CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFTC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
UNIDADE DE ENSINO: VITÓRIA DA CONQUISTA

HANA LIMA DA SILVA
ILANNA SOUZA NASCIMENTO

FATORES DE RISCO E CAUSA ASSOCIADOS A HIPERPROLACTINEMIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

VITÓRIA DA CONQUISTA
2023

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFTC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
UNIDADE DE ENSINO: Vitoria da Conquista

HANA LIMA DA SILVA
ILANNA SOUZA NASCIMENTO

FATORES DE RISCO E CAUSA ASSOCIADOS A HIPERPROLACTINEMIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UniFTC, Unidade Vitória da Conquista, como requisito obrigatório para obtenção título de Bacharel em BIOMEDICINA.

Professor (a): Dra. Jennifer Souza Figueredo

VITÓRIA DA CONQUISTA
2023

FATORES DE RISCO E CAUSA ASSOCIADOS A HIPERPROLACTINEMIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Hana Lima da Silva[1], Ilanna Souza Nascimento[1], Jennifer Souza Figueiredo[2]
Lucas Santana Coelho Silva[3]

RESUMO

Introdução: A hiperprolactinemia (HPRL) é uma condição endócrina caracterizada pela elevação dos níveis de prolactina circulante na corrente sanguínea, suas causas podem ser fisiológicas, farmacológicas e patológicas, como por exemplo tumores hipofisários, uso de medicamentos, insuficiência renal, o excesso de prolactina circulante pode levar riscos como os distúrbios, disfunções metabólicas, risco cardiovascular e problemas ósseos. **Objetivo:** o objetivo do presente estudo foi descrever quais os principais fatores de riscos associados à HPRL e a proveniência de tais riscos, pois compreender os efeitos dessa patologia auxilia na implementação de um tratamento adequado ao paciente. .**Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura onde foram selecionados 15 artigos do período de 2017 a 2023 para coleta de dados, realizada a partir de um levantamento bibliográfico mediante revisão integrativa de literatura, permitindo inclusão de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão completa do fenômeno. **Resultados:** Os riscos mais citados nos artigos foram: Comprometimento ósseo (21,0%), disfunção menstrual (7,0%), disfunção reprodutiva (7,0%), disfunção sexual (21,0%), doença cardiovascular (21,0%), infertilidade (7,0%) e perfil metabólico alterado (14,0%), os riscos da hiperprolactinemia que foram citadas nos estudos, correspondendo a uma média de 2,15 casos, tendo como proveniências uso antipsicóticos e doença renal crônica. **Conclusão:** O presente artigo contribui na identificação de quais fatores de risco associado a hiperprolactinemia para garantir ao paciente o suporte necessário durante sua terapêutica, além disso a seleção destes dados também auxilia como ferramenta para educação de todos os profissionais que atendem o público alvo.

Palavras chave: Antipsicóticos. Hiperprolactinemia. Prolactina. Perfil metabólico. Tumores hipofisários.

RISK FACTORS AND CAUSES ASSOCIATED WHIT HYPERPROLACTINEMIA: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Hyperprolactinemia (HPRL) is na endocrine condition characterized by elevated levels of circulating prolactin in the bloodstream, its causes can be

[1] Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário UniFTC de Vitória da Conquista (UniFTC/BA), e-mail: hannal8817@gmail.com.
[2] Professor(a) Orientador(a) do Centro Universitário UniFTC de Vitória da Conquista (UniFTC/BA), Agrônoma, e-mail: jenniferfigueredovca@gmail.com.
[3] Professor(a) Coorientador(a) do Centro Universitário UniFTC de Vitória da Conquista (UniFTC/BA), Farmacêutico, e-mail: coelho.silva3@ftc.com.br.

