



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 1160, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperprolactinemia.

O Secretário de Atenção À Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a hiperprolactinemia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hiperprolactinemia.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da hiperprolactinemia, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da hiperprolactinemia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 208/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº77, de 26 de abril de 2010, seção 1, pág. 56.

ALBERTO BELTRAME



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HIPERPROLACTINEMIA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane.

Na base de dados MEDLINE/PubMed foi utilizada a estratégia "Hyperprolactinemia"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] sem limite de data, restrita para estudos em humanos e estudos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico randomizado e meta-análise. Essa busca resultou em 64 artigos, tendo sido revisados e selecionados aqueles sobre o tratamento da hiperprolactinemia, com grupo controle e desfechos clínicos relevantes.

Na base de dados Embase, foi repetida a mesma busca, mas não foram identificados estudo relevantes que não houvessem sido encontrados na busca da base MEDLINE/PubMed.

Na Biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema. Também foram consultados livros-texto de endocrinologia, artigos conhecidos pelo autor e o site Uptodate, versão 17.3, em <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

Em 09/12/2014, foi realizada atualização da busca na literatura.

Na base MEDLINE/PubMed, foram realizadas duas buscas. A primeira busca utilizou a estratégia ("Hyperprolactinemia"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh] com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca, foram localizados 17 estudos e dois desses foram incluídos neste Protocolo. A segunda busca foi realizada com os termos ("Hyperprolactinemia"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca, foram localizados 16 estudos e nenhum foi incluído neste Protocolo (dois foram excluídos por já terem sido localizados na busca anterior).

Na base Embase, também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia 'hyperprolactinemia'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Nessa busca, foram identificados 124 estudos e nenhum foi incluído no Protocolo (um foi excluído porque já havia sido localizado em buscas anteriores). A segunda busca utilizou a estratégia 'hyperprolactinemia'/exp AND 'diagnosis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Essa busca identificou 35 estudos e nenhum foi incluído na revisão do Protocolo.

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo “hyperprolactinemia” no título, resumo ou palavras-chave, não havendo recuperação de nenhuma revisão completa.

Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 22.10. Também foram incluídos outro artigo de conhecimento dos autores e uma edição de guidelines, considerados relevantes para atualização deste protocolo.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil e com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação.

Ao todo, incluem-se 47 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A prolactina é um hormônio produzido pelas células lactotróficas da hipófise anterior e tem como principal função a indução e a manutenção da lactação. É regulada pelo hipotálamo, que exerce influência inibitória por meio da liberação da dopamina, cuja ação se faz predominantemente nos receptores D2 dos lactotrofos.

A hiperprolactinemia, uma alteração frequente na prática médica, é responsável por amenorreia secundária em 20% a 25% dos casos(1). As causas dessa anormalidade podem ser classificadas em fisiológicas, farmacológicas e patológicas.

As causas fisiológicas mais importantes são gravidez e amamentação. A hiperprolactinemia pode ser causada por neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, sulpirida), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina), inibidores da monoaminoxidase, alguns anti-hipertensivos (verapamil, reserpina, metildopa), medicamentos de ação gastrointestinal (domperidona, metoclopramida) e, mais raramente, por inibidores seletivos da recaptção da serotonina e contraceptivos orais, entre outros(2,3). Entre as causas patológicas, prolactinomas e adenomas da hipófise que expressam e secretam prolactina em diversos graus são as mais importantes. Geralmente, classificam-se de acordo com o tamanho: microadenomas (com menos de 10 mm de diâmetro) ou macroadenomas (com 10 mm ou mais). Em mulheres, mais de 90% dos prolactinomas são tumores intrasselares pequenos, que raramente aumentam de tamanho; porém, em homens e crianças, são macroadenomas em sua grande maioria(3).

A hiperprolactinemia é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário(4) e em 30% dos casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP)(5). Pode também ser uma manifestação ocasional da Doença de Addison e um achado comum em pacientes com cirrose hepática ou insuficiência renal.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

A denominação hiperprolactinemia idiopática tem sido reservada para os pacientes sem uma causa óbvia para o distúrbio hormonal. Na maioria das vezes, trata-se, provavelmente, de microadenomas hipofisários muito pequenos que não foram visualizados por ressonância magnética (RM)(6). Em pacientes assintomáticos, deve-se antes investigar macroprolactinemia.

