

Estados hiperprolactinêmicos – inter-relações com o psiquismo

Hyperprolactinemic conditions – relationships with psychiatric disorders

ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS¹
JORGE NAHÁS-NETO¹
ANAGLÓRIA PONTES¹
ROGÉRIO DIAS¹
CÉSAR EDUARDO FERNANDES²

Resumo

A hiperprolactinemia é o distúrbio endócrino mais freqüente do eixo hipotálamo-hipofisário, observado em mulheres na idade reprodutiva. Caracteriza-se pela elevação consistente dos valores plasmáticos de prolactina. A regulação da produção da prolactina dá-se por meio da ação inibitória de um neurotransmissor, a dopamina. As manifestações clínicas são distúrbios do ciclo menstrual, amenorréia, galactorréia, infertilidade e diminuição da libido. Entretanto, sintomas psicológicos, especialmente ansiedade e depressão, têm sido associados à hiperprolactinemia. Contudo, há poucos estudos clínicos publicados sobre o tema. O papel da prolactina na patogênese dos distúrbios psiquiátricos pode refletir ação direta sobre o sistema nervoso central, efeito indireto por meio dos hormônios gonadais ou constituir fatores independentes, resultantes da depleção de dopamina. Assim, detectada a prevalência de distúrbios psiquiátricos em pacientes com hiperprolactinemia, conclui-se pela necessidade de maior número de pesquisas que investiguem as bases da possível inter-relação entre os estados hiperprolactinêmicos e o psiquismo.

Palavras-chaves: Hiperprolactinemia, psiquismo, dopamina.

Abstract

Hyperprolactinemia is the most frequent endocrine disorder of the hypothalamus-hypophysis axis observed in women of reproductive age. It is characterized by elevated serum prolactin levels. Prolactin production is regulated by the inhibitory action of a neurotransmitter, dopamine. Clinical manifestations include irregular menstrual cycle, amenorrhea, galactorrhea, infertility and libido decrease, but psychological symptoms, especially anxiety and depression, have also been associated with hyperprolactinemia. Nonetheless, few studies about this condition are available. In the pathogenesis of psychiatric disorders, prolactin may have either a direct action on the central nerve system or an indirect effect via gonadal hormones or function as independent factors as a result of dopamine depletion. Thus, since the prevalence of psychiatric disorders in patients with hyperprolactinemia was detected, it was concluded that further studies are necessary to investigate the basis of a potential relationship between both hyperprolactinemic and psychiatric conditions.

Key-words: Hyperprolactinemia, psychiatric disorders, dopamine.

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

¹ Disciplina de Ginecologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp).

² Professor livre-docente e chefe da Clínica Ginecológica da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

Correspondência para: Eliana Aguiar Petri Nahas. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp), Rua Rubião Júnior, s/n – 18618-970 – Botucatu – SP. Tel.: (14) 3811-6227; Fax: (14) 3882-1933. E-mail: epetri@fmb.unesp.br

Introdução

A prevalência de hiperprolactinemia na população adulta está em torno de 1% a 10%, com predomínio no sexo feminino (Serri *et al.*, 2003). A prolactina (PRL) é um hormônio secretado pelos lactótrofos, células específicas da adeno-hipófise, cuja molécula é constituída por 198 aminoácidos (Freeman *et al.*, 2000). Na puberdade, os valores séricos de prolactina aumentam, associados à elevação do estradiol. Durante o ciclo menstrual, seus valores são maiores na fase lútea. Na gestação, a prolactina pode aumentar 10 a 20 vezes o valor normal, de forma contínua a partir do primeiro trimestre. A secreção fisiológica de PRL é pulsátil, obedecendo a um ritmo circadiano, com picos durante a madrugada e após ingestão de alimentos. Sua vida média é de aproximadamente 10 minutos (Piazza *et al.*, 2005).

A molécula de prolactina pode ter estruturas diversas: a pequena, monomérica, com massa molecular de 22.500 dáltons, correspondendo a 80% de toda a PRL dosada no soro; a grande (*big* PRL), com massa molecular de 50.000 dáltons; e a de alta massa molecular (*big-big* PRL), acima de 100.000 dáltons, derivada de um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica e imunoglobulinas (Vilar *et al.*, 2003). Na espécie humana, a prolactina é fundamental na indução e manutenção da lactação, exercendo ainda efeitos sobre a função reprodutiva (Molitch, 2001).

