

Influência da domperidona na reprodução masculina: uma revisão bibliográfica

Influence of domperidone in male reproduction: a bibliographic review

DOI:10.34117/bjdv7n3-028

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

Ewerton Fylype De Araújo Silva

Doutor em Ciências Biológicas – UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco – UFPE;

Endereço: R. Alto do Reservatório - Alto José Leal, Vitória de Santo Antão – PE

E-mail: ewerton.fylype@hotmail.com

André Pukey Oliveira Galvão

Pós-Graduação em Ciências Morfológicas -

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco – UFPE;

Endereço: R. Alto do Reservatório - Alto José Leal, Vitória de Santo Antão – PE

E-mail: pukeyanatomia@gmail.com

Adriane Basbosa Fernandes Silva

Graduação em Fisioterapia - UNIFACOL

Centro Universitário FACOL – UNIFACOL;

Endereço: R. Pedro Ribeiro, 85 - Universitário, Vitória de Santo Antão – PE

E-mail: Adriane_bfernandes@hotmail.com

Bruno Mendes Tenório

Doutor em Biociência Animal - UFRPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE

E-mail: brunoufrpe@hotmail.com

Maria Luisa Figueira De Oliveira

Graduação em Biomedicina - UFPE

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE

E-mail: malufigueira_2@outlook.com

Fernanda Das Chagas Angelo Mendes Tenório

Doutora em Biociência Animal - UFRPE

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – PE

E-mail: fcas14@hotmail.com

Marcelo Moraes Valença

Doutor em Ciências - USP

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE
E-mail: mmvalenca@yahoo.com.br

RESUMO

Atualmente problemas como a subfertilidade e a infertilidade tem afetado casais em cerca de 50% e 16,7%, respectivamente. Desses, a maior parte está associado à infertilidade masculina, o qual abrange cerca de 8% dos homens. Objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica sobre a influência da domperidona na reprodução masculina. Para o estudo buscou-se referenciais relacionados ao tema abordado nas bases de dados do Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, Lilacs e Bireme, sendo selecionados trabalhos no período de 1996 a 2020. A domperidona é um medicamento procinético bloqueador da dopamina D2 comumente utilizado para tratar distúrbios da motilidade gastrointestinal. Estudos mostraram que esse medicamento pode causar disfunções na reprodução masculina, pois seu uso causa aumento excessivo nos níveis de prolactina (PRL), observado em 50% dos casos. A PRL modula os receptores FSH e LH nas células de Sertoli e Leydig, e está envolvido na meiose de células germinativas, regulando várias funções dos testículos. O aumento nos níveis de PRL interrompe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina, inibe a liberação de LH, FSH, e reduz diretamente a esteroidogênese gonadal, causando efeitos expressivos na espermatogênese, assim como afeitos clínicos como hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido e até infertilidade. Diante do exposto, pode-se considerar que a domperidona é um possível indutor a disfunções reprodutivas no homem, devido ao seu potencial de causar desregulação no hormônio que regula as gônadas masculinas.

Palavras-Chave: Domperidona, Hiperprolactinemia, Testículo, Infertilidade;

ABSTRACT

Currently, problems such as subfertility and infertility have affected couples by about 50% and 16.7%, respectively. Of these, most are associated with male infertility, which covers about 8% of men. The objective was to carry out a literature review on the influence of domperidone on male reproduction. For the study, references were sought related to the topic addressed in the Google Scholar databases, Pubmed, Scielo, Lilacs and Bireme, with papers selected from 1996 to 2020. Domperidone is a prokinetic dopamine D2 blocker drug commonly used for treat gastrointestinal motility disorders. Studies have shown that this drug can cause dysfunctions in male reproduction, as its use causes an excessive increase in prolactin (PRL) levels, observed in 50% of cases. PRL modulates the FSH and LH receptors in Sertoli and Leydig cells, and is involved in germ cell meiosis, regulating various functions of the testicles. The increase in PRL levels interrupts the pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone, inhibits the release of LH, FSH, and directly reduces gonadal steroidogenesis, causing significant effects on spermatogenesis, as well as clinical effects such as acquired hypogonadotropic hypogonadism and even infertility. Given the above, it can be considered that domperidone is a possible inducer of reproductive dysfunctions in men, due to its potential to cause deregulation in the hormone that regulates male gonads.

