



ISSN: 2230-9926

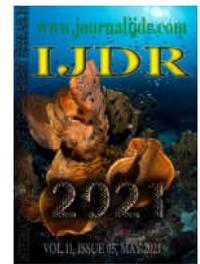
Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 05, pp. 47310-47312, May, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.21968.05.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## NEW INSIGHTS OF PROLACTIN IN HUMANS: THE ROLE OF NURSES

Rayane de A. Pereira<sup>1</sup>, Ruane A. de Freitas<sup>1</sup>, Aníbal M. de M. Neto<sup>2</sup>  
and Luis C. O. Gonçalves<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Graduação em Enfermagem – UNIRJ, Brasil; <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Básica e Aplicada – UFMT, Brasil; <sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – UFMT, Brasil

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 09<sup>th</sup> February, 2021

Received in revised form

06<sup>th</sup> March, 2021

Accepted 20<sup>th</sup> April, 2021

Published online 30<sup>th</sup> May, 2021

#### Key Words:

Cancer, Schizophrenia,  
Immunity, biomarkers.

\*Corresponding author: Luis C. O. Gonçalves

### ABSTRACT

Prolactin is synthesized by the anterior pituitary gland, by extrapituitary tissues, such as the mammary gland, prostate, skin and brain. It has been related to lactogenesis, however, it is known to induce a wide range of functions in different tissues, modulating neurogenesis, neurodevelopment, sleep, learning, memory and homeostasis of the immune system, and may be linked to different types of cancers. The objective was to identify the new insights of the prolactinemia as a biomarker or inducer of pathological processes. During lactation, prolactin promotes milk synthesis and oxytocin stimulates ejection, its increase may come from mechanisms such as nipple sucking stimulus, stress, sexual activity, protein intake, unregulated menstrual cycle and pregnancy, pharmacological or pathological origins. Prostate and breast cancers can be treated using methods to antagonize the PRL receptor and its signaling pathways, which include small molecule-based antagonists of proteins. Drugs to lower the plasma concentration of prolactin are strong candidates to be tested in reuse clinical trials to improve the cognitive skills of patients with mood disorder and schizophrenia. Keeping up to date on research, in addition to seeking to evaluate all the variables and biomarkers available for the case, can increase the chance of making an early diagnosis.

Copyright © 2021, Rayane de A. Pereira et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Rayane de A. Pereira, Ruane A. de Freitas, Aníbal M. de M. Neto and Luis C. O. Gonçalves, 2021. "New insights of prolactin in humans: the role of nurses", *International Journal of Development Research*, 11, (05), 47310-47312.

## INTRODUCTION

A observação de biomarcadores é uma busca antiga das ciências da saúde em todos os tempos da história, trazendo novas informações para prevenção, diagnóstico ou tratamento de diferentes doenças e níveis de complexidade (BACHINI *et al.* 2020). Vários biomarcadores, tradicionalmente utilizados para uma análise clássica, recebem novas abordagens clínicas, reconhecidas através de pesquisas modernas (NABITY, 2018; GONÇALVES *et al.* 2020). A prolactina (PRL) é um hormônio peptídico sintetizado e secretado pela hipófise anterior, por tecidos extrapituitários, como glândula mamária, próstata, pele e cérebro. Classicamente, tem sido relacionada à lactogênese, no entanto, é sabido que induz uma ampla gama de funções em diferentes tecidos (BRANDEBOURG *et al.* 2007; GRATAN, 2015; CABRERA-REYES *et al.* 2017), modulando a neurogênese, o neurodesenvolvimento, o sono, o aprendizado, a memória e a homeostase do sistema imunológico, podendo ter ligação com diferentes tipos de cânceres (GOFFIN, 2017; SABBE *et al.* 2016; CABRERA-REYES *et al.* 2017). Entre os muitos profissionais de saúde, um segmento aparece como sendo o link mais direto entre o paciente e a saúde pública. O Profissional enfermeiro atua não somente em atividades educativas, assistenciais, administrativas e de acolhimento, mas tem um importante papel no

cuidado, no seu sentido mais amplo da palavra, muitas vezes sendo aquele que consegue extrair mais informações em suas anamneses, em um simples bate papo, ou até mesmo com uma visão altamente técnica, identificando sinais, sintomas ou alterações em exames que passaram despercebidas por outros profissionais. O objetivo principal do presente estudo é, a partir de uma revisão narrativa da literatura, identificar as novas leituras da dosagem de prolactina como biomarcador ou indutor de processos patológicos, além de indicar o papel da enfermagem na observação prévia destas alterações, visando a manutenção da saúde de pacientes desde a atenção básica à especializada, em diferentes graus de complexidade.