Causas de hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia é o distúrbio de hipersecreção hipofisária, mais comumente observado em mulheres (Mah e Webster, 2002). A prolactina é o único dos hormônios hipofisários cujo principal mecanismo de controle hipotalâmico é inibitório. Esse controle faz-se por um neurotransmissor, a dopamina, que, por meio do sistema porta hipotalâmico-hipofisário, alcança a hipófise e bloqueia a produção e liberação da prolactina, ao se ligar nos receptores de membrana dos lactótrofos. Outras substâncias também participam da regulação da produção de prolactina, como endorfinas, peptídeo vasoativo intestinal, ácido gamabutírico e hormônio liberador de tireotrofina. Fatores que interferem na inibição dopaminérgica podem causar hiperprolactinemia (Serri *et al.*, 2003).

Há várias causas de hiperprolactinemia, que se enquadram em cinco grandes categorias: fisiológicas, farmacológicas, doenças hipotalâmico-hipofisárias, doenças sistêmicas e macroprolactinemia (Quadro 1). Entretanto, em algumas situações, nenhuma dessas causas é identificada, caracterizando o quadro de hiperprolactinemia idiopática (Piazza *et al.*, 2005). O seguimento desses pacientes, por longo tempo, demonstra que em torno de 35% dos casos os valores de PRL normalizam, em 10% a 15% aumentam, em até 10% um microprolactinoma é diagnosticado e, nos demais, os

valores permanecem inalterados (Jeffcoate *et al.*, 1996; Sanfilippo, 1999).

O uso de fármacos que interferem nos mecanismos neuroendócrinos reguladores da secreção de prolactina é causa comum de hiperprolactinemia. São inúmeros os medicamentos que causam elevação nos valores séricos de prolactina, muitos deles amplamente utilizados na prática clínica por diferentes especialistas (Mah e Webster, 2002). Drogas como verapamil, heroína e morfina inibem a produção central de dopamina, enquanto reserpina e metildopa provocam depleção central dos estoques de dopamina. Os neurolépticos, a metoclopramida e a sulpirida bloqueiam a ligação da dopamina com seu receptor. Os inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, cocaína e anfetamina inibem a recaptção de dopamina. Além dos efeitos sobre as vias dopaminérgicas, outros medicamentos causam hiperprolactinemia por inibir a recaptção de serotonina, como os opiáceos, a fluoxetina, a cimetidina e a ranitidina. Os estrogênios aumentam a transcrição gênica e a atividade mitótica dos lactótrofos, causando hiperprolactinemia por ação direta na hipófise (Biller *et al.*, 1999; Goodnick *et al.*, 2000; Molitch, 2001).

A hiperprolactinemia causada por medicamentos é freqüentemente sintomática, originando galactorréia, distúrbios menstruais e disfunção sexual. Ocorre em 30% a 40% dos casos (Crosignani, 2005). Em resposta individual do paciente ao tratamento, entretanto, é importante que sejam excluídas outras causas de hiperprolactinemia, particularmente tumores hipotalâmico-hipofisários. No seguimento, pode-se interromper a medicação tempo-

Quadro 1. Causas de hiperprolactinemia.

1. Fisiológicas
Gestação, amamentação, estresse, exercício físico, estimulação mamilar, sono, hipoglicemia
2. Farmacológicas
Clorpromazina, flufenazina, haloperidol, metoclopramida, sulpirida, domperidona, reserpina, α -metildopa, verapamil, heroína, morfina, reserpina, antidepressivos tricíclicos, cocaína, anfetamina, inibidores da monoaminoxidase, fluoxetina, opiáceos, fenfluramina, cimetidina, ranitidina, fenitoína, estrogênios
3. Doenças hipotalâmico-hipofisárias
Prolactinoma, adenomas mistos, craniofaringioma, meningioma, gliomas, hamartomas, cistos de Rathke, doenças infiltrativas (sarcoidose, tuberculose), doenças inflamatórias (hipofisite linfocítica), síndrome da sela vazia, pós-cirurgia ou pós-radioterapia cerebrais, traumatismo craniano
4. Doenças sistêmicas
Hipotiroidismo primário, insuficiência renal crônica, insuficiência adrenal, síndrome dos ovários policísticos, cirrose, pseudocirose, irritação da parede torácica (herpes-zoster, toracotomia, queimadura, mastectomia)
5. Macroprolactinemia

rariamente, para avaliar se os valores de PRL retornam ao normal, ou trocar por terapêuticas que não cursem com hiperprolactinemia, especialmente pacientes em tratamento psiquiátrico (Molitch, 2005). A hiperprolactinemia é um importante e bem conhecido efeito adverso dos antipsicóticos (Halbreich e Kahn, 2003; Montgomery *et al.*, 2004). Ocorre frequentemente com antipsicóticos convencionais e alguns atípicos (risperidona e amisulprida), mas raramente com outros antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona (Haddad e Wieck, 2004).

