seus pais biológicos?

Com quem você mora?

Quantas pessoas vivem com você na mesma residência?

Em média, qual a renda total da família?

Você tem filho(s) biológico(s)?

Quantas pessoas na sua família tem o diagnóstico clínico ou genético de NEM-1?

Você fuma?

Se você fuma, quantos cigarros fuma por dia? \_\_\_\_\_

Com que frequência você ingere bebida alcoólica?

Você faz algum tipo de atividade física Sim regularmente? (Entende-se atividade física pelo menos 150 minutos por semana)

Qual a sua religião?

Que ano você recebeu o diagnóstico (clínico ou genético) de NEM1?

Você faz uso atualmente do medicamento Cabergolina?

Em que ano você começou a tomar Cabergolina?

Se você toma Cabergolina, quantos comprimidos você toma por semana?

Dose Cabergolina \_\_\_\_\_

Maior dimensão de adenoma hipofisário

Tipo de adenoma hipofisário

Tratamento alternativo para adenoma hipofisário?

Tempo de diagnóstico de NEM-1 em anos

Tempo de uso de CAB em anos

Tempo de uso de ansiolítico em anos

Diagnóstico de doença psiquiátrica

Você faz tratamento com remédio controlado para depressão ou ansiedade?

Qual remédio para depressão ou ansiedade você utiliza?

Nome e dose por dia \_\_\_\_\_

Quando você começou a usar o medicamento para ansiedade ou depressão?

Você já fez tratamento para depressão ou ansiedade Sim com medicamentos controlados no passado? (Hoje não Não toma mais)

Se você já usou medicamentos para depressão ou ansiedade no passado, estava em uso de cabergolina ao mesmo tempo na época?

Você já teve ou tem algum acompanhamento psicológico ou psiquiátrico? (Caso queira, escreva porque você buscou apoio psicológico e como foi (quantidade de encontros e se houve melhora ou não no seu bem estar)

Você em algum momento teve diagnóstico positivo para Sim. COVID?

## ANEXO A – ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT BIS-11

Instruções: Leia todas as afirmações a seguir. Pense em como você, em geral, qual afirmação mais se aproxima de como você reagiria. Assinale, em cada questão, a opção que melhor descreve a sua resposta.

| Perguntas  | Raramente ou nunca | De vez em quando | Com frequência | Quase sempre/sem pre |
|--|--------------------|------------------|----------------|----------------------|
| 1. Eu planejo tarefas cuidadosamente   |                    |                  |                |                      |
| 2. Eu faço coisas sem pensar   |                    |                  |                |                      |
| 3. Eu tomo decisões rapidamente  |                    |                  |                |                      |
| 4. Eu sou despreocupado (confio na sorte, "desencanado")                           |                    |                  |                |                      |
| 5. Eu não presto atenção   |                    |                  |                |                      |
| 6. Eu tenho pensamentos que se atropelam   |                    |                  |                |                      |
| 7. Eu planejo viagens com bastante antecedência.                                   |                    |                  |                |                      |
| 8. Eu tenho autocontrole.  |                    |                  |                |                      |
| 9. Eu me concentro facilmente  |                    |                  |                |                      |
| 10. Eu economizo (poupo) regularmente.   |                    |                  |                |                      |
| 11. Eu fico me contorcendo na cadeira em peças de teatro ou palestras.             |                    |                  |                |                      |
| 12. Eu penso nas coisas com cuidado  |                    |                  |                |                      |
| 13. Eu faço planos para me manter no emprego (eu cuido para não perder o emprego). |                    |                  |                |                      |
| 14. Eu falo coisas sem pensar.   |                    |                  |                |                      |
| 15. Eu gosto de pensar em problemas complexos.                                     |                    |                  |                |                      |
| 16. Eu troco de emprego.   |                    |                  |                |                      |
| 17. Eu ajo por impulso.  |                    |                  |                |                      |
| 18. Eu fico entediado com facilidade quando estou resolvendo problemas mentalmente |                    |                  |                |                      |
| 19. Eu ajo no "calor" do momento.  |                    |                  |                |                      |
| 20. Eu mantenho a linha de raciocínio ("não perco o fio da meada").                |                    |                  |                |                      |
| 21. Eu troco de casa (residência).   |                    |                  |                |                      |
| 22. Eu compro coisas por impulso.  |                    |                  |                |                      |
| 23. Eu só consigo pensar em uma coisa de cada vez.                                 |                    |                  |                |                      |
| 24. Eu troco de interesses e passatempos ("hobby").                                |                    |                  |                |                      |