**A fisiologia da prolactina e sua função na lactação:** A prolactina é um hormônio polipeptídico de 23 kDa, sintetizado pelo lobo anterior da hipófise (BACHELOT & BINART, 2007; BORBA *et al.* 2018). Durante a lactação, a prolactina promove a síntese do leite e a ocitocina estimula a ejeção do leite (AUGUSTINE *et al.* 2017). Durante o primeiro trimestre de gravidez, o sistema ductal se expande e se ramifica em resposta ao aumento do estrogênio, que também estimula a glândula pituitária a produzir prolactina, que por volta da vigésima semana de gestação, estimulam as glândulas mamárias a produzir leite. A involução pós-lactacional ocorre na cessação da produção de leite causada por um declínio da prolactina (ALEX *et al.* 2020). De acordo com Brandebourget *al.* (2007), sua expressão

inibida pela dopamina e estimulada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), ocitocina (OT) e pelo polipeptídeo vasoativo intestinal, sendo a sua descrição em humanos ocorrida na década de 1970. O aumento da secreção de PRL pode advir de diversos mecanismos como o estímulo de sucção dos mamilos, o estresse, a atividade sexual, a ingestão de alimentos de origem proteica, o ciclo menstrual desregulado e a gravidez, origens farmacológicas ou patológicas (SILVA & ANDRADE, 2005). A dopamina e o GABA (ácido gama-aminobutírico) são fatores de inibição da secreção de PRL, enquanto o TRH (hormônio liberador de tireotrofina) estimula a sua síntese (FREEMAN *et al.* 2000; NAHAS *et al.* 2006). Apesar da visão clássica da PRL na manutenção da lactação, já que está envolvida na formação do colostro (ROSSI *et al.* 2009; BACHELOT & BINART, 2007), este hormônio é altamente versátil, exercendo ações relacionadas com a reprodução, crescimento e desenvolvimento, osmorregulação, metabolismo, regulação imunitária, função cerebral, comportamento e tumor gênese (NOUHI *et al.* 2006; GRATTAN & KOKAY, 2008). Ela também regula a função reprodutiva, o equilíbrio eletrolítico, sistema imune resultante ao fator de crescimento de linfócitos, metabolismo glicídico e lipídico que influencia múltiplos processos na homeostasia energética (GUELHO *et al.* 2016).

**Prolactina, imunidade e homeostase:** A isoforma principal da prolactina de 23 kDa, atua por meio de seu receptor de membrana, o receptor de prolactina (PRL-R), que é um membro da superfamília de citocinas hematopoiéticas e cujo mecanismo de ativação foi decifrado (BERNARD *et al.* 2015). A relação entre a prolactina e o sistema imunológico tem sido demonstrada nas últimas duas décadas, abrindo novas janelas no campo da imunoenocrinologia, apontando seu papel importante na resposta imune inata e adaptativa (REBER, 1993; JARA *et al.* 2011). A prolactina tem função bioativa atuando como hormônio e citocina. Influencia a modulação do sistema imunológico, inibindo principalmente a seleção negativa de linfócitos B autorreativos (BORBA *et al.* 2019). A grande assimetria das doenças autoimunes entre os sexos representa uma das observações mais enigmáticas dentro do mosaico da autoimunidade. Acredita-se que os hormônios sexuais desempenham um papel crucial nesse dimorfismo (BORBA *et al.* 2018). A maioria das doenças autoimunes humanas incidem sobre o sexo feminino, com diversas evidências da inter-relação entre a PRL e o sistema imunológico através de citocinas como a interleucina (IL) 1 e 2 (JARA *et al.* 2008), principalmente no caso de lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide, condições nas quais os pacientes podem apresentar elevação desse hormônio (FREEMAN *et al.* 2000; GLEZER & BRONSTEIN, 2014; IGNACAK *et al.* 2012; YU-LEE, 2001). Tanto a hipoprolactinemia como a hiperprolactinemia implicam danos imunológicos, podendo ocorrer imunossupressão ou desenvolvimento de autoimunidade (CHUANG & MOLITCH, 2007; PEREIRA *et al.* 2019). Porém, muitos mecanismos ainda permanecem obscuros, trazendo a necessidade de dados robustos sobre o conhecimento da relação entre este hormônio e o sistema imunológico, podendo ser um dos caminhos para estudos futuros.