Keywords: Domperidone, Hyperprolactinemia, Testicles, Infertility.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, as taxas globais de fertilidade têm caído em decorrência a vários fatores. As estimativas globais indicam que entre 48,5 a 74,2 milhões de casais sofrem com infertilidade (LOTTI; MAGGI, 2018; STARC et al., 2019). Estudos populacionais sugerem que a infertilidade afeta entre 9,3% e 16,7% dos casais provenientes em países em desenvolvimento e países desenvolvidos, respectivamente (BOIVIN et al., 2007; LOTTI; MAGGI, 2018; STARC et al., 2019). Grande parte dos problemas relacionados à fertilidade em casais com idade reprodutiva são geralmente acometidos por problemas de infertilidade masculina.

Dados indicam que a subfertilidade masculina desempenha um papel contributivo em até 50% dos casos. Segundo Lotti e Maggi (2018) até 12% dos homens são afetados pela infertilidade e o problema de azoospermia (não produção de espermatozóide) apresenta os maiores índices de distúrbios gerais de saúde, associados a um aumento da prevalência de disfunção sexual (LOTTI; MAGGI, 2018). Do percentual de homens inférteis, 10% deles apresentavam fatores de fertilidade associados a danos testiculares reversíveis, como problemas de produção de espermatozoide, afetando potencialmente a fertilidade (ESTEVES; MIYAOKA; ASHOK, 2011; TENORIO et al., 2014; STARC et al., 2019).

Nos mamíferos as gônadas sexuais masculinas são chamadas de testículos e constituem um órgão par, e componentes vitais à sua reprodução e por consequência à perpetuação destes espécimes. As funções desse órgão são controladas por hormônios sintetizados no próprio órgão ou em outras glândulas. Problemas no controle hormonal dos testículos podem causar danos morfológicos ao órgão, promovendo problemas na espermatogênese (formação dos espermatozóide) afetando potencialmente a fertilidade (TENORIO et al., 2014; STARC et al., 2019).

A domperidona é um medicamento procinético antagonista da dopamina muito utilizado para distúrbios da motilidade gastrointestinal no tratamento sintomático de náuseas e vômitos (RHEW; HAN; OH, 2019). Vários estudos têm evidenciado que esse medicamento tem demonstrado influenciar também na regulação gonadal, alterando níveis hormonais importantes na manutenção e controle da espermatogênese. Estudos mostram que a domperidona têm a capacidade de promover o aumento da produção de prolactina, causando a hiperprolactinemia em mais de 50% dos casos (VILAR et al., 2019). Com base nisso, esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca da influência da domperidona na reprodução masculina.

2 METODOLOGIA

Utilizou-se como metodologia a revisão bibliográfica que consiste na procura de materiais com referencial teórico para análise do tema sobre a influência do medicamento domperidona na reprodução masculina. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados do Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, Lilacs e Bireme. Foram selecionados trabalhos no período de 1996 a 2020. Tendo a finalidade de realizar as contribuições científicas ao assunto abordado.

2.1 IMPORTÂNCIA DAS GÔNADAS MASCULINAS NA REPRODUÇÃO

Os testículos são órgãos pares, protegidos por um tecido tênue, chamado de escroto, o qual é responsável por manter a temperatura ideal para a produção de espermatozoides viáveis (SCANLON; SANDERS, 2007). Histologicamente, os testículos estão revestidos por um tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea. O parênquima testicular apresenta dois compartimentos: o compartimento intertubular, que é constituído por células de Leydig, células do tecido conjuntivo e alguns vasos sanguíneos e linfáticos, e o compartimento tubular, constituído pelos túbulos seminíferos, que apresenta todas as células da linhagem espermatogênica (espermatogônias, espermátócitos, espermátides e espermatozóides) e as células de Sertoli (QUEIROZ et al., 2013).

O espermatozoide é a estrutura celular da reprodução nos machos. Essa célula se desenvolve a partir de células tronco testiculares através da proliferação e diferenciação celular, processo chamado de espermatogênese (SCHULZ; MIURA, 2002). As células germinativas masculinas iniciam o seu desenvolvimento a partir de um reservatório renovável de células tronco no interior dos túbulos seminíferos dos testículos, desde a puberdade até a vida senil (HOLSTEIN; SCHULZE; DAVIDOFF, 2003; NETO et al., 2016). Todo o processo espermatogênico normalmente requer aproximadamente um tempo médio de 42 a 76 dias. E a estimativa diária de espermatozoide varia de 150 a 275 milhões (NETO et al., 2016). Esse processo é complexo e depende do código genético das células germinativas, de uma rede de comunicação com as células somáticas do testículo e de uma complexa e interligada rede de interação endócrina, parácrina e autócrina (NETO et al., 2016; ROSER, 2008; VERHOEVEN et al., 2007).

