



Frequência dos sintomas em pacientes com suspeita de hiperprolactinemia internados em uma clínica psiquiátrica particular em Recife

Frequency of symptoms in patients with suspected hyperprolactinemia admitted to a private psychiatric clinic in Recife



Emilly Kelly Paiva Damasceno¹  Gabriel José Paiva Aldeman¹ 
Andréia Veras Gonçalves¹ 

¹ Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

Resumo

Objetivo: Investigar os sintomas de pacientes com suspeita de hiperprolactinemia internados em uma clínica psiquiátrica privada em Recife.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal e descritivo, com amostragem do tipo não probabilístico, realizado por meio de um questionário aplicado presencialmente em contato com os pacientes no período de janeiro a março de 2023, visando delinear o panorama da presença de hiperprolactinemia em pacientes que fazem uso de terapia antipsicótica no período de reabilitação clínica. Além disso, foram selecionados os prontuários de cada paciente para a coleta das medicações que estavam em uso. Foram utilizados os programas Excel 2010 e SPSS versão 22.0 para construção do questionário e tabulação dos dados coletados respectivamente.

Resultados: Foram avaliados 51 pacientes internados durante o período de avaliação, com idades que variavam de 16 a 87 anos (DP \pm 18,3). Em relação à sintomatologia comumente encontrada em pacientes com hiperprolactinemia, observaram-se queixas em 25,4% da população alvo, que relataram ginecomastia (53,8%), seguido de comprometimento da libido (38,5%) e galactorreia (7,7%). Dentre as medicações, o cloridrato de biperideno e hemifumarato de quetiapina foram as mais prevalentes entre os pacientes que apresentavam queixas de ginecomastia, enquanto o hemifumarato de quetiapina, hemitartrato de zolpidem e alprazolam

Como citar: Damasceno **EKP**, Aldeman **GJP**, Gonçalves **AV**. Frequência dos sintomas em pacientes com suspeita de hiperprolactinemia internados em uma clínica psiquiátrica particular em Recife. An Fac Med Olinda 2024; 1(11):68 doi: <https://doi.org/10.56102/afmo.2024.305>

Autor correspondente:

Emilly Kelly Paiva Damasceno.
E-mail: e-millykelly@hotmail.com

Fonte de financiamento:

Programa de Desenvolvimento Institucional de Iniciação Científica (PRODIIC), Faculdade de Medicina de Olinda.

Parecer CEP: CAAE nº 62091722.8.0000.8033
Recebido em: 20/06/2023
Aprovado em: 03/04/2024

foram as mais encontradas em uso pelo grupo que apresentou comprometimento da libido. **Conclusões:** Este estudo verificou a prevalência dos sintomas associados à hiperprolactinemia em pacientes que fazem uso de antipsicóticos internados em uma clínica psiquiátrica.

Palavras-chave: Fármacos antipsicóticos; Hiperprolactinemia; Macroprolactinemia; Pacientes psiquiátricos.

Abstract

Objective: To investigate the symptoms of patients with suspected hyperprolactinemia admitted to a private psychiatric clinic in Recife. **Methods:** This cross-sectional and descriptive study used non-probabilistic sampling and collected data from January to March 2023 using an in-person questionnaire. Participants undergoing clinical rehabilitation for antipsychotic therapy were assessed for the presence of hyperprolactinemia. We consulted medical records to collect data on the medications in use. Data was collected using Excel 2010 and SPSS version 22.0. **Results:** A total of 51 hospitalized patients aged between 16 and 87 years ($SD \pm 18.3$) were included. Approximately 25% of the participants reported symptomatology commonly associated with hyperprolactinemia, including gynecomastia (53.8%), impaired libido (38.5%), and galactorrhea (7.7%). The medications biperiden hydrochloride and quetiapine hemifumarate were the most prevalent among patients who had complaints of gynecomastia. In contrast, quetiapine hemifumarate, zolpidem hemitartrate, and alprazolam were most frequently used by those reporting impaired libido. **Conclusions:** This study verified the prevalence of symptoms associated with hyperprolactinemia in patients using antipsychotics admitted to a psychiatric clinic.