|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| 25. Eu gasto ou compro a prestação mais do que ganho.   |  |  |  |  |
| 26. Enquanto estou pensando em uma coisa, é comum que outras ideias me venham à cabeça ou ao mesmo tempo. |  |  |  |  |
| 27. Eu tenho mais interesse no presente do que no futuro.   |  |  |  |  |
| 28. Eu me sinto inquieto em palestras ou aulas.   |  |  |  |  |
| 29. Eu gosto de jogos e desafios mentais.   |  |  |  |  |
| 30. Eu me preparo para o futuro.  |  |  |  |  |

## ANEXO B – ESCALA HOSPITALAR ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HAD)

Por favor, leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponde a como você tem se sentido **na última semana**. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Vale mais a sua resposta espontânea.

**A Eu me sinto tenso ou contraído**

3. ( ) A maior parte do tempo 2. ( ) Boa parte do tempo 1. ( ) De vez em quando  
0. ( ) Nunca

**D Eu ainda sinto gosto (satisfação) pelas mesmas coisas que costumava gostar**

0. ( ) Sim, do mesmo jeito que antes 1. ( ) Não tanto quanto antes  
2. ( ) Só um pouco 3. ( ) Já não sinto mais prazer em nada

**A Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer**

3. ( ) Sim, de um jeito muito forte 2. ( ) Sim, mas não tão forte  
1. ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa 0. ( ) Não sinto nada disso

**D Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas**

0. ( ) Do mesmo jeito que antes 1. ( ) Atualmente um pouco menos  
2. ( ) Atualmente bem menos 3. ( ) Não consigo mais

**A Estou com a cabeça cheia de preocupações**

3. ( ) A maior parte do tempo 2. ( ) Boa parte do tempo  
1. ( ) De vez em quando 0. ( ) Raramente

**D Eu me sinto alegre**

3. ( ) Nunca 2. ( ) Poucas vezes 1. ( ) Muitas vezes 0. ( ) A maior parte do tempo

**A Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado**

1. ( ) Sim, quase sempre 1. ( ) Muitas vezes 2. ( ) Poucas vezes 3. ( ) Nunca

**D Estou lento (lerdo) para pensar e fazer as coisas**

3. ( ) Quase sempre 2. ( ) Muitas vezes 1. ( ) De vez em quando 0. ( ) Nunca

**A Tenho uma sensação ruim de medo (como um frio na espinha, ou um aperto no estômago...)**

0. ( ) Nunca 1. ( ) De vez em quando 2. ( ) Muitas vezes 3. ( ) Quase sempre

**D Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência**

3. ( ) Completamente 2. ( ) Não estou mais me cuidando como eu deveria  
1. ( ) Talvez não tanto quanto antes 0. ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

**A Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum**

3. ( ) Sim, demais 2. ( ) Bastante 1. ( ) Um pouco 0. ( ) Não me sinto assim

**D Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir**

0. ( ) Do mesmo jeito que antes 1. ( ) Um pouco menos do que antes  
2. ( ) Bem menos do que antes 3. ( ) Quase nunca

**A De repente tenho a sensação de entrar em pânico**

3. ( ) A quase todo momento 2. ( ) Várias vezes  
1. ( ) De vez em quando 0. ( ) Não sinto isso

**D Consigo sentir prazer ao assistir a um bom programa de TV, de rádio, ou quando leio alguma coisa**

0. ( ) Quase sempre 1. ( ) Várias vezes 2. ( ) Poucas vezes 3. ( ) Quase nunca

## **ANEXO C – PARKINSON'S DISEASE IMPULSIVE-COMPULSIVE DISORDERS QUESTIONNAIRE – CURRENT SHORT**

### **(QUIP-CS) – versão final em português – ADAPTADA PARA ESTA PESQUISA**

\*Se as informações forem fornecidas por um terceiro: responda às questões com base no seu conhecimento sobre o paciente.