physiological, pharmacological and pathological, such as pituitary disorders, use of medications, renal effects, excess prolactin circulation can lead to risks such as disorders, metabolic dysfunctions, cardiovascular risk and bone problems. **Objective:** The objective of the present study was to describe the main risk factors associated with HPRL and the source of such risks, as understanding the effects of this pathology helps in the implementation of adequate treatment for the patient. **Methodology:**a bibliographic survey through na integrative literature review, allowing the inclusion of experimental and non-experimental studies for a complete understanding of the phenomenon. **Results:** The most cited risks in the articles were: Bone impairment (21.0%), menstrual dysfunction (7.0%), reproductive dysfunction (7.0%), sexual dysfunction (21.0%), cardiovascular disease (21 .0%), infertility (7.0%) and altered metabolic profile (14.0%), the risks of hyperprolactinemia that were mentioned in the studies, corresponding to na average of 2.15 cases, having as origins the use of antipsychotics and chronic kidney disease. **Conclusion:** This article contributes to the identification of which risk factors are associated with hyperprolactinemia to guarantee the patient the necessary support during their therapy.

Keywords: Antipsychotics. Hyperprolactinemia. Prolactin. Metabolic profile. Pituitary tumors.

1 INTRODUÇÃO

A prolactina é um hormônio produzido pela porção anterior da hipófise, que se mantém naturalmente elevado na gestação visando a manutenção da lactação e tem sua secreção inibida pelo aumento da dopamina (PEREZ, 2010) . É um polipeptídeo composto por 199 aminoácidos de peso molecular 23kDa, sua produção extra hipofisária pode acarretar em algumas alterações na estrutura da molécula, de forma que grupos químicos são agregados formando dímeros e/ou polímeros, com isso muda também sua função. Entretanto, essa modificação funcional pode ainda ser influenciada pelos receptores aos quais a prolactina se liga, seu receptor típico é uma proteína transmembrana unipasso das citocinas tipo 1, presentes em tecidos como glândulas mamárias, ovários, testículos, útero, coração, glândulas suprarrenais, hipófise e celulas imunológicas (GUELHO et al., 2016).

Ainda segundo GUELHO et al (2016), após a ligação prolactina-receptores ocorre o estímulo da fosforilação desse hormônio, que leva a estímulos no núcleo celular controlando a proliferação das células e a expressão gênica, com isso a depender da célula ativada o controle da produção feita pela hipófise é modulado por inibição, os neurônios túbero- infudibularez produzem a dopamina que é secretado na hipófise anterior inibindo a secreção e produção da prolactina, além de inibir os lactotropos. Em contrapartida substâncias como tiroliberina, serotonina,

vasopressina e ocitocina vão estimular a produção dos lactotropos e neurônios dopaminergicos do hipotálamo, dentre as funções da prolactina podemos citar a proliferação das glândulas mamárias, estímulo da lactação, manutenção dos receptores de LH no corpo lúteo e inibição dos hormônios gonadotróficos (PEREZ, 2010)

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) orienta a dosagem de prolactina sanguínea quando o indivíduo queixar-se de galactorreia espontânea, irregularidade menstrual e infertilidade, uma vez que se encontra em níveis elevados, esse hormônio pode levar a diversas patologias como tumores hipofisários, doenças sistêmicas, insuficiência renal e hiperprolactinmenia (VIEIRA E MARTINS, 2018).

A hiperprolactinemia (HPRL) é uma condição endócrina caracterizada pela elevação dos níveis de prolactina circulante na corrente sanguínea, essa alteração ocorre na glândula pituitária, local onde o hormônio é produzido e pode levar à desregulação da função reprodutiva em homens e mulheres, disfunções metabólicas e imunológicas (CAPOZZI et al., 2015). Segundo dados do Ministério da Saúde, a HPRL é comum, em 2019 foram registrados cerca de 37 mil casos, podendo afetar o público masculino e feminino, sendo mais comum em mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) e suas causas podem ser fisiológicas, farmacológicas e patológicas, sendo as fisiológicas gravidez e amamentação, farmacológicas está associada ao uso de antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores de monoxidase e em alguns casos o uso de contraceptivos orais, já as patológicas tem relação com os prolactinomas, adenomas hipofisários não funcionantes, ou hipotireoidismo e acromegalia (RIZZO et al., 2020). A HPRL interrompe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonodatrofina, inibindo a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) (FOCHESATTO & BARROS, 2013).