Keywords: Antipsychotropic drugs; Hyperprolactinemia; Macroprolactinemia; Psychiatric patients.

INTRODUÇÃO

Pacientes com ou sem sintomas de hiperprolactinemia (HPRL) podem ter altas concentrações séricas de prolactina (PRL), mas as taxas de prevalência e graus de gravidade de HPRL podem diferir dependendo da afinidade das drogas antipsicóticas para os receptores dopaminérgicos tipo 2, da penetração diferente através da barreira hematoencefálica e da modulação de monoaminas além da dopamina.¹

Dentre as etiologias da HPRL, o uso de fármacos que interferem nos mecanismos neuroendócrinos são os mais comumente associados ao estado hiperprolactinêmico, pois são inúmeros os tipos de medicamentos que podem causar esse descontrole hormonal. Em especial, os antipsicóticos são comumente associados à hiperprolactinemia, capazes de interferir no funcionamento do sistema reprodutivo, endócrino e metabólico dos indivíduos que fazem o seu uso.²

Sabe-se que a maior parte desses medicamentos é muito utilizada frequentemente por especialistas da área neuropsiquiátrica, como antidepressivos, antagonistas H2, opioides, estro-

gênios e antipsicóticos, os quais são usados para tratamentos de esquizofrenia e do transtorno bipolar.^{3,4} Além disso, a dopamina é o principal fator inibitório relacionado à liberação da PRL, na medida em que atua na ligação dos receptores D2 e D4 nos lactotróficos hipofisários, levando a uma regulação negativa da expressão do gene PRL.⁵ Desse modo, uma vez que as drogas inibem a dopamina, haverá uma intensificação na liberação de PRL, de modo que cada droga possui um mecanismo próprio de inibição da dopamina. A heroína e morfina inibem a produção central de dopamina, enquanto a reserpina e a metildopa provocam depleção central dos estoques de dopamina. Já os inibidores da monoaminaoxidase, cocaína e anfetamina inibem a recaptção de dopamina.^{6,7}

A hipersecreção de PRL em pacientes psiquiátricos está frequentemente relacionada ao efeito antagonista ao receptor da dopamina dos antipsicóticos convencionais (clorpromazina, butaperazina, tetilperazina, prometazina, haloperidol, risperidona, pimozida e molindona) e à inibição da recaptção de dopamina provocado pelos antidepressivos (buspirona, fluoxetina, paroxetina, antridepressivos tricíclicos e sulpirida).⁸ Essas medicações fazem parte do tratamento medicamentoso de muitos pacientes com diagnósticos psiquiátricos, sendo normalmente encontradas concentrações elevadas de prolactina nesses pacientes.^{3,9,10}

Nesse sentido, a prolactina é um hormônio heterogêneo que pode ser encontrado em circulação de três formas principais, de acordo com o peso molecular. A principal forma circulante do tipo monomérica apresenta 23kDa de peso molecular (mPRL); no soro, há também isoformas maiores, como o dímero ligado covalentemente em torno de 45 a 60 kDa (“big PRL”); e tem-se a forma polimérica maior de 150-170 kDa (“big-big” PRL) também conhecida como macroprolactina (mPRL). Com isso, a dosagem desses componentes pode ser realizada pelo método simples e rápido de precipitação do polietilenoglicol, e a detecção anormal sugere uma atenção ainda maior para o manejo de HPRL induzida por drogas antipsicóticas, sendo a triagem de mRPL recomendada em pacientes assintomáticos ou com etiologia desconhecida.^{1,5}

Dentre as manifestações clínicas a curto prazo, destacam-se a disfunção sexual, infertilidade, amenorreia, ginecomastia e/ou galactorreia. Quanto às de longo prazo, evidenciam-se o risco de osteoporose, doenças cardiovasculares, aumento no ganho de peso e insensibilidade à leptina. Isso prejudica a saúde física dos pacientes submetidos à terapia psicotrópica, sobretudo quando esses sintomas não são mencionados espontaneamente nas consultas. Além disso, muitas vezes, os médicos subestimam sua prevalência, concentrando-se apenas nos prejuízos de curto prazo induzidos por HPRL, como amenorreia de comprometimento sexual, o que faz com que os resultados de longo prazo sejam frequentemente negligenciados.² Assim, este estudo objetiva investigar os sintomas de pacientes com suspeita de hiperprolactinemia internados em uma clínica psiquiátrica privada em Recife.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma análise transversal e descritiva dos dados epidemiológicos para delineamento do panorama da presença de hiperprolactinemia em pacientes que fazem uso de terapia antipsicótica durante o período de reabilitação. O método amostral utilizado foi o não probabilístico por conglomerado.