As manifestações clínicas podem decorrer da ação direta da prolactina no tecido mamário, do hipogonadismo ou do efeito de massa nos casos de hiperprolactinemia tumorais(7). Na primeira, tem-se galactorreia, sinal clínico característico da hiperprolactinemia, exceto em casos de hipoestrogenismo associado. A hiperprolactinemia interrompe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina, inibe a liberação dos hormônios luteinizante e folículoestimulante e reduz diretamente a esteroidogênese gonadal. De maneira geral, essas alterações provocam amenorreia nas mulheres e, nos homens, impotência, disfunção erétil, infertilidade e diminuição da libido; em longo prazo, podem ocasionar diminuição da densidade mineral óssea em ambos os sexos. Na situação de efeito de massa, a compressão de outras células hipofisárias ou do tronco hipotalâmico-hipofisário por prolactinomas, principalmente em caso de tumores grandes, pode causar hipopituitarismo. Manifestações neurológicas e oftalmológicas são também comuns, representadas principalmente por cefaleia e alterações nos campos visuais.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID 10)

- E22.1 Hiperprolactinemia

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A hiperprolactinemia deve ser investigada em mulheres frente à ocorrência de distúrbios menstruais, particularmente oligomenorreia e amenorreia, galactorreia ou infertilidade e, em homens, em razão de sintomas de hipogonadismo, diminuição da libido, disfunção erétil e infertilidade. Essa hipótese diagnóstica deve também ser considerada em qualquer paciente com sinais e sintomas decorrentes de efeito de massa na região selar, como anormalidades de campos visuais e hipopituitarismo associado.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante a avaliação de um paciente com sintomas ou sinais clínicos ou exames laboratoriais de hiperprolactinemia, é fundamental que causas fisiológicas e medicamentosas sejam afastadas por meio de cuidadosa história clínica, adequado exame físico e, quando necessário, teste de gravidez. A hiperprolactinemia laboratorial em pacientes assintomáticos deve levar à investigação de macroprolactinemia. Por outro lado, não é necessária a pesquisa rotineira da macroprolactina em pacientes com quadro clínico, laboratorial e radiológico compatível com hiperprolactinemia de causa tumoral(8). Além disso, deve-se dosar o hormônio estimulador da tireoide (TSH) e proceder a exames bioquímicos de função renal e hepática, para que sejam afastados, respectivamente, hipotireoidismo primário, insuficiência renal e insuficiência hepática(3,6). Em pacientes com macroadenomas hipofisários associados com hiperprolactinemia, o diagnóstico diferencial se impõe entre macroprolactinoma e pseudoprolactinomas (lesões selares ou perisselares que provocam aumento da prolactina sérica por compressão da haste hipofisária, e não por produção aumentada de prolactina).

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Por muitos anos, a prolactina foi mensurada por radioimunoensaio, mas esse método tem sido substituído pelos ensaios de quimioluminescência e imunorradiométricos. Para os exames mais comumente utilizados, os níveis séricos normais de prolactina geralmente são inferiores a 20 ng/mL em homens e a 25 ng/mL em mulheres(3,6). Outros exames podem padronizar valores diferentes como normais, razão pela qual o resultado deve ser interpretado de acordo com o método de dosagem utilizado.

Geralmente, os níveis da hiperprolactinemia têm relação com sua etiologia: níveis até 100 ng/mL estão mais associados a medicamentos psicoativos, estrógenos, causa idiopática e microprolactinomas; níveis acima de 200 ng/L estão associados aos prolactinomas, sendo que os macroprolactinomas, na maioria das vezes, apresentam valores acima de 250 ng/mL(3).

Para a determinação inicial de hiperprolactinemia, o ideal é que a coleta de sangue seja realizada pelo menos 1 hora após a alimentação e o despertar, e devendo-se também evitar o estresse excessivo da punção venosa(3,6). Na maioria das vezes, uma única medida sérica da prolactina é adequada para fazer o diagnóstico de hiperprolactinemia em associação com dados clínicos e radiográficos. Porém, um resultado pouco elevado (20-60 ng/mL) deve ser confirmado, especialmente quando não há correlação clínica com a hiperprolactinemia laboratorial.