Manifestações clínicas da hiperprolactinemia

Os sintomas da hiperprolactinemia resultam de três mecanismos principais: efeitos diretos do excesso de prolactina sobre seus tecidos-alvos (galactorrêa); manifestações resultantes do hipogonadismo causado pela hiperprolactinemia (oligoamenorrêa, infertilidade); e efeitos secundários a lesões estruturais provocadas pela doença causadora da hiperprolactinemia, efeito-massa decorrente de tumores (cefaléia, distúrbios da visão) (Verhelst e Abs, 2003). A hiperprolactinemia é um resultado de laboratório, não um diagnóstico (Piazza *et al.*, 2005). Define-se como valor sanguíneo elevado de PRL, em mulher não-grávida e não-lactente. Sua apresentação clínica depende dos valores de prolactina e da sua etiologia. São aceitos valores de normalidade inferiores a 25 ng/ml (Mah e Webster, 2002; Serri *et al.*, 2003).

Em pacientes com hiperprolactinemia, a função gonadal é suprimida por interferência nos pulsos hipotalâmicos do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), redução na secreção hipofisária dos hormônios foliculoestimulante (FSH) e luteinizante (LH) e, conseqüentemente, diminuição na produção estrogênica ovariana (hipoestrogenismo). Nas mulheres em idade reprodutiva, o hipogonadismo manifesta-se por fase lútea curta, anovulação, infertilidade, amenorrêa, diminuição da libido e dispareunia por menor lubrificação vaginal (Crosignani, 2005). O grau de hipogonadismo é geralmente proporcional à elevação da prolactina (Serri *et al.*, 2003). Redução da massa óssea, levando a osteopenia e osteoporose, pode ocorrer em mulheres com hipogonadismo associado à hiperprolactinemia (Biller *et al.*, 1992).

Os objetivos do tratamento da hiperprolactinemia visam à resolução dos sintomas relacionados à alteração hormonal e à presença do tumor hipofisário. A correção do hipogonadismo com recuperação da fertilidade, dos ciclos menstruais, da libido e da potência sexual, além de proteção das conseqüências do hipoestrogenismo, são os resultados desejados (Serri *et al.*, 2003). Intervenção farmacológica deve ser considerada a primeira linha de tratamento e envolve o uso de agonistas dopaminérgicos. Entre estes, a bromocriptina tem sido a mais utilizada, com grande número de estudos demonstrando sua eficácia (Bankowski e Zacur, 2003;

Crosignani, 2005). A normalização da PRL, acompanhada da recuperação da função gonadal, é obtida em cerca de 80% dos casos. A redução dos prolactinomas também ocorre com o tratamento com bromocriptina (Passos *et al.*, 2002). A cabergolina, mais recente agonista dopaminérgico, apresenta eficácia comparada à da bromocriptina e com maior tolerabilidade pelos reduzidos efeitos colaterais (Webster *et al.*, 1994; Verhelst *et al.*, 1999; Sabuncu *et al.*, 2001).

Berinder *et al.* (2005) avaliaram, retrospectivamente, 271 mulheres com hiperprolactinemia, de 1974 a 2002. O tempo médio de seguimento foi de 111 meses. Observaram média de idade de 31 anos, valores médios de PRL de 72 ng/dl, distúrbios menstruais em 82%, galactorrêa em 47%, microadenomas em 63%, macroadenomas em 8% e hiperprolactinemia idiopática em 29% das pacientes. Com o tratamento medicamentoso, 71% das pacientes normalizaram os valores de prolactina. Concluíram que a terapêutica foi eficaz na correção do hipogonadismo e redução tumoral na maioria das pacientes.