Inicialmente, foram selecionados os prontuários dos pacientes atendidos pela clínica no período de janeiro a março de 2023. Antes de prosseguir com a coleta de dados, todos os pacientes foram informados sobre o projeto e foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram definidos critérios de inclusão e exclusão para garantir a adequação dos participantes ao escopo da pesquisa. Foram incluídos pacientes internados com diagnóstico psiquiátrico, que estavam sob acompanhamento médico e utilizavam terapia antipsicótica. Os pacientes cujas informações clínicas não estavam disponíveis nos prontuários foram excluídos do estudo.

Posteriormente, os autores da pesquisa aplicaram pessoalmente um questionário, ainda não validado, desenvolvido por eles mesmos. Nesse questionário, foram registradas informações sobre sexo e idade dos pacientes, a fim de traçar um perfil demográfico da pesquisa. Além disso, foram coletados dados sobre o tipo de tratamento terapêutico antipsicótico em uso e os principais sintomas associados à hiperprolactinemia, tais como galactorreia, ameno/oligomenorreia, comprometimento da libido, ginecomastia e disfunção erétil.

O questionário foi cuidadosamente desenvolvido para abordar os aspectos relevantes da pesquisa e elaborado utilizando o programa Microsoft® Word para Microsoft 365 MSO (Versão 2211 Build 16.0.15831.20098, 32 bits).

Após a coleta inicial de dados, as informações foram inseridas e analisadas. Para esse processo, foram utilizados os programas SPSS versão 22.0 (IBM Inc., NY, USA) e o Excel 2010. Essas ferramentas foram empregadas para calcular e analisar as variáveis, a fim de extrair insights significativos dos dados coletados.

RESULTADOS

A pesquisa envolveu uma amostra de 51 pacientes que se encontravam internados e tiveram suas fichas analisadas. Observou-se o perfil clínico dos pacientes com idades variáveis de 16 a 87 anos ($DP \pm 18,3$). Destes, o sexo masculino foi o mais frequente na amostra, com 60,8%, enquanto 39,2% corresponderam ao sexo feminino.

Quanto à idade dos pacientes submetidos à pesquisa, a maioria dos participantes possuía faixa etária acima de 60 anos, representando 29,4% do total, seguido do grupo de 40 a 49 anos com 21,6% do total. Com base nesses dados, a população idosa tornou-se o grupo mais prevalente analisado (Tabela 1).

Tabela 1. Variável sociodemográfica dos participantes

Faixa etária	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Abaixo de 18	3	9,7	0	0,0	3	5,9
18 a 29	2	6,5	2	10,0	4	7,8
30 a 39	9	29,0	1	5,0	10	19,6
40 a 49	6	19,4	5	25,0	11	21,6
50 a 59	3	9,7	5	25,0	8	15,7
60 ou acima	8	25,8	7	35,0	15	29,4
Total	31	60,8	20	39,2	51	100,0

Do ponto de vista clínico sintomático, 13 participantes relataram sintomas de alterações hormonais; destes, 7,7% apresentaram queixa de galactorreia, 0% apresentou oligomenorreia ou amenorreia, 38,5% informaram comprometimento da libido, 53,8% dos pacientes apresentaram queixa de ginecomastia e 0% relatou queixas de disfunção erétil. Com isso, observa-se ginecomastia como a principal manifestação clínica relatada pelos pacientes do sexo masculino (Tabela 2).