4.4 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Uma vez confirmada a hiperprolactinemia e afastadas as causas secundárias anteriormente citadas, o paciente deve então ser submetido à RM de hipófise para a



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

pesquisa do prolactinoma. A tomografia computadorizada (TC) é menos efetiva do que a RM para a identificação de tumores, principalmente dos microprolactinomas, mas pode ser útil na impossibilidade ou contra-indicação da realização de RM, particularmente na suspeita de macroprolactinoma(3). Por outro lado, a RM de hipófise normal não exclui a presença de um microprolactinoma, pois muitas dessas lesões, por suas reduzidas dimensões, são imperceptíveis ao exame.

Existem duas armadilhas na investigação da hiperprolactinemia: a presença da macroprolactina e o chamado "efeito gancho"(9). A primeira resulta de uma ligação anômala da prolactina a imunoglobulinas circulantes, formando um complexo de alto peso molecular. Tal ligação reduz a atividade biológica da prolactina, significando que os indivíduos com macroprolactinemia têm elevadas concentrações da prolactina no soro, mas geralmente são assintomáticos(10). Por isso, o diagnóstico deve ser considerado principalmente nos indivíduos com queixas não relacionadas à hiperprolactinemia detectada por acaso em exame laboratorial. A pesquisa da macroprolactinemia é realizada pelo teste de precipitação, que se baseia na insolubilidade das imunoglobulinas após exposição a concentrações definidas de polietilenoglicol (PEG). Após o procedimento, recuperações menores que 30% da prolactina estabelecem o diagnóstico de macroprolactinemia, enquanto recuperações maiores que 65% o afastam. Valores intermediários de recuperação (entre 30% e 65%) não permitem um diagnóstico preciso e, nesses casos, é necessário solicitar cromatografia líquida em coluna de filtração por gel para a definição do problema(11,12). O "efeito gancho" caracteriza-se pela leitura de valores falsamente baixos de prolactina em casos de macroprolactinomas que secretam grandes quantidades de hormônio. Deve ser suspeitado em indivíduos com macroadenomas hipofisários e valores não muito elevados de prolactina (até 200 ng/mL). Para excluí-lo, deve-se solicitar dosagem da prolactina diluída(9). O diagnóstico diferencial se faz com os chamados "pseudoprolactinomas" – lesões selares e perisselares que provocam hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária, e não por produção excessiva de prolactina pela lesão. Nestes últimos, a prolactina diluída não mostrará valores elevados, enquanto que, nos macroprolactinomas com "efeito gancho", a diluição da amostra indicará valores extremamente altos de prolactina sérica.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem dois critérios abaixo, sendo o primeiro critério obrigatório:

- níveis de prolactina maior que o limite superior da normalidade de acordo com o método de dosagem utilizado; e
- TC ou RM de hipófise demonstrando macroprolactinoma;
- RM de hipófise demonstrando microprolactinoma associado à clínica de hiperprolactinemia ou hipogonadismo; ou



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- RM de hipófise normal, mas associado à clínica de hiperprolactinemia ou hipogonadismo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem qualquer um dos seguintes critérios:

- hipotireoidismo primário como causa da hiperprolactinemia;
- hiperprolactinemia secundária a medicamento;
- gravidez como causa da hiperprolactinemia;
- insuficiência renal e hepática;
- hipersensibilidade aos medicamentos preconizados;
- hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária (pseudoprolactinomas).

7 CASOS ESPECIAIS

Para os pacientes com hiperprolactinemia induzida por medicamento, o tratamento primário consiste em suspendê-lo ou substituí-lo por outro fármaco alternativo. Quando se tratar de neurolépticos, deve-se discutir com o psiquiatra a possibilidade da troca por um antipsicótico que não cause essa alteração hormonal, ou o faça com menor intensidade(2). O mesmo se aplica para pacientes em uso de antidepressivos. O tratamento com agonista dopaminérgico não é, a princípio, recomendado, e seu uso deve se limitar a casos bem específicos, quando não há alternativas terapêuticas, sempre de comum acordo e acompanhamento com o psiquiatra. Para pacientes sintomáticos, em que o medicamento não pode ser suspenso, uma alternativa a ser considerada é a reposição de estrógeno/testosterona ou, ainda, o uso do bifosfonato se houver osteoporose, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose(2,3).