Hiperprolactinemia e psiquismo

A hiperprolactinemia está classicamente associada à disfunção gonadal. No entanto, Tyson *et al.*, 1975 chamavam a atenção para sua associação com sintomas psiquiátricos. Ansiedade, somatização, hostilidade e/ou depressão foram, a partir dessa época, relacionadas com hiperprolactinemia (Fava *et al.*, 1981; Kellner *et al.*; 1984; Keller *et al.*, 1985). Há provas dos efeitos da prolactina sobre o comportamento em várias espécies animais (Dutt *et al.*, 1994). Contudo, os poucos estudos clínicos publicados sobre o tema, em geral, apresentam pequeno número de pacientes (Oliveira *et al.*, 2000). Sítios ligadores de prolactina no sistema nervoso central (SNC) foram identificados no hipotálamo, plexo coróide e na substância nigra (Sobrinho, 1993).

O papel da prolactina na patogênese dos distúrbios psiquiátricos pode refletir uma ação direta sobre o sistema nervoso central, um efeito indireto por meio de hormônios gonadais ou constituir fatores independentes, resultantes da depleção de dopamina (Buckman e Kellner, 1985). A hiperprolactinemia estimularia o *turnover* de dopamina em várias áreas cerebrais, incluindo o núcleo arqueado, e reduz o *turnover* em outras regiões, por exemplo, na substância nigra. Em mamíferos, a prolactina está associada com a resposta imune, diminui a temperatura corpórea e aumenta a secreção de corticosteróides (Sobrinho, 1993).

Pacientes com hiperprolactinemia frequentemente apresentam problemas emocionais. Variações nas concentrações de prolactina no sistema nervoso central poderiam afetar o humor, as emoções e o bem-estar. Por outro lado, traços da personalidade e fatores externos ambientais podem estimular a secreção de prolactina e ter papel na gênese da doença (Sobrinho, 1998). Dentre o conhecimento de reações psicossomáticas e

hiperprolactinemia, um exemplo típico é a pseudociese, que pode ser uma ativação extratemporal do sistema neuroendócrino (Sobrinho, 1993).

Várias investigações têm sugerido o papel de eventos pessoais estressantes sobre distúrbios endócrinos em indivíduos vulneráveis (Fava *et al.*, 1993; Sonino e Fava, 1998; Sobrinho, 2004). É bem conhecido o efeito do estresse psicológico agudo sobre a elevação dos valores de prolactina em indivíduos saudáveis, sendo observados irregularidades menstruais, galactorrêia e/ou outros sintomas de hiperprolactinemia associados com acontecimentos na vida pessoal (Biondi e Picardi, 1999). Assies *et al.* (1992), ao avaliarem 14 pacientes hiperprolactinêmicas quanto a aspectos psicossociais, verificaram maior frequência de separação dos pais na infância quando comparados a 14 mulheres controles. O estresse poderia ser o gatilho de alterações neuroendócrinas envolvendo dopamina e/ou serotonina, que afetam a liberação de prolactina (Sobrinho, 1998; Freeman *et al.*, 2000). Sonino *et al.* (2004), estudando 52 pacientes com hiperprolactinemia, observaram que estes relatavam significativamente mais eventos pessoais estressantes que os indivíduos controles. Concluíram que dentro da complexidade dos fenômenos implicados na patogênese da hiperprolactinemia, o papel do estresse psicológico emocional destacava-se.

Reavley *et al.* (1997) avaliaram o bem-estar psicológico de 66 pacientes hiperprolactinêmicas, com idade de 38,6 anos em média, por meio da aplicação de dois questionários (Hospital Anxiety and Depression Scale e 90-item Symptom Checklist), e compararam-nas a 26 normoprolactinêmicas (controle). Constataram prevalência de ansiedade comprovada ou *boderline* em 54%, sendo maior a frequência de ansiedade entre as pacientes hiperprolactinêmicas com tomografia normal quando comparadas àquelas com adenoma hipofisário, apesar de semelhantes valores de prolactina. A frequência de ansiedade foi significativamente inferior entre as pacientes do controle (27%). Não houve diferenças entre os grupos na prevalência de depressão. Segundo os autores, esses achados confirmam a alta frequência de ansiedade em mulheres com hiperprolactinemia, principalmente entre as pacientes sem doença hipofisária comprovada. É possível que exista uma disfunção no controle dos lactótrofos e que tal alteração central seja relevante sobre as variações de humor entre as pacientes hiperprolactinêmicas.