A espermatogênese dos mamíferos depende da atuação de vários peptídeos e hormônios esteróides, necessários para o desenvolvimento e funcionamento das células germinativas e somáticas do testículo. O hipotálamo regula a liberação do hormônio

liberador de gonadotrofina (GnRH), este age na hipófise regulando o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH). O LH se liga aos receptores nas células de Leydig estimulando a produção de andrógenos e estrógenos, enquanto que o FSH se liga as células de Sertoli para estimular qualitativamente a espermatogênese e modular a produção de estrógenos, inibina e activina (HOLDCRAFT; BRAUN, 2004; NETO et al., 2016; ROSER, 2008).

O LH (via testosterona) e o FSH são os principais hormônios que regulam a espermatogênese (VERHOEVEN et al., 2007). O LH é modulado pela ação da testosterona no hipotálamo (inibindo o GnRH) e hipófise (inibindo o LH). A modulação do FSH é realizada pela inibina (que atua inibindo) e activina (que atua estimulando) na hipófise (HOLDCRAFT; BRAUN, 2004; ROSER, 2008). Nos machos, a expressão dos receptores para FSH é limitada às células de Sertoli e os receptores para LH são encontrados principalmente nas células de Leydig, apesar de também serem observados em células germinativas (HOLDCRAFT; BRAUN, 2004).

2.2 UTILIZAÇÃO GERAL DA DOMPERIDONA

A domperidona é um medicamento utilizado vulgarmente para distúrbios da motilidade gastrointestinal como: Síndromes dispépticas frequentemente associadas a um retardo de esvaziamento gástrico, refluxo gastroesofágico e esofagite, e para a prevenção de sintomas gastrointestinais associados ao tratamento dopaminérgico da doença de Parkinson utilizando principalmente L-dopa e bromocriptina (LA TORRE; FALORNI, 2007). Esse medicamento tem vários efeitos inibitórios sobre a motilidade, incluindo redução do esfíncter esofágico inferior e pressões intragástricas. Esses efeitos resultam da supressão da liberação de acetilcolina dos neurônios motores mioentéricos, antagonizando o efeito inibitório da dopamina sobre esses neurônios (POOVATHINGAL; BHAT; RAMAMOORTHY, 2013).

Essa droga têm um tempo de meia vida em torno de 7-12h, sendo primordialmente um antagonista dos receptores D2, não apresentando envolvimento importante de outros receptores. Além disso, não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica para causar efeitos colaterais piramidais extras, contudo, exerce efeitos nas partes do sistema nervoso central que não possuem essa barreira, tais como aquelas que regulam a emese (zona de ativação dos quimiorreceptores), temperatura, etc (POOVATHINGAL; BHAT; RAMAMOORTHY, 2013)

2.3 RELAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DA DOMPERIDONA NA REPRODUÇÃO MASCULINA

Estudos atuais têm evidenciado alguns cuidados acerca do uso da domperidona, pois esses relatos mostraram que este medicamento é um importante indutor da hiperprolactinemia, já que está associado a via dopaminérgica, atuando sobre a glândula hipófise, aumentando os níveis de prolactina, sendo utilizado como medicamento no modelo experimental de indução e sustentação da hiperprolactinemia em algumas espécies de animais (OCHOA-AMAYA et al., 2010, 2015; FARMER; MATHEWS; HOVEY, 2019). E em alguns estudos realizados em pacientes em tratamento contra distúrbios gastrointestinais, observando que apenas 1% apresentam sintomas provenientes da hiperprolactinemia como: galactorreia, ginecomastia e irregularidades menstruais. Entretanto, estudos mostraram que o uso de domperidona 10mg com administração intravenosa induziu um aumento agudo na concentração de PRL em mais de 50% de pacientes saudáveis, em um tempo de 15 min após a utilização (LA TORRE; FALORNI, 2007; VILAR et al., 2019). Outro estudo também evidenciou uma índice de hiperprolactinemia em 50% de pacientes tratados com medicamentos procinéticos que são bloqueadores dos receptores da dopamina D2 (MOLITCH, 2008).

Geralmente a alteração dos níveis de prolactina induzidos pelo uso de drogas é leve (25 – 100 ng/ml), entretanto há muita variação dependendo do medicamento. Podendo variar de 28 a 380 ng/ml, como no estudo feito com 1234 pacientes. 64% dos pacientes apresentaram aumento nos níveis de prolactina <100 ng/mL e 5% níveis \geq 250 ng/mL (VILAR et al., 2008). Os níveis mais altos de hiperprolactinemia foram ocasionados pelo uso de antipsicóticos clássicos e risperidona. Em estudos feitos com uma paciente que fez tratamento com domperidona por 3 meses, observou-se níveis muito altos, entre (720 e 712 ng/mL), decorrente de um microadenoma hipofisário não funcional. O qual após a descontinuação do medicamento, os níveis caíram para a faixa normal (VILAR; VILAR, 2018). Esse estudo concluiu que a domperidona deve ser incluída na lista de medicamentos que podem estar associados a níveis muito altos de PRL.