8 TRATAMENTO

O objetivo primário do tratamento de pacientes com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática é restaurar a função gonadal e sexual por meio da normalização da prolactina. Mas, no caso dos macroprolactinomas, além do controle hormonal, a redução e o controle tumoral são fundamentais. Sendo assim, todos os pacientes com macroadenoma necessitarão de tratamento. Nos demais casos, terão indicação apenas os indivíduos com sintomatologia decorrente da hiperprolactinemia, tais como infertilidade, galactorreia relevante, alterações no desenvolvimento puberal ou hipogonadismo de longa data. Ocasionalmente, mulheres com hiperprolactinemia



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

leve, ciclos menstruais regulares e desejo de engravidar necessitarão também do tratamento(3).

A não introdução do agonista dopaminérgico pode ser uma opção para os pacientes assintomáticos com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, ou ainda para mulheres com menstruação regular, com galactorreia leve e prole constituída, bem como para mulheres após a menopausa e apenas com galactorreia leve. No entanto, tais pacientes devem ser acompanhados com mensurações frequentes de prolactina, a fim de se detectar precocemente o aumento de algum tumor pré-existente(3). Inexiste uma periodicidade estabelecida para realização das mensurações, sendo que a necessidade acaba sendo individualizada para cada caso. Na prática, são realizadas aferições a cada 6 meses nos primeiros 2 anos de seguimento e, depois, aferições anuais.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

CIRURGIA E RADIOTERAPIA

Embora, em alguns centros com neurocirurgiões experientes, a taxa de cura cirúrgica dos microprolactinomas e macroadenomas pequenos situe-se em torno de 75%, o agonista dopaminérgico é o tratamento de escolha. Nos macroprolactinomas maiores e mais invasivos, o tratamento medicamentoso deve ser sempre a primeira opção, uma vez que a cirurgia não é isenta de complicações e as taxas de cura são muito baixas.

Até 10% dos pacientes com macroprolactinoma podem requerer cirurgia, caso não ocorra resposta aos agonistas dopaminérgicos ou, ainda, se o déficit visual não melhorar com o tratamento medicamentoso. Nesses casos, a retirada parcial da massa tumoral pode também proporcionar melhor resposta ao tratamento com agonista dopaminérgico. Outras possíveis indicações para o tratamento cirúrgico incluem macroprolactinomas císticos que causem sintomas neurológicos, apoplexia com déficit neurológico e intolerância aos agonistas dopaminérgicos(3).

A radioterapia externa raramente é indicada em caso de prolactinoma, principalmente por sua baixa eficácia e por seus efeitos adversos relevantes, como hipopituitarismo, danos ao nervo óptico, disfunção neurológica e risco aumentado de acidente vascular cerebral e neoplasias secundárias. Ela é reservada apenas as pacientes com tumores agressivos ou prolactinomas malignos, não responsivos aos agonistas dopaminérgicos e à cirurgia.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os agonistas dopaminérgicos constituem a primeira opção de tratamento. Esses fármacos normalizam os níveis de prolactina, restauram a função gonadal e reduzem significativamente o volume tumoral dos prolactinomas na maioria dos pacientes(3).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Todos os agonistas dopaminérgicos são eficazes, mas a cabergolina e a bromocriptina são os mais usados.

A bromocriptina tem sido utilizada há mais de 25 anos no tratamento da hiperprolactinemia, apresentando taxas de 48%-72% de normalização da prolactina(13-18) e taxas de aproximadamente 70% na redução dos macroprolactinomas(19-21). Devido à sua meia-vida curta, é administrada 2-3 vezes por dia, com doses que variam de 2,5-15 mg, na maioria das vezes não se ultrapassando 7,5 mg/dia, sendo que se inicia com 1,25 mg na primeira semana para minimizar os efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns que acometem de 20%-78% dos usuários são náusea, vômitos, cefaleia, tontura e hipotensão postural(14,16,18,22).