O excesso de prolactina circulante pode levar riscos como os distúrbios menstruais e infertilidade, pois causa disfunções no processo de ovulação associada à diminuição da produção de estrogênio, além disso, pode levar disfunção erétil em homens, baixa líbido, crescimento de tumores hipofisários, distúrbios psicológicos e a produção de leite em grande volume (EDINOFF et al., 2021). O risco a osteoporose também pode aumentar em casos de HPRL, pois a prolactina está ligada ao metabolismo ósseo, estudos comprovam que altos níveis deste hormônio

pode aumentar reabsorção óssea reduzindo de maneira significativa a densidade mineral óssea (FILIPPO et al., 2020). Para diagnosticar essa condição deve-se considerar a história clínica do paciente, exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Inicialmente recomenda-se investigar o uso de drogas que possam levar à produção de prolactina (PRL), presença ou não de uma gestação, de hipotireoidismo e em relação aos exames de imagem o indicado é realizar tomografia computadorizada para avaliar a integridade da hipófise (FOCHESATTO & BARROS, 2013).

Deste modo, o objetivo do presente estudo foi descrever quais os principais fatores de riscos associados à HPRL e a proveniência de tais riscos, pois compreender os efeitos dessa patologia auxilia na implementação de um tratamento adequado ao paciente.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado , por meio de revisão integrativa de literatura, para seleção de artigos foram utilizadas três bases de dados eletrônicas, a saber: Scientific Eletronic Library Online (SciElo) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando-se Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) previamente identificados: “Hyperprolactinemia” e “risk factors”, com o operador booleano AND e combinação de sinônimos descritos na **tabela 1**.

Tabela 1. DECS Utilizados para Pesquisa

PLATAFORMA	**DeCs**
BVS	Hyperprolactinemia and risk factor ((OR Hyperprolactinemia and non-biological risk factor OR Hyperprolactinemia and population at risk) AND (Inadequate prolactina secretion and risk factor) AND (Prolactin hypersecretion syndrome and risk factor))
PUBMED	Hyperprolactinemia and risk factor ((OR Hyperprolactinemia and non-biological risk factor OR Hyperprolactinemia and population at risk) AND (Inadequate prolactina secretion and risk factor) AND (Prolactin hypersecretion syndrome and risk factor))
SCIELO	Hyperprolactinemia and risk factor ((OR Hyperprolactinemia and non-biological risk factor OR Hyperprolactinemia and population at risk) AND (Inadequate prolactina secretion and risk fator) AND (Prolactin hypersecretion syndrome and risk factor))

A coleta de dados foi realizada no mês de abril de 2023. Os critérios de elegibilidade adotados foram: (1) artigos de pesquisa que apresentam resultados e

textos completos pertinentes ao tema; (2) publicados no período de 2017 a 2023, (3) idiomas: português inglês e espanhol. Quanto aos critérios de exclusão foram retirados da revisão editoriais, resumo em anais de eventos e artigos de revisão.

No que diz respeito a seleção dos estudos, inicialmente foi realizada a busca utilizando filtros de pesquisa “últimos 5 anos”, “ensaio clínico” e “randomatizado”, e logo em seguida realizou-se a leitura de título e resumo de forma independente por dois revisores, seguindo os critérios de elegibilidade previamente descritos. Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade previamente descritos. Para a extração dos dados foi construída uma tabela de identificação dos artigos selecionados com a base de dados e link de acesso. Dados como causas e riscos da hiperprolactinemia foram extraídas e calculadas as porcentagens para elaboração de gráficos utilizando o programa Microsoft Excel versão 2016.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram identificados 1.251 artigos nas bases de dados consultadas, após análise baseada nos critérios de inclusão e exclusão, 15 artigos foram selecionados para construir a presente revisão (Figura 1).