As ações da Prolactina (PRL) nas gônadas masculinas ainda são pouco conhecidas, ultimamente vários estudos realizados em animais e humanos tem mostrado que a PRL modula positivamente vários aspectos da função testicular, o qual sugere um importante fator na fisiologia do aparelho reprodutor masculino (RAUT et al., 2019). Pesquisas iniciais em gônadas masculinas evidenciaram que a PRL modula os receptores

FSH e LH nas células de Sertoli e Leydig, e está envolvido na meiose de células germinativas, regulando várias funções dos testículos, porém não havia clareza se a PRL era secretada, produzida ou apenas armazenada nos testículos (GUILLAUMOT; TABONE; BENAHMED, 1996). Em outros estudos mais atuais com camundongos pré-púberes e adultos, observou-se que havia transcrição da PRL nas células de Leydig, espermatogônia, espermatozóides de paquiteno e preleptoteno (ISHIDA et al., 2010).

A condição de hiperprolactinemia, causa uma diminuição na produção de kisspeptina no nível hipotalâmico e interrompe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina, inibindo consequentemente a liberação dos hormônios luteinizante, folículoestimulante, e reduz diretamente a esteroidogênese gonadal. Isso resulta em efeitos marcantes na espermatogênese, variando da alteração na qualidade dos espermatozóides até a parada espermatogênica completa (BRASIL, 2015; TSUTSUMI; WEBSTER, 2009; VILAR et al., 2019). Além disso, a hiperprolactinemia favorece ao aparecimento de implicações clínicas de grande relevância, como hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido (VILAR et al., 2018, 2019), estando presente em 1,5% de pacientes com disfunção erétil (GLEZER; BRONSTEIN, 2012; VILAR et al., 2019).

Nos homens, a hiperprolactinemia além de causar distúrbios sexuais e até infertilidade, pode também causar ginecomastia, apresentando casos raros de galactorreia. A diminuição do libido sexual também é um fator comum a essa condição (RIZZO et al., 2020).

Estudos já mostraram que hiperprolactinemia têm sido associada a vários efeitos de antifertilidade tanto em ratos como humanos, dentre eles: anormalidades estruturais nos espermatozóides, alterações testiculares como desorganização do epitélio seminífero, esfoliação de células germinativas, aumento da espessura da parede tubular, conteúdo lipídico anormal das células leydig, distorção estrutural das junções comunicantes das células sertoli-germinativas e degeneração citoplasmática das células de Sertoli apicais, além de aumento da porcentagem de túbulos contorcidos com espermatogonia e espermátócitos apoptóticos (M. ALEEM, J. CHOUDHARI, V. PADWAL, N. BALASINOR, 2005; VILAR et al., 2018, 2019).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os testículos como órgãos masculinos fundamentais para a perpetuação das espécies, é controlado de várias maneiras por hormônios produzidos intrínseca e extrinsecamente. Qualquer alteração ocasionada nas vias hormonais, sejam elas por

fatores fisiológicos, patológicos ou farmacológicos, podem promover a implicações na espermatogênese. A domperidona, têm a capacidade de aumentar os níveis de prolactina, hormônio esse que tem controle sobre as funções gonadais, inibindo a liberação pulsátil de FSH, LH e testosterona. O aumento desse hormônio causa alterações testiculares, promovendo anormalidades estruturais nos espermatozóides e conseqüentemente efeitos de subfertilidade e/ou infertilidade para o homem.

REFERÊNCIAS

BRASIL. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPERPROLACTINEMIA. **Portaria SAS/MS nº 1160, de 18 de novembro de 2015.**, 2015. http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/saudelegis/sas/2015/prt1160_18_11_2015.html

FARMER, C.; MATHEWS, A. T.; HOVEY, R. C. Using domperidone to induce and sustain hyperprolactinemia in late-pregnant gilts. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 66, p. 14–20, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.05.004>

FUJINO, T. et al. Effects of domperidone on serum prolactin levels in human beings. **Endocrinologia Japonica**, v. 27, n. 4, p. 521–525, 1980. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.27.521>

GLEZER, A.; BRONSTEIN, M. D. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 7, p. 2211–2216, 2012. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2976>

HOLDCRAFT, R. W.; BRAUN, R. E. Hormonal regulation of spermatogenesis. **International Journal of Andrology**, v. 27, n. 6, p. 335–342, 2004. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00502.x>