**Prolactina e cancer:** Para Ben-Jonathan (2008), esse hormônio parece desempenhar algum papel na regulação da gênese tumoral, em especial o câncer de mama e de próstata. Já os prolactinomas constituem, aproximadamente, 40% de todos os tumores hipofisários e, em 95% dos casos, são microadenomas, com uma prevalência variando de 6 a 50 por 100.000 habitantes adultos (VILAR *et al.* 2014), constituem menos de 3% dos tumores encontrados em crianças (SCHLECHLE, 2003). Segundo Castro (2006), a partir da caracterização do tumor, o tratamento visa reverter as manifestações clínicas dependentes da hiperprolactinemia (alterações menstruais, esterilidade, redução da libido, galactorréia, osteoporose), e os quadros neurológicos e visuais provocados pela ação da massa tumoral. A prolactina, um hormônio envolvido no desenvolvimento normal da mama e na lactação, foi considerada importante na etiologia do câncer de mama, pois pode promover a proliferação e sobrevivência celular, aumentar a motilidade celular e apoiar a vascularização do tumor (TWO ROGER & HANKINSON, 2006). Porém, a muito tempo a relação entre a prolactina e o desenvolvimento de cânceres, deixou de ser um problema apenas de

mulheres. O papel fisiológico da PRL na próstata não é claramente compreendido, mas um grande corpo de evidências sugere um papel importante para PRL na tumorigênese da próstata (SACKMANN-SALA & GOFFIN, 2015). Os cânceres de próstata e de mama, que afetam milhões de homens e mulheres respectivamente, podem ser tratados a partir de vários métodos para antagonizar o receptor PRL (PRLR) e as suas vias de sinalização, os quais incluem antagonistas de moléculas pequenas e à base de proteínas (JACOBSON *et al.* 2011). Como a prolactina promove o desenvolvimento e a progressão da malignidade independente de andrógenos, o tratamento para câncer de próstata avançado deve suprimir a concentração plasmática de prolactina (COSTELLO, 2019). No caso do adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), que está associado a fibrose, descobertas recentes destacaram a prolactina como um fator chave no cruzamento entre o estroma e o epitélio neoplásico, funcionando para promover a fibrose e a progressão do PDAC (TANDON *et al.* 2019).

**Prolactina e o cérebro:** Segundo Sam & Frohman (2008), a dopamina é um neurotransmissor catecolaminérgico dominante no sistema nervoso central humano e que participa do controle da cognição, emoção, locomoção, fome, saciedade, função cardiovascular e renal, a motilidade gastrointestinal, bem como o sistema endócrino, incluindo a secreção hipofisária. Entre os diversos sistemas reguladores dopaminérgicos cerebrais, aquele que desempenha um papel mais determinante na regulação hipotalâmica da liberação da prolactina inclui os neurônios tubero-infundibulares (TIDA), localizados no núcleo arqueado dorso-medial do hipotálamo médio-basal (GRATTAN, 2015). O envelhecimento afeta as ações centrais dos hormônios. A prolactina, que está presente na circulação em homens e mulheres, com ampla expressão do seu receptor em todo o prosencéfalo, quando apresenta deficiência em seu transporte para o cérebro induz déficits em respostas funcionais específicas à prolactina causada pelo envelhecimento (BARAD *et al.* 2020). A prevalência de hiperprolactinemia entre pacientes psiquiátricos recebendo medicamentos antipsicóticos foi estimada entre 30% e 70%, sendo esses efeitos não limitados aos efeitos adversos dos antipsicóticos. A associação entre o aumento da prolactina e episódios recorrentes de esquizofrenia precisa ser estudada a fundo, podendo ser uma perspectiva futura para a ciência (HERCEG *et al.* 2020). As drogas para baixar a concentração plasmática de prolactina (por exemplo, cabergolina, aripiprazol) são fortes candidatas a serem testadas em ensaios clínicos de reaproveitamento com o objetivo de melhorar as habilidades cognitivas de pacientes com transtorno de humor importante e esquizofrenia (TOST *et al.* 2020).