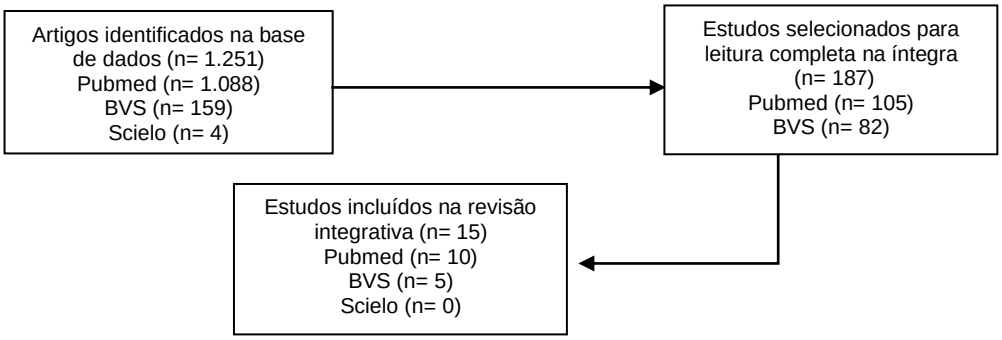


Figura 1. Fluxograma dos dados

Nos 15 artigos selecionados (Quadro 1), foi possível observar a presença de um ou mais fatores de risco e causa em cada estudo.

Quadro 1. Artigos selecionados para discussão da revisão bibliográfica n= 15

Fatores de Risco e Causa	Autor
Comprometimento Ósseo	ANDEREGGEN et al., 2021; CLAPHAM et al., 2020; RAFFIN et al., 2018.
Disfunção Menstrual	SERRET-MONTAYA et al., 2020.

Disfunção Reprodutiva	KALSI et al., 2021.
Disfunção Sexual	DEHGHAN et al., 2022; WU et al., 2021; ZHANG et al., 2018.
Doença Cardiovascular	JUREK et al., 2022; KRYSIAK et al., 2019; KONSTANTIOS et al., 2017.
Infertilidade	KALSI et al., 2021.
Perfil Metabólico Alterado	HE et al., 2020; KRYSIAK et al., 2019.
Antipsicóticos	KROIGAARD et al., 2022; RULJANCIC et al., 2021.
Doença Renal Crônica	SERRET-MONTAYA et al., 2020.
Estatina	KRYSIAK et al., 2019.

Os riscos mais citados nos artigos foram: comprometimento ósseo, disfunção menstrual, disfunção reprodutiva, disfunção sexual, doença cardiovascular, infertilidade e perfil metabólico alterado (Figura 2).

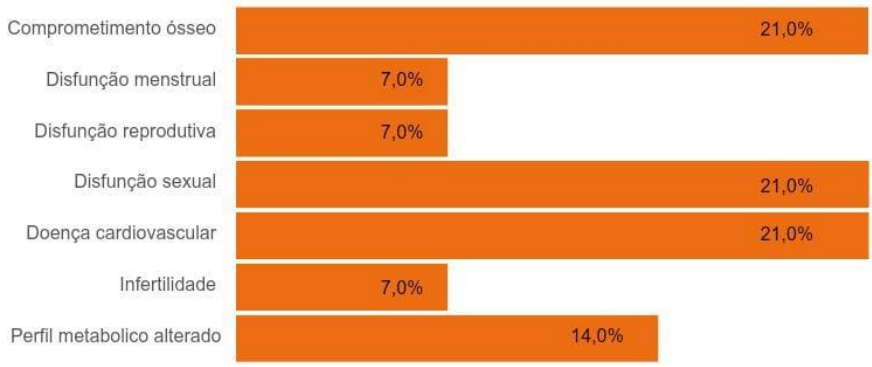


Figura 2. Riscos presentes na HPRL

Algumas causas e justificativas: antipsicóticos, doença renal crônica e estatina (Figura 3).