A cabergolina, um agonista específico do receptor D2 da dopamina, possui uma meia-vida longa e, em geral, é administrada semanalmente, na dose de 1-2 mg, mas, em algumas situações, doses acima de 3 mg/semana são necessárias (sendo que se inicia com 0,25 mg na primeira semana para minimizar os efeitos adversos). As taxas de normalização de prolactina e de redução tumoral são de 76,5% a 93% e de 67% a 92%, respectivamente(13,14,16,18,21-23), e os efeitos colaterais, embora similares, são muito menos frequentes que os observados com a bromocriptina. Por essa melhor tolerância, a cabergolina sempre foi considerada superior à bromocriptina no tratamento da hiperprolactinemia(24,25), sendo o medicamento de primeira escolha para a maioria dos pacientes. Uma revisão sistemática, que incluiu apenas estudos randomizados, comparou a cabergolina à bromocriptina no tratamento da hiperprolactinemia. A conclusão foi que a cabergolina é mais efetiva que a bromocriptina na normalização da prolactina, na regularização da amenorreia/oligomenorreia e na restauração da fertilidade(26). Em relação à redução tumoral, não existem estudos randomizados que tenham avaliado esse desfecho. Porém, alguns estudos não randomizados demonstraram redução de 50% do tumor em 2/3 dos pacientes em uso de bromocriptina contra 90% dos pacientes em uso de cabergolina (8).

Sendo assim, a cabergolina deve ser o tratamento inicial tanto para a causa idiopática como para a tumoral (microprolactinoma e macroprolactinoma), ficando a bromocriptina reservada para mulheres hiperprolactinêmicas com infertilidade e desejo de engravidar, pela maior segurança e experiência com o uso do medicamento em gestantes(26).

8.3. FÁRMACOS

- Bromocriptina: comprimidos de 2,5 mg.
- Cabergolina: comprimidos de 0,5 mg.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Devido aos efeitos adversos já mencionados desses fármacos(24,25,27), é recomendado uma introdução com doses baixas e aumento gradativo das mesmas:

- Bromocriptina: recomenda-se iniciar com 1,25 mg, por via oral, depois do jantar ou a hora de dormir durante uma semana; então aumentar para 1,25 mg duas vezes por dia (depois do café da manhã e depois do jantar ou a hora de dormir); e incrementos de dose de 2,5 mg podem ser realizados a cada 3 a 7 dias até chegar à dose desejada, que varia de 5 a 15 mg (na maioria das vezes não se ultrapassam 7,5 mg/dia).

- Cabergolina: recomenda-se iniciar com 0,25 mg, por via oral, duas vezes por semana ou 0,5 mg uma vez por semana; e incrementos de 0,25 mg a 1,0 mg duas vezes por semana podem ser realizados, com intervalo de incremento de no mínimo 4 semanas conforme necessidade. Em geral, a dose administrada semanalmente varia de 1-2 mg, mas em algumas situações doses acima de 3 mg/semana são necessárias, podendo chegar até no máximo de 4,5 mg/semana.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO

Uma vez suspenso o agonista dopaminérgico, a hiperprolactinemia pode recidivar, mas geralmente sem novo crescimento tumoral. Por isso, o tempo mínimo de tratamento com agonista dopaminérgico recomendado é de pelo menos dois anos, o que representa um intervalo aceitável para manter o medicamento uma vez tendo sido regularizado o quadro clínico do paciente(8).

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução ou normalização dos níveis séricos da prolactina;
- redução do tumor da hipófise (adenoma), com alívio dos sintomas associados, tais como distúrbios visuais e alterações nos nervos cranianos;
- regularização dos ciclos menstruais;
- melhora do desejo sexual;
- correção da infertilidade;
- reversão ou estabilização da perda de massa óssea.

9 MONITORIZAÇÃO

9.1 HIPERPROLACTINEMIA IDIOPÁTICA OU MICROPROLACTINOMA

O objetivo principal do tratamento de pacientes com hiperprolactinemia idiopática ou microprolactinoma é restaurar a função gonadal e a fertilidade. Em 90%-95% dos casos de microprolactinoma, não há progressão no tamanho do tumor, de maneira que a redução desses tumores não é uma meta do tratamento, embora isso possa ocorrer na maioria dos casos.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Uma vez normalizados seus níveis séricos, a prolactina pode ser mensurada anualmente. Caso os níveis não se normalizem, deve-se aumentar a dose do agonista dopaminérgico prescrito e, na ausência de resposta, substituí-la por outro agonista dopaminérgico. É importante ressaltar que o agonista dopaminérgico pode restaurar a função gonadal na vigência de níveis ainda altos de prolactina; nesses casos, a resposta clínica deve ser superior aos níveis de prolactina para seguimento e ajuste da dose do medicamento(3).