Responda a **TODAS AS PERGUNTAS** com base nos **COMPORTAMENTOS EXIBIDOS NO ÚLTIMO MÊS**. Caso as informações sejam fornecidas por um terceiro: responda às questões com base no seu conhecimento sobre o paciente.

#### **A. JOGOS DE AZAR**

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema com participação excessiva em jogos de azar (tais como cassinos, apostas pela internet, loterias raspadinhas, pôquer, caçaníqueis)?

( ) Sim ( ) Não

2. Você tem (teve) alguma dificuldade em controlar seu comportamento com relação a jogos de azar (como, por exemplo, jogar cada vez mais com o passar do tempo ou ter dificuldades em reduzir ou parar)?

( ) Sim ( ) Não

#### **B. SEXO**

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com seu comportamento sexual (tal como exigir sexo de seus parceiros, promiscuidade, prostituição, mudança da orientação sexual, masturbação, atividades sexuais pela internet ou telefone ou pornografia)?

( ) Sim ( ) Não

2. Você pensa (ou já pensou) demais sobre comportamentos sexuais (tais como não conseguir tirar o assunto da cabeça ou se sentir culpado)?

( ) Sim ( ) Não

#### **C. COMPRAS**

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com compras excessivas (tal como comprar um produto em excesso ou comprar coisas que não precisa ou não usa)?

( ) Sim ( ) Não

2. Você se envolve (se envolveu) em atividades especificamente com o propósito de continuar com o comportamento relacionado com compras (tais como esconder o que está (estava) fazendo, mentir, esconder os produtos, pedir empréstimos, acumular débitos, roubar ou se envolver em atividades ilegais)? ( ) Sim ( ) Não

#### **D. ALIMENTAÇÃO**

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com comer demais (tais como passar a comer quantidades maiores ou tipos diferentes

de alimentos, mais rapidamente que o normal, até se sentir desconfortavelmente cheio ou comer quando não está com fome)?

( ) Sim ( ) Não

2. Você tem (teve) o desejo incontrolável de exercitar algum hábito alimentar que você acredita (acreditava) ser excessivo ou que possa (pudesse) causar incômodo (incluindo inquietação, irritabilidade, sempre que não consegue realizar o desejo)?

( ) Sim ( ) Não

#### **E. OUTROS COMPORTAMENTOS**

Você ou outras pessoas acham que você passa (passava) tempo demais...

1. Em tarefas específicas, passatempos ou outras atividades organizadas (tais como escrever, pintar, cuidar do jardim, consertar ou desmontar objetos, fazer coleções, usar o computador, trabalhar em projetos etc.)?

( ) Sim ( ) Não

2. Repetindo certas atividades motoras simples (tais como limpar, arrumar, examinar objetos, classificá-los, organizá-los etc.)?

( ) Sim ( ) Não

3. Andando ou dirigindo sem um destino ou objetivo específico?

( ) Sim ( ) Não

#### **F. USO DA CABERGOLINA (se você não toma marcar NÃO)**

1. Você ou outras pessoas (incluindo o seu médico) acham que você constantemente toma (tomava) A CABERGOLINA para sua doença (adenoma hipofisário) em quantidade excessiva?

( ) Sim ( ) Não

2. Você tem (teve) alguma dificuldade em controlar o seu uso DA CABERGOLINA para sua doença (adenoma hipofisário) (tal como sentir um desejo intenso de tomar mais remédio ou sentir-se mal-humorado ou desmotivado ao tomar uma dosagem mais baixa)?

( ) Sim ( ) Não