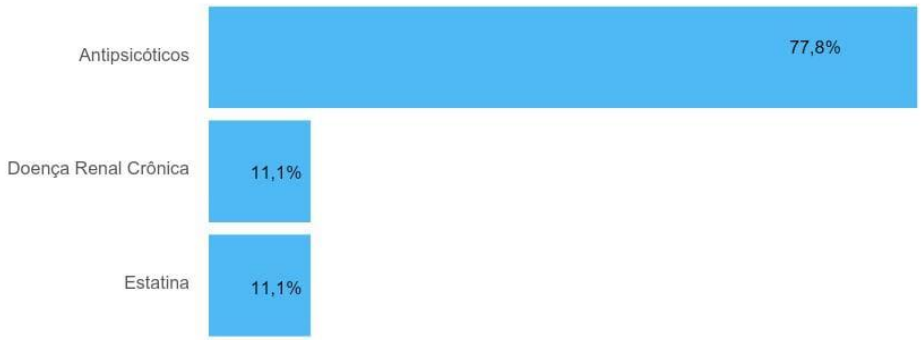


Figura 3. Causas da HPRL

Esta revisão observou aspectos de risco na produção da hiperprolactinemia (HPRL). Uma pesquisa aponta a HPRL como responsável por um perfil metabólico alterado (14,0%) devido perturbações das ações dos medicamentos da classe das estatinas (11,1%), levando alteração nos lipídios plasmáticos, ácido úrico, hsCRP, homocisteína e fibrinogênio, a HPRL afeta inibindo a HMG-CoA redutase e vários importantes fatores de transcrição (KRYSIAK et al., 2019).

Alteração metabólica em usuários de medicamentos antipsicóticos, obteve se resultados em que pessoas com HPRL apresentou níveis de glicose plasmática mais baixos do que o grupo da pesquisa com prolactina (PRL) normal, isso sugere uma possível associação entre os níveis de PRL e a função das células β, que são responsáveis pela sintetização e secreção do hormônio da insulina, que regula os níveis de glicose no sangue (HE et al., 2020).

A disfunção sexual (21,0%), tem como justificativa a inibição causada pela HPRL na secreção do hormônio liberador de gonadotrofica (GnRH) pelo hipotálamo, com a ausência da secreção de GnRH, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) não são liberados pela hipófise anterior (ZHANG et al., 2018; WU et al., 2021; DEHGHAN et al., 2022).

Essa inibição do GnRH nas mulheres resulta em baixa produção de estrogênio pelos folículos em desenvolvimento, a diminuição na produção de LH, o folículo ovariano fica impossibilitado de se romper e produzir um óvulo maduro, resultando em anovulação, e em homens baixa contagem de espermatozoides e massa muscular reduzida, essas alterações afetam o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (H-H-G) sendo responsável também pela disfunção reprodutiva (7,0%) e consequentemente infertilidade (7,0%) citados em um mesmo artigo (KALSI et al., 2019).

A inibição da produção de FSH afeta diretamente o desenvolvimento folicular ovariano, prejudicando o ciclo menstrual, ocasionando disfunção menstrual (7,0%), essa disfunção apresentada no estudo por adolescentes, particularmente nos primeiros anos após a menarca, devido à falta de maturação o eixo H-H-G (SERRET-MONTAYA et al., 2020).

Homens com HPRL tem maior propensão a Doença Cardiovascular (21,0%) do que mulheres, KONSTANTIOS et al., 2017*,* esclarece que um dos papéis da testosterona é facilitar a dilatação dos vasos sanguíneos, e a HPRL interfere no eixo

H-H-G decorrendo a hipogonadismo secundário, quando há deficiência nas gônadas, aumentando probabilidade de doenças cardiovasculares.