Oliveira *et al.* (2000), utilizando a Escala de Hamilton para depressão e a Composed International Diagnostic Interview, avaliaram 32 pacientes com hiperprolactinemia de várias etiologias, comparadas com 16 normoprolactinêmicas. Observaram que o escore de depressão variou de 16 a 31 entre as hiperprolactinêmicas contra 12 a 16 entre as saudáveis, apresentando ansiedade em 56,2% e 31,2% e depressão em 31,2% e 12,5%, respectivamente. Concluíram pela necessidade de atentar para a concomitância de hiperprolactinemia e

distúrbios psiquiátricos, cujo reconhecimento permitirá abordagem terapêutica específica.

A hiperprolactinemia é desordem hormonal que pode afetar as fases da função sexual da mulher (Ahl *et al.*, 2004). Kadioglu *et al.* (2005), em estudo piloto, investigaram a função sexual de 25 mulheres com valores elevados de prolactina e 16 voluntárias saudáveis (controle), por meio do Female Sexual Function Index e do Beck Depression Inventory. Constataram que significativa porcentagem das mulheres com hiperprolactinemia (88% contra 25% do controle) apresentava disfunção sexual. Desejo, prazer, orgasmo, satisfação e lubrificação foram os escores significativamente menores. Nenhuma depressão foi encontrada como causa da disfunção sexual, como também nenhuma outra alteração hormonal foi detectada, além do aumento da prolactina. Para Oliveira *et al.* (2000), depressão e diminuição da libido podem estar presentes de forma independentemente na hiperprolactinemia, sendo indefinida a relação entre esses achados, uma vez que a diminuição da libido pode resultar do hipogonadismo ou da depressão, ou ser causa desta.

Para Sobrinho (1998), a simples informação a um paciente da presença de um tumor hipofisário poderia gerar ansiedade ou depressão, dependendo da personalidade do paciente e do contexto cultural. Por outro lado, observa-se ansiedade também em pacientes sem evidências de adenomas (Keller *et al.*, 1985; Reavley *et al.*, 1997).

Há relatos de diminuição da angústia e aumento do bem-estar com a redução dos níveis da prolactina secundários ao tratamento com a bromocriptina, assim como melhora da depressão (Buckman e Kellner, 1985; Mattox *et al.*, 1986; Lappöhn *et al.*, 1992). No entanto, constata-se ausência de correlação entre a melhora nos escores da depressão com o grau de supressão da prolactina, sugerindo que a bromocriptina pudesse ter efeito independentemente sobre a secreção hormonal e a depressão, pois a bromocriptina parece apresentar efeitos antidepressivos similares aos da imiprimina (Koppelman *et al.*, 1987).

Conclusão

A hiperprolactinemia é o distúrbio endócrino mais frequente do eixo hipotálamo-hipofisário observado em mulheres na vida reprodutiva. Caracteriza-se pela elevação consistente dos valores plasmáticos de prolactina. A regulação da produção da prolactina dá-se por meio da ação inibitória de um neurotransmissor, a dopamina. As manifestações clínicas são distúrbios do ciclo menstrual, amenorréia, galactorrêia e infertilidade. Entretanto, sintomas psicológicos, especialmente ansiedade e depressão, têm sido associados à hiperprolactinemia. Contudo, a literatura carece de estudos clínicos publicados sobre o tema. Uma vez detectada a prevalência de distúrbios psiquiátricos em pacientes hiperprolactinêmicas, faz-se

necessária investigação cuidadosa tanto em indivíduos com queixas psiquiátricas quanto com hiperprolactinemia, com a finalidade de detectar situações potencialmente tratáveis e que permitam melhor qualidade de

vida às pacientes (Oliveira *et al.*, 2000). Assim, conclui-se pela necessidade de maior número de pesquisas que investiguem as bases da possível inter-relação entre os estados hiperprolactinêmicos e o psiquismo.