HOLSTEIN, A. F.; SCHULZE, W.; DAVIDOFF, M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 1, p. 1–16, 2003. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-107>

KELLEY, S. R.; KAMAL, T. J.; MOLITCH, M. E. Mechanism of verapamil calcium channel blockade-induced hyperprolactinemia. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 270, n. 1, p. 33-1, 1996. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.1.E96>

LA TORRE, D.; FALORNI, A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 3, n. 5, p. 929–951, 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376090/>

M. ALEEM, J. CHOUDHARI, V. PADWAL, N. BALASINOR, P. P. & M. K. G.-S. Hyperprolactinemia affects spermiogenesis in adult male rats. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 28, p. 39–48, 2005. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345528>

MOLITCH, M. E. Drugs and prolactin. **Pituitary**, v. 11, n. 2, p. 209–218, 2008.
NETO, F. T. L. et al. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 59, p. 10–26, 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0106-6>

OCHOA-AMAYA, J. E. et al. Acute and chronic stress and the inflammatory response in hyperprolactinemic rats. **NeuroImmunoModulation**, v. 17, n. 6, p. 386–395, 2010. doi: <https://doi.org/10.1159/000292063>

OCHOA-AMAYA, J. E. et al. Short-term hyperprolactinemia decreases allergic

inflammatory response of the lungs. **Life Sciences**, v. 142, p. 66–75, 2015. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.016>

POOVATHINGAL, M. A.; BHAT, R.; RAMAMOORTHY. Domperidone induced galactorrhea: An unusual presentation of a common drug. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 45, n. 3, p. 307–308, 2013. doi:<https://doi.org/10.4103 / 0253-7613.111913>

QUEIROZ, G. C. D. et al. Effect of pentoxifylline on the regeneration of rat testicular germ cells after heat shock. **Animal Reproduction**, v. 55, n. 81, p. 45–54, 2013. <https://animal-reproduction.org/journal/animreprod/article/5b5a6050f7783717068b46bb>

RHEW, K.; HAN, N.; OH, J. M. Impact of safety warning on domperidone prescribing for geriatric patients in South Korea: Analysis of national insurance claim data. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 16, 2019. doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph16162985>

RIZZO, L. F. L. et al. Special article - review hyperprolactinemia associated with psychiatric disorders Prolactin physiology Hyperprolactinemia Hyperprolactinemia secondary to the treatment of psychiatric disorders. **Medicina**, p. 670–680, 2020. <https://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol80-20/n6/670.pdf>

ROSER, J. F. Regulation of testicular function in the stallion: An intricate network of endocrine, paracrine and autocrine systems. **Animal Reproduction Science**, v. 107, n. 3–4, p. 179–196, 2008. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.05.004>

SCANLON, V. .; SANDERS, T. **Essentials of anatomy and physiology**. 5^a Edição ed. [s.l: s.n.].

SCHULZ, R. W.; MIURA, T. Spermatogenesis and its endocrine regulation. **Fish Physiology and Biochemistry**, v. 26, n. 1, p. 43–56, 2002. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023303427191>

STARC, A. et al. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. **Acta Clin Croat**, v. 58, n. 3, p. 508–515, 2019. doi:<https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.15>

TENORIO, B. M. et al. Extremely low-frequency magnetic fields can impair spermatogenesis recovery after reversible testicular damage induced by heat. **Eletromagnetic biology and medicine**, v. 8378, n. 2, p. 139–146, 2014. doi:<https://doi.org/10.3109/15368378.2013.795156>

TSUTSUMI, R.; WEBSTER, N. J. G. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. **Endocrine Journal**, v. 56, n. 6, p. 729–737, 2009. doi:<https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-185>

VERHOEVEN, G. et al. The role of androgens in the control of spermatogenesis : lessons from transgenic models involving a Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor. **Anim. Reprod.**, v. 4, n. 1/2, p. 3–14, 2007. <https://www.animal-reproduction.org/journal/animreprod/article/5b5a6078f7783717068b479f>

VILAR, L. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 31, n. 5, p. 436–444, 2008. doi:<https://doi.org/10.1007/BF03346388>

VILAR, L. et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 62, n. 2, p. 236–263, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000032>

VILAR, L. et al. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. **Neuroendocrinology**, 2019. doi:<https://doi.org/10.1159/000499694>

VILAR, L.; VILAR, C. Very high prolactin levels associated to domperidone therapy. **Endocrine Abstracts**, v. 56, p. P885, 2018. doi:<https://doi.org/10.1530/endoabs.56.P885>