A vasoconstrição prejudicada desempenha um papel no desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares em pacientes com HPRL, levando e valores mais baixos nos parâmetros da função cardíaca, sendo os desequilíbrios cardiovasculares mais comuns observadas em pacientes com prolactinoma a hipertensão arterial, disfunção ventricular esquerda e disfunção endotelial (KRYSIAK et al., 2019; JUREK et al., 2022).

Em um dos achados nessa pesquisa, pontuou o comprometimento ósseo (21,0%) sendo eles remodelação óssea, densidade mineral óssea, osteoporose e fraturas estão associadas a HPRL e o hipogonadismo, o estrogênio, responsável pelo transporte do cálcio, é inibido no eixo H-H-G, os altos níveis fisiológicos de PRL durante a gravidez e lactação podem levar a osteopenia e balanço negativo de cálcio (RAFFIN et al., 2018; CLAPHAM et al., 2020). Foi observado através de um estudo de coorte que homens sofrem com comprometimento ósseo mais que mulheres, pois não relatam os sintomas mais inespecíficos da HPRL, consequentemente as mulheres passam menos tempo sem o diagnóstico sendo capaz de tratar brevemente diminuindo o índice (ANDEREGGEN et al., 2021).

A causa desses riscos teve como umas das proveniência o uso de antipsicóticos (88,0%) na elevação dos níveis de prolactina circulante, devido à sua atividade antidopaminérgica afetando a via tuberoinfundibular, a HPRL decorrente dos efeitos farmacológicos do bloqueio dos receptores antagonista da dopamina-D2 na hipófise anterior, sendo assim a dosagem de medicamentos antipsicóticos pode ser um importante preditor de HPRL, e suas taxas de prevalência e graus de gravidade de HPRL podem diferir dependendo da afinidade das drogas antipsicóticas para os receptores D2 (RULJANCIC et al., 2021; KROIGAARD et al., 2022).

A Doença Renal Crônica (12,0%) afeta o eixo H-H-G e o metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos, HPRL tem sido observada em 30 a 80% dos pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A patogênese dos distúrbios do eixo HHG na DRC inclui inibição da sinalização do LH no estado urêmico, efeitos tóxicos diretos da uremia nas gônadas, presença de hiperprolactinemia (SERRET-MONTAYA et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos que embasaram a presente revisão, foi verificado que portadores de hiperprolactinemia que fazem o uso de antipsicóticos e pacientes renais crônicos são mais propensos a desencadear doenças futuras, uma vez que a alta de prolactina circulante leva a disfunções hormonais tendo como consequência distúrbios, principalmente reprodutivos, e comprometimento de funções importantes para qualidade de vida do paciente. Com isso o presente artigo contribui na identificação de quais fatores de risco associado a hiperprolactinemia para garantir ao paciente o suporte necessário durante sua terapêutica, além disso a seleção destes dados também auxilia como ferramenta para educação de todos os profissionais que atendem o público alvo.

REFERÊNCIAS

ANDEREGGEN, L., et al. Persistent bone impairment despite long-term control of hyperprolactinemia and hypogonadism in men and women with prolactinomas. **Sci Rep**. 4;11(1):5122, 2021. https://doi: 10.1038/s41598-021-84606-x.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de recomendação – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Hiperprolactinemia.** Outubro 2020. N 563.

CAPOZZI, A., et al. **Hyperprolactinemia pathophysiology and therapeutic Approach**. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291795/.

CLAPHAM, E., et al. Exposure to risperidone versus other antipsychotics and risk of osteoporosis-related fractures: a population-based study. **Acta Psychiatr Scand**. 141(1):74-83, 2020. https://doi: 10.1111/acps.13101.

DEHGHAN, E., et al. Evaluation of hyperprolactinemia risk factors in infertile women referred to Yazd Infertility Center: A cross-sectional study. **Int J Reprod Biomed**. 12;19(12):1085-1090, 2022. https://doi: 10.18502/ijrm.v19i12.10059.