Tabela 2. Variáveis das manifestações clínicas analisadas

Manifestações clínicas	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Galactorreia	1	10	0	-	1	7,7
Amenorreia/Oligomenorreia*	0	-	0	-	0	-
Comprometimento da libido	2	20	3	100	5	38,5
Ginecomastia	7	70	0	-	7	53,8
Disfunção erétil**	0	-	0	-	0	-
Total	10	77,00	3	23,0	13	100

* considerado apenas o grupo do sexo feminino nessa variável.

** considerado apenas o sexo masculino nessa variável.

No que diz respeito à terapia medicamentosa em uso pelos pacientes consultados na pesquisa, foram citados 14 tipos de medicações distintas, que se encontram distribuídas quanto ao uso pelos pacientes (Tabela 3).

Entre as medicações em uso pelos pacientes, o hemifumarato de quietapina é o de maior incidência (60,0%), seguido do cloridrato de biperideno (52,7%). Já o fenobarbital, diazepam e

clorpromazina são os menos utilizados.

Tabela 3. Medicamentos em uso pelos pacientes da população pesquisada

Medicações	Masculino	Feminino	Total	n%
Risperidona	14	5	19	34,5
Olazapina	9	5	14	25,5
Clorpromazina	1	-	1	1,8
Venlafaxina	1	3	4	7,3
Fenobarbital	-	1	1	1,8
Flurazepam	18	7	25	45,5
Diazepam	-	1	1	1,8
Cloridrato de Biperideno	23	6	29	52,7
Levomepromazina	11	4	15	27,3
Haloperidol	6	2	8	14,5
Hemitartarato de Zolpidem	19	9	28	50,9
Hemifumarato de Quetiapina	21	12	33	60,0
Alprazolam	8	1	9	16,4
Oxalato de Escitalopram	1	1	2	3,6

Dentre as medicações identificadas, o cloridrato de biperideno e o hemifumarato de quetiapina foram as mais prevalentes entre os pacientes que apresentavam queixas de ginecomastia. O hemifumarato de quetiapina, o hemitartarato de zolpidem e o alprazolam foram as medicações mais recorrentes entre o grupo que apresentou comprometimento da libido.

DISCUSSÃO

Os elevados níveis de HPRL em pacientes que fazem uso de psicotrópicos é um “custo” comumente encontrado nos tratamentos com antipsicóticos tradicionais. O médico deve atentar para essa terapia durante o manejo na prática clínica, seja ao reduzir a dose, descontinuar ou mudar o antipsicótico para outro com menor risco de HPRL.¹¹ No entanto, esse manejo deve ser feito de modo cauteloso, pois apresenta elevado risco de recaída do paciente em tratamento da doença psiquiátrica, sendo fundamental a participação conjunta de psiquiatras e endocrinologistas focando na melhor conduta para o paciente.⁵

O aumento da PRL está relacionado ao local de ação em que esses fármacos atuam no organismo, seja pelo antagonismo ao receptor da dopamina, inibição da recaptção de dopamina ou até mesmo pela sua depleção capaz de levar à hiperprolactinemia. Os antipsicóticos são

divididos em classe de primeira geração e de segunda geração, e sua indicação primária para tratar os transtornos psicóticos, especificamente, é a esquizofrenia.¹² Estudos^{13,14} confirmam que pacientes esquizofrênicos não tratados não apresentavam a PRL elevada, diferente do encontrado naqueles que estavam em tratamento, indicando que os altos níveis observados nesses pacientes não estão relacionados à da própria doença, mas sim aos efeitos desses medicamentos.¹⁴

Em seu estudo, Montgomery¹⁴ investigou a prevalência da hiperprolactinemia em pacientes com esquizofrenia, observando a presença de HPRL em 71% dos pacientes tratados com antipsicóticos de primeira geração (> 18,4 ng/ml para homens, > 26 ng/ml para mulheres, com um nível médio de PRL de 42,1 ng/ml). Em consonância a esse estudo, foi encontrada uma maior frequência de sintomas, sobretudo ginecomastia e comprometimento da libido, em pacientes que fazem uso de neurolépticos, estando tais queixas presentes em 92,3% dos pacientes participantes da pesquisa que relataram apresentar sintomas. Destacam-se as medicações mais associadas às queixas: a risperidona, que atua como um tipo de APGs, bem como o hemitartrato de quetiapina (antipsicótico da nova geração) e o hemifumarato de zolpidem (sedativo-hipnótico não benzodiazepínicos). Os sintomas supracitados são coerentes com estudos anteriores^{3,4}. A diminuição da libido, impotência, diminuição da produção de esperma, infertilidade, ginecomastia e galactorreia são as alterações clínicas a curto prazo que podem ser encontradas nos pacientes hiperprolactinêmicos.^{4,7} Além destas, sintomas a longo prazo também podem surgir, como o risco de diminuição da densidade mineral óssea.¹⁵