Ainda não há sinais preditivos para avaliar se a suspensão do agonista dopaminérgico nesses pacientes será segura. Contudo, alguns estudos têm indicado que a retirada dos fármacos pode ser segura em pacientes com longo tempo de normalização de prolactina e sem evidência de tumor por RM(28-30). Em uma recente meta-análise, foi avaliada a taxa de pacientes que permaneciam com níveis normais de prolactina após a retirada do tratamento. Essa análise, que incluiu 19 estudos e 743 pacientes, demonstrou que cerca de 21% dos pacientes permaneciam com os níveis de prolactina controlados após a retirada do tratamento. Essa taxa foi maior nos pacientes com hiperprolactinemia idiopática, nos pacientes que utilizaram cabergolina e naqueles em que a duração do tratamento foi de no mínimo 2 anos(31). Entretanto, esses pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para avaliação de recidiva da doença. Recomenda-se a dosagem da prolactina a cada 3 meses no primeiro ano de suspensão do agonista e, então, anualmente(8).

9.2 MACROPROLACTINOMA

No grupo de pacientes com macroprolactinoma o tratamento visa, além da normalização dos níveis de prolactina, à redução tumoral. Deve ser iniciado com baixas doses do agonista dopaminérgico e previsão de aumento gradativo. A redução tumoral pode ser vista em 1-2 semanas, mas, em alguns pacientes, a resposta pode ser mais tardia. Tem sido observado também que, junto com a redução tumoral, há melhora do déficit visual, recuperação do hipopituitarismo e restauração do ciclo ovulatório em 90% das mulheres na pré-menopausa(32). Recomenda-se, então, monitorar a prolactina e repetir a RM de hipófise 2-3 meses depois de introduzido o medicamento, e repeti-la periodicamente de acordo com a evolução do paciente. Tendo sido normalizados os níveis da prolactina por pelo menos 2 anos e o tumor reduzido em mais de 50% do tamanho inicial, a dose do agonista dopaminérgico pode ser diminuída gradativamente até a menor dose respectiva, pois, nesse estágio, baixas doses são capazes de manter estáveis os níveis de prolactina e o tamanho tumoral(3). Se o paciente apresentar níveis normais após 3 anos de uso do agonista dopaminérgico, associado a marcante redução tumoral, pode-se tentar a suspensão do fármaco. No entanto, pela possibilidade de recorrência da hiperprolactinemia e do crescimento da lesão, é mandatário o acompanhamento periódico desses pacientes. Recomenda-se a dosagem da prolactina a cada 3 meses no primeiro ano de suspensão do agonista e,



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

então, anualmente(8). A RM de hipófise deve ser repetida se os níveis de prolactina voltarem a ficar acima do limite superior da normalidade.

9.3 USO DOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA GESTAÇÃO

Há uma ampla experiência com mulheres que ficaram grávidas em vigência do uso de bromocriptina e que a mantiveram durante a gestação. A incidência de abortos, malformações congênitas e gravidez ectópica nesse grupo de pacientes não é maior que aquela da população geral(33,34).

Resultados similares também têm sido reportados nas pacientes que fizeram uso de cabergolina antes e durante a gestação(35-39). Estudos mais recentes têm confirmado que o emprego desse fármaco durante e após a gestação não aumentou a incidência de abortos e malformações congênitas, sugerindo que seu uso também é seguro durante esse período(40-42). Mas, como a segurança da bromocriptina já foi observada em mais de 6.000 mulheres que engravidaram e como com a cabergolina essa experiência é menor, tem-se preconizado o uso da primeira nas pacientes hiperprolactinêmicas que desejam engravidar.

A recomendação é que todas as grávidas, independentemente do agonista dopaminérgico, sejam expostas ao menor tempo de uso, principalmente no primeiro trimestre da gestação. Para as mulheres com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, há uma concordância geral de que qualquer dos fármacos seja suspenso quando confirmada a gravidez. Quanto aos macroprolactinomas, ainda não existe um consenso sobre a melhor maneira de acompanhá-los durante a gestação. Alguns recomendam manter o tratamento nos tumores com maior chance de crescimento; outros orientam suspender o medicamento e monitorar cuidadosamente a paciente. O preconizado para tais casos é que a conduta deve ser individualizada e com avaliação frequente no que se refere aos sinais e sintomas de expansão tumoral, tais como cefaleia ou defeito de campo visual.