Referências bibliográficas

- AHL, J.; KINON, B.J.; LIU-SEIFERT, H. - Sexual dysfunction associated with neuroleptic-induced hyperprolactinemia improves with reduction in prolactin levels. *Ann NY Acad Sci* 1032:289-290, 2004.
- ASSIES, J.; VINGERHOETS, A.J.; POPPELAARS, K. - Psychosocial aspects of hyperprolactinemia. *Psychoneuroendocrinol* 17: 673-679, 1992.
- BANKOWSKI, B.J.; ZACUR, H.A. - Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia. *Clin Obstet Gynecol* 46:349-362, 2003.
- BERINDER, K. *et al.* - Hyperprolactinemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol* 63:450-5, 2005.
- BILLER, B.M.K. *et al.* - Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 75:692-7, 1992.
- BILLER, B.M. *et al.* - Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 44(suppl 12):1075-84, 1999.
- BIONDI, M.; PICARDI, A. - Psychological stress and neuroendocrine function in humans. *Psychother Psychosom* 68:114-50, 1999.
- BUCKMAN, M.T.; KELLNER, R. - Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 142:242-4, 1985.
- CROSIGNANI, P.G. - Current treatment issues in female hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 7:225-34, 2005.
- DUTT, A. *et al.* - Prolactin, central nervous system and behavior; a critical review. *Neuroendocrinol* 59:413-9, 1994.
- FAVA, G.A. *et al.* - Depression, hostility and anxiety in hyperprolactinemic amenorrhea. *Psychother Psychosom* 36: 122-8, 1981.
- FAVA, G.A.; SONINO, N.; MORPHY, M.A. - Psychosomatic view of endocrine disorders. *Psychother Psychosom* 59:20-33, 1993.
- FREEMAN, M.E. *et al.* - Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523-631, 2000.
- GOODNICK, P.J. *et al.* - Women's issues in mood disorders. *Expert Opin Pharmacother* 1:903-16, 2000.
- HADDAD, P.M.; WIECK, A. - Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64:2291-314, 2004.
- HALBREICH, U.; KAHN, L.S. - Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract* 9:344-53, 2003.
- JEFFCOATE, W.J. *et al.* - Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 46:299-303, 1996.
- KADIOGLU, P. *et al.* - Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report. *J Urol* 174:1921-5, 2005.
- KELLER, S.K.; NEUHAUS-THEIL, A.; QUABBE, H.J. - Psychological correlates of prolactin secretion: aggression and depression. *Acta Endocrinol* 108:118-9, 1985.
- KELLNER, R. *et al.* - Hyperprolactinemia, distress, and hostility. *Am J Psychiatry* 141:759-63, 1984.
- KOPPELMAN, M.C.S. *et al.* - Effect of bromocriptine on affect and libido in hyperprolactinemia. *Am J Psychiatry* 144: 1037-41, 1987.
- LAPPÖHN, R.E.; VAN DE WEIL, H.B.M.; BROWNELL, J. - The effect of two dopaminergic drugs on menstrual function and psychological state in hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 58:321-7, 1992.
- MAH, P.M.; WEBSTER, J. - Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 20:365-73, 2002.
- MATTOX, J.H. *et al.* - Dopamine agonists for reducing depression associated with hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 31:694-8, 1986.
- MOLITCH, M.E. - Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:585-610, 2001.
- MOLITCH, M.E. - Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 80: 1050-7, 2005.
- MONTGOMERY, J. *et al.* - Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 65:1491-8, 2004.
- OLIVEIRA, M.C. *et al.* - Hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos. *Arq Neuropsiquiatr* 53:671-6, 2000.
- PASSOS, V.Q. *et al.* - Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3578-82, 2002.
- PIAZZA, M.J.; ARAÚJO, A.A.; LISBOA, A.P.B.M. - Atualização no manejo da hiperprolactinemia. *Femina* 33:223-32, 2005.
- REAVLEY, S. *et al.* - Psychological distress in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 47: 343-8, 1997.
- SABUNCU, T. *et al.* - Comparison of the effect of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 40: 857-61, 2001.
- SANFILIPPO, J.S. - Implications of not treating hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 44(suppl 12):11-5, 1999.
- SERRI, O. *et al.* - Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 169:575-81, 2003.
- SOBRINHO, L.G. - The psychogenic effects of prolactin. *Acta Endocrinol* 129(suppl 1):38-40, 1993.

- SOBRINHO, L.G. - Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom* 67:133-9, 1998.
- SOBRINHO, L. - Psychopathology in endocrine disorders: why so persistent after the cure? *Psychother Psychosom* 73:65-7, 2004.
- SONINO, N; FAVA, G.A. - Psychological aspects of endocrine disease. *Clin Endocrinol* 49:1-7, 1998.
- SONINO, N. *et al.* - Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 151:61-5, 2004.
- TYSON, J.E. *et al.* - Neuroendocrine dysfunction in galactorrhea after oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 46:1-11, 1975.
- VERHELST, J. *et al.* - Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518-22, 1999.
- VERHELST, J.; ABS, R. - Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2:23-32, 2003.
- VILAR, L.; NAVES, L.A.; GADELHA, M. - Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 47:347-57, 2003.
- WEBSTER, J. *et al.* - A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New Engl J Med* 331:904-9, 1994.