É fato que a HPRL se encontra associada ao uso de antipsicóticos, no entanto, a intensidade de elevação da PRL difere de acordo com cada classe, estando as elevações mais altas — cerca de duas a três vezes maiores que os valores de referência — associadas ao uso de antipsicóticos de primeira geração (APGs); os de segunda geração, como amisulprida, risperidona, e paliperidona em até 80–90% das mulheres, são considerados antipsicóticos com “potencial de aumento de PRL”.¹⁶ Nesse sentido, muitos médicos tiveram que aceitar a HPRL como um dos efeitos colaterais inevitável da terapia antipsicótica tradicional. Porém, isso vem mudando com o surgimento da nova geração de antipsicóticos poupadores de prolactina, como a clozapina, olanzapina, ziprasidona e aripiprazol, além de bloqueadores de dopamina mesolímbicos e mesocorticais mais seletivos, podendo ser capaz de evitar a HPRL induzida por antipsicóticos.¹⁷

Fisiologicamente, a prolactina atua no desenvolvimento das glândulas mamárias na gravidez e na produção de leite durante a lactação, entretanto, a hipersecreção de prolactina pela adenohipófise é capaz de causar distúrbios neuroendócrinos e metabólicos no indivíduo. A HPRL é capaz de causar uma disfunção ovular por meio da liberação insuficiente de progesterona do corpo lúteo. Isso leva a um encurtamento na fase lútea do ciclo ovariano, podendo ocasionar infertilidade e também oligomenorreia ou amenorreia, devido ao feedback anormal no eixo hipo-

tálamo-hipófise-ovariano pelo aumento da prolactina em valores de 50-100 ng/ml.^{18,19}

Pacientes tratados cronicamente com antipsicóticos que não foram monitorados regularmente apresentam um estado prolongado de hiperprolactinemia, que gera uma supressão crônica de GnRH, podendo levar a um quadro de hipoestrogenismo em mulheres e hipogonadismo em homens e, conseqüentemente, maior risco de osteoporose pela perda do controle na manutenção e remodelação óssea.^{15,20}

Discute-se também o hipogonadismo hipogonadotrófico presente em homens devido à hiperprolactinemia, que aparece em redução da libido, disfunção erétil, ginecomastia, prejuízo a espermatogênese e galactorreia como manifestações primárias. Alterações secundárias como anemia, diminuição de energia e massa muscular também podem ser encontradas nesses indivíduos.¹

Diante dessas situações, existe a possibilidade de descontinuar o antipsicótico indutor de HPRL, mas isso pode trazer altos riscos de recaída e piora da psicose. Deve-se, portanto, sempre avaliar antes da descontinuação o grau dos sintomas visando tomar uma decisão mais eficaz que gere menos estresse ao paciente.^{21,22}

CONCLUSÃO

A presença dos sintomas associados à HPRL é uma alteração hormonal comum em pacientes internados em uma clínica psiquiátrica secundária ao uso de antipsicóticos de primeira e segunda gerações, em especial, a risperidona, hemifumarato de quetiapina, hemitartrato de zolpidem e cloridrato de biperideno. Apesar de existirem pesquisas que concordem com a presença de sintomas endócrinos e sexuais associados a essa disfunção, a literatura ainda carece de estudos mais aprofundados para esclarecer a extensão das conseqüências a longo prazo em pacientes tratados com essa terapêutica farmacológica. Desta forma, faz-se necessária uma investigação cuidadosa nesses pacientes, a fim de detectar precocemente o estado hiperprolactinêmico e manejá-los de modo mais adequado, permitindo garantir a eles melhor qualidade de vida. Assim, conclui-se que é preciso um monitoramento atencioso desses pacientes, por parte dos profissionais médicos, acerca da relação entre o estado hiperprolactinêmico e o psiquismo.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:

EKPD: Concepção, análise de dados, elaboração do manuscrito, redação, discussão dos resultados, administração do projeto, recursos, validação, escrita do rascunho original, revisão e edição; **GJPA:** concepção, coleta de dados, análise de dados, metodologia, elaboração do

manuscrito, redação, recursos, revisão e edição; **GVA:** concepção, elaboração do manuscrito, análise de dados, discussão dos resultados, administração do projeto, revisão e edição.

REFERÊNCIAS

1. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019; 13;8(12):2203. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>.
2. Lu Z, Sun Y, Zhang Y, Chen Y, Guo L, Liao Y, Kang Z, et al. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022 Jul 5; 12(1):267. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02027-4>.
3. Brand BA, Haveman YRA, de Beer F, de Boer JN, Dazzan P, Sommer IEC. Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders. *Psychol Med*. 2022 Mar; 52(4):649-663. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291721004591>.
4. Ruljancic N, Bakliza A, Vuk Pisk S, Geres N, Matic K, Ivezic E, et al. Antipsychotics-induced hyperprolactinemia and screening for macroprolactin. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020; 31(1): 1-8. doi: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.010707>.
5. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA, Danilowicz K. Hyperprolactinemia associated with psychiatric disorders. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(6):670-680. PMID: 33254112.
6. Nahas EAP, Nahás-Neto J, Pontes A, Dias R, Fernandes CE. Estados hiperprolactinêmicos: inter-relações com o psiquismo. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2006; 33(2). doi: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832006000200006>.
7. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003; 16;169(6): 575-81. PMID: 12975226; PMCID: PMC191295.
8. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019; 109(1): 7-19. doi: <https://doi.org/10.1159/000499694>.
9. Llácer JMB, Hortelano AM, Albelda BR. Hyperprolactinemia in psychotic patients treated in monotherapy with long-acting injectable antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2019 Sep; 23(3):189-193. doi: <https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1576905>.
10. Barata PC, Santos MJ, Melo JC, Maia T. Olanzapine-Induced Hyperprolactinemia: Two Case Reports. *Front Pharmacol*. 2019 Jul 29; 10:846. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00846>.
11. Ruscis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021 May 6; 78(10):862-871. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab065>.
12. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, McCormick PJ, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther*. 2018 Dec; 192:20-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>.

13. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014; 28(5): 421-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0157-3>.
14. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalência de hiperprolactinemia na esquizofrenia: associação com tratamento antipsicótico típico e atípico. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(11): 1491-8. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1108>.
15. di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary*. 2020 Jun; 23(3):314-321. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3>.
16. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. Uma revisão da associação entre o uso de antipsicóticos e hiperprolactinemia. *J Psychopharmacol*. 2008; 22 (2 suplementos): 46-55. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107088435>
17. Haddad PM, Wieck A. Hiperprolactinemia induzida por antipsicóticos: mecanismos, características clínicas e manejo. *Drogas*. 2004; 64(20):2291-314. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200464200-00003>.
18. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, Kaye A, et al. Hyperprolactinemia, clinical considerations, and infertility in women on antipsychotic medications. *Psychopharmacol Bull*. 2021 Mar; 16;51(2):131-148. PMID: 34092827. PMCID: PMC8146565.
19. Yoshida K, Takeuchi H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2021 Mar 26; 402:113098. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113098>.
20. González-Rodríguez A, Labad J, Seeman MV. Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia in aging populations: prevalence, implications, prevention and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Jul 13; 101:109941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109941>.
21. Ruscis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021 May 6; 78(10):862-871. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab065>.
22. Pisk SV, Matić K, Gereš N, Ivezić E, Ruljančić N, Filipčić I. Hyperprolactinemia - side effect or part of the illness. *Psychiatr Danub*. 2019 Jun; 31(Suppl 2):148-152. PMID: 31158115.