EDINOFF, A.N. et al. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. **Psychopharmacol Bull.** 16;51(2):131-148, 2021.

FILIPPO, L., et al. Hyperprolactinemia and bone. **Pituitary**. 23:314–321, 2020. https://doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3.

FOCHESATTO, F. L. BARROS, E. **Medicina interna na prática clínica**. Porto Alegre; Artmed; 2013. 1076 p. Livroilus, tab, graf.

GUELHO, D., et al. **Prolactina e metabolismo–uma perspetiva diferente de uma hormona multifuncional**. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 11, n. 2, p. 268-276, 2016.

HE, S. YU, W.J., et al. Risk factors of hyperprolactinemia induced by risperidone and olanzapine and their correlations with plasma glucose and lipids. **Gen Psychiatr**. 6;33(4), 2021. https://doi:10.1136/gpsych-2020-100206.

JUREK, A., et al. Increased Thoracic Fluid as the Most Distinctive Cardiovascular Hemodynamic Alteration in Men with Prolactinoma**. Nutrients**. 17;14(24):5369, 2022. https://doi:10.3390/nu14245369.

KALSI, A. K., et al. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. **Endocrine**.63, 332–340, 2019. https://doi.org/10.1007/s12020-018-1770-6.

KONSTANTINOS, A. T., et al. Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. **Clinical Endocrinology**. 88;1:71-76, 2017. https://doi.org/10.1111/cen.13498.

KROIGAARD, S. M., et al. A Meta-Analysis of Antipsychotic-Induced Hypo- and Hyperprolactinemia in Children and Adolescents. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.** 32;7, 2022. https://doi.org/10.1089/cap.2021.0140.

KRYSIAK, R. SZKRÓBKA, I. OKOPIEN, B. Different Effects of Atorvastatin on Cardiometabolic Risk Factors in Young Women With and Without Hyperprolactinemia. **Clinical Pharmacology**. 59;1:83-89 (2019). https://doi.org/10.1002/jcph.1301.

MILITELLO, J. L., et al. **Hyperprolactinemia**. Universidade Nacional de La Plata (UNLP), 2022.

PEREZ,J. **Fisiologia da prolactina.** Fisiologia humana. 3° ed. Madri. 2010

RAFFIN, M., et al. Hormonal Risk Factors for Osteoporosis: Different Profile Among Antipsychotics. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**. 28;10, 2018. https://doi.org/10.1089/cap.2017.0158.

RIZZO, L. F. L., et al. Hyperprolactinemia associated with psychiatric disorders. **Medicina (B Aires)**. 80(6):670-680, 2020.

RULJANCIC, N., et al. Antipsychotics-induced hyperprolactinemia and screening for macroprolactin. **Biochem Med (Zagreb)**. 15;31(1):010707, 2021. https://doi: 10.11613/BM.2021.010707.

SERRET-MONTAYA, J., et al. Hyperprolactinemia as a prognostic factor for menstrual disorders in female adolescents with advanced chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**. 35:1041–1049, 2020. https://doi.org/10.1007/s00467-020-04494-7.

SOUZA MT, de, SILVA MD da, CARVALHO R de. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Einstenm. 8:102-6, 2010.

VIEIRA,L.G. MARTINS,G.F. **Fisiologia da mama e papel dos hormônios na lactação.** Revista Brasileira de Ciências da Vida. 2018

WU, T-H., et al. The Relationships Between Hyperprolactinemia, Metabolic Disturbance, and Sexual Dysfunction in Patients With Schizophrenia Under Olanzapine Treatment. **Front Pharmacol**. 5;12:718800, 2021. https://doi: 10.3389/fphar.2021.718800.

ZHANG, Y. Tang, Z., et al. Prolactin and Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Levels and Sexual Dysfunction in Patients with Schizophrenia Treated with Conventional Antipsychotic Medication: A Cross-Sectional Study. **Med Sci Monit**. 16;24:9136-9143, 2018. https://doi: 10.12659/MSM.913759.