**O papel da Enfermagem na detecção de problemas associados a prolactinemia:** A presente revisão narrativa da literatura tem a tônica as novas percepções sobre a dosagem da prolactinemia e sua associação com diferentes tipos de cânceres, em mulheres e homens, além da sua ligação com o envelhecimento, transtornos de humor, esquizofrenia e déficits cognitivos. Os profissionais de Enfermagem, e os de saúde em geral, devem fugir das avaliações tradicionais, onde a hiperprolactinemia era sempre associada a lactação e ampliar os seus horizontes. Na anamnese e em avaliações diagnósticas, estes profissionais podem correlacionar esse biomarcador com transtornos psiquiátricos detectados, com relatos de alterações físicas em mamas e próstata, associando estes achados com outros dados laboratoriais, sugerindo à equipe multidisciplinar em saúde, uma busca por prováveis caminhos diagnósticos, com base nas novas perspectivas apontadas pela literatura científica para este analito.

## CONCLUSÕES

A dosagem da prolactina representa muito mais que o controle da lactação, mas sua alteração plasmática pode indicar problemas psiquiátricos, induzir déficit de atenção, aumentar a tumorigênese em diferentes tipos de cânceres como o de mama, próstata e tumores pancreáticos, além de ter relação com o processo de envelhecimento. Quando um profissional de saúde tenta com um único dado laboratorial efetuar um diagnóstico, sem correlacionar a clínica, histórico familiar, outros exames de imagem e biomarcadores em

diferentes fluidos como sangue e urina, características ambientais, sazonais e sociais a chance de erro ou dúvida se exacerba. Desta forma, manter-se atualizado sobre as publicações científicas na área de saúde pública, além de buscar avaliar todas as variáveis e biomarcadores disponíveis para o caso, pode aumentar a chance de efetuar um diagnóstico precoce, aumentando a sobrevida de pacientes e diminuindo os gastos públicos com tratamentos e exames sem necessidade.

## REFERÊNCIAS

- ALEX, A.; BHANDARY, E.; McGUIRRE, K. P. (2020) Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *AdvExp Med Biol.* 1252:3-7
- AUGUSTINE, R. A.; LADYMAN, S. R.; BOUWER, G. T.; ALYOUSIF, Y.; SAPSFORD, T. J.; SCOTT, V.; KOKAY, I. C.; GRATTAN, D. R.; BROWN. C. H. (2017) Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. *J Physiol.* 595(11):3591-3605
- BACHELOT, A.; BINART, N. (2007) Reproductive role of prolactin. *Reproduction.* 133:361-369
- BACHINI, *et al.*(2020) Hepsidin expression and action are modulated by the inflammatory response, which causes iron deficiency anemia and interferes with energy synthesis. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 9(5):66-84
- BARAD, Z.; AUNG, Z. K.; GRATTAN, D. R.; LADYMAN, S. R.; BROWN, R. S. E. (2020) Impaired prolactin transport into the brain and functional responses to prolactin in aged male mice. *J Neuroendocrinol.* 32(8):e12889
- BEN-JONATHAN, N.; MERSHON, J.L.; ALLEN, D. L.; STEINMETZ, R. W. (2008) Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects. *Endocrine Reviews.* 17(6):639-660
- BERNARD, V.; YOUNG, J.; CHANSON, P.; BINART, N. (2015) New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol.* 11(5):265-275
- BORBA, V. V.; ZANDMAN-GODDARD, G.; SHOENFELD, Y. (2018) Prolactin and autoimmunity. *Frontiers in Immunology.* 9(73):1-8
- BORBA, V. V.; ZANDMAN-GODDARD, G.; SHOENFELD, Y. (2019) Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 33(6):101324
- BRANDEBOURG, T.; HUGO, E.; BEN-JONATHAN, N. (2019) Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 9:464-476
- CABRERA-REYES, *et al.*(2017) Prolactin function and putative expression. In *thebrain.* *Endocrine.* 57(2):199-213
- CASTRO, D. G.; SALVAJOLI, J. V.; CANTERAS, M. M.; CECILIO, S. A. J. (2006) Radiocirurgia nos adenomas hipofisários. *Arq Bras EndocrinolMetab.* 50(6):996-1004
- CHUANG, E.; MOLITCH, M. E. (2007) Prolactin and autoimmune diseases in humans. *Acta Biomed.* 8(1):255-61
- COSTELLO, L. C. (2019) The Suppression of Prolactin is required for the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncogen (Westerville).* 2(3):13
- FREEMAN, M. E.; KANYICKSKA, B.; LERANT, A.; NAGY, G. (2000) Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews.* 80(4):1523-1631
- GLEZER, A.; BRONSTEIN, M. D. (2014) Prolactinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 58(2):118-123
- GOFFIN, V. (2017) Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: new insights into an old challenge. *Pharmacology & Therapeutics.* 179:111-126
- GONÇALVES, *et al.*(2012) A sportomics strategy to analyze the ability of arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. *JournalofThe International Society of Sports Nutrition.* 9(30):1-9
- GONÇALVES, *et al.*(2020) A microalbuminúria como padrão ouro na detecção precoce de lesão renal. *RevistaPanorâmica.* 31:142-150
- GONÇALVES, *et al.*(2020) Rhabdomyolysis a narrative review of the main causal factors and physiological outcomes. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 9(3):225-235
- GONÇALVES, L. C. O.; NETO, A. M. M. (2020) The use of existing therapeutic agents to combat covid-19. *South American Journal of Basic Education, Technical and Technological.* 7(2):1-11
- GRATTAN, D. R. (2015) 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *The Journal of Endocrinology.* 226(2):101-122
- GUELHO, D. *et al.*(2016) Prolactina e metabolismo—uma perspectiva diferente de uma hormona multifuncional. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 11(2):268-276
- HERCEG, M.; PULJIC, K.; SAKOMAN, A. J. *et al.*(2020) Correlation between Prolactin and Symptom Profile in Acute Admitted Women with Recurrent Schizophrenia. *PsychiatrDanub.* 32(3-4):367-372
- IGNACAK, A.; KASZTELNIK, M.; SLIWA, T. *et al.*(2012) Prolactin – not only lactotrophin. *J PhysiolPharmacol.* 63(5):435-443
- JACOBSON, E. M.; HUGO, E. R.; BORCHERDING, D. C.; BEN-JONATHAN, N. (2011) Prolactin in breast and prostate cancer: molecular and genetic perspectives. *Discov Med.* 11(59):315-324
- JARA, L. J.; BENITEZ, G.; MEDINA, G. (2008) Prolactina, células dendríticas e lúpus eritematoso sistêmico. *AutoimmunRev.* 7(3):251-255
- JARA, L. J.; MEDINA, G.; SAAVEDRA, M. A.; VERA-LASTRA, O.; NAVARRO, C. (2011) Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 40(1):50-59
- NABITY, M. B. (2018) Traditional renal biomarkers and new approaches to diagnostics. *Toxicologic Pathology.* 46(8):999-1004
- NAHAS, E. A. *et al.*(2006) Estados hiperprolactinêmicos: inter-relações com o psiquismo. *ArchivesofClinicalPsychiatry (São Paulo).* 33(2):68-73
- PEREIRA, *et al.*(2019) Sistema nervoso e endócrino: uma integração que mantém a vida. *RevistaInterSaúde.* 1(1):22-36
- REBER, P. M. (1993) Prolactin and immunomodulation. *Am J Med.* 95(6):637-644
- ROSSI, *et al.*(2010) Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia on the prolactin receptor of murine endometrium. *Fertility and sterility.* 93(5):643-1649
- SABBE, T.; DETRAUX, M.; HERT, M. (2016) Prolactin, antipsychotics and breast cancer: is there a connection? *TijdschriftVoorPsychiatrie.* 58(9):641-649
- SACKMANN-SALA, L.; GOFFIN, V. (2015) Prolactin-induced prostate tumorigenesis. *AdvExp Med Biol.* 846:221-242
- SAM, S.; FROHMAN, L. A. (2008) Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *EndocrinolMetabClin North Am.* 37(1):1-22
- SCHLECHTE, J. A. (2003) Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 349(21):2035-2041
- TANDON, M.; COUDRIET, G. M.; CRISCIMMANA, A. *et al.* (2019) Prolactin Promotes Fibrosis and Pancreatic Cancer Progression. *Cancer Res.* 79(20):5316-5327
- TOST, M.; MONREAL, J. A.; ARMARIO, A. *et al.*(2019) Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clin Drug Invest.* 40(1):1-14
- TWOROGER, S. S.; HANKINSON, S. E. (2006) Prolactin and breast cancer risk. *CancerLett.* 243(2):160-169
- VERLI, M. V. A. *et al.*(2020) O complexo proteico mTOR, a hipertrofia muscular e a terapia do câncer: uma revisão da literatura. *International Journal of Development Research.* 10(5):35833-35837
- VILAR, L.; FLESERIU, M.; BRONSTEIN, M. D. (2014) Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras EndocrinolMetabol.* 58(1):9-22
- YU-LEE L. (2001) Estimulação do fator-1 regulador do interferon pela prolactina. *Lupus.* 10(10):691-699