9.4 CABERGOLINA E VALVOPATIA CARDÍACA

O uso de altas doses de cabergolina (acima de 3 mg/dia ou acima de 20 mg/semana), particularmente doses cumulativas superiores a 4.000 mg, foi associado com valvopatias cardíacas em pacientes com doença de Parkinson(43,44). As doses usadas nos pacientes com hiperprolactinemia são muito inferiores a essa, geralmente não ultrapassando 3,5 mg por semana. Uma pesquisa associou o uso prolongado de diversos agonistas dopaminérgicos para tratamento de prolactinoma com o aumento da prevalência de calcificação valvar aórtica e regurgitação tricúspide leve, mas sem doença clínica(45). Em outro estudo observacional, também envolvendo pacientes com prolactinoma, não se evidenciou associação da cabergolina com estreitamento ou regurgitação valvar(46). Mais recentemente, um terceiro estudo demonstrou não haver associação entre o uso desses medicamentos e valvopatias em uma coorte de 747 pacientes(47). De qualquer forma, recomenda-se que os pacientes sejam



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

observados quanto a manifestações de doenças cardíacas valvares, principalmente os pacientes com doses altas de cabergolina (acima de 3 mg/semana), podendo-se, nesses casos, realizar um ecocardiograma transtorácico antes de iniciar o tratamento e durante o seguimento, a critério médico.

10 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brue T, Delemer B, French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(1):58-64.
2. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-7.
3. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.
4. Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 1997;44(1):89-94.
5. Abram F, Linke F, Kalfon A, Tchovelidze C, Chelbi N, Arvis G. [Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia. Apropos of 13 cases]. *Prog Urol*. 1998;8(4):537-41.
6. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008;11(2):141-6.
7. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003;169(6):575-81.
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

9. Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(4):347-57.

10. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):1048-55.

11. Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem.* 1998;44(8 Pt 1):1758-9.

12. de Soárez PC, Souza SC, Vieira JG, Ferraz MB. The effect of identifying macroprolactinemia on health-care utilization and costs in patients with elevated serum prolactin levels. *Value Health.* 2009;12(6):930-4.

13. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med.* 2001;40(9):857-61.

14. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. [Hyperprolactinemic amenorrhea:treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study]. *Presse Med.* 1995;24(16):753-7.

15. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):450-5.

16. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(5):436-44.

17. Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, Mauvais-Jarvis P, Kuttann F. Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(2):162-8.

18. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(14):904-9.

19. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(4):698-705.

20. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G. Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(4):200-10.

21. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10(2):111-23.

22. Bolko P, Jaskuła M, Waśko R, Wołuń M, Sowiński J. The assessment of cabergoline efficacy and tolerability in patients with pituitary prolactinoma type. *Pol Arch Med Wewn.* 2003;109(5):489-95.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

23. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5256-61.

24. Al-Husaynei AJ, Mahmood IS, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Middle East Fertil Soc J.* 2008;13(1):13-6.

25. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(3):286-93.

26. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary.* 2011;14(3):259-65.

27. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 1994;331(14):942-4.

28. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2023-33.

29. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3578-82.

30. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. *Studies with high-definition computerised tomography. Lancet.* 1984;2(8396):187-92.

31. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):43-51.

32. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(1):77-84.

33. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):935-8.

34. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.

35. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1997;20(9):547-51.

36. Jones J, Bashir T, Olney J, Wheatley T. Cabergoline treatment for a large macroprolactinoma throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 1997;17(4):375-6.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

37. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary*. 2001;4(3):179-85.
38. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol*. 2002;16(6):791-3.
39. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):333-7.
40. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):66-71.
41. Banerjee A, Wynne K, Tan T, Hatfield EC, Martin NM, Williamson C, et al. High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):812-3.
42. Laloi-Michelin M, Ciraru-Vigneron N, Meas T. Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;99(1):61-2.
43. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356(1):29-38.
44. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):39-46.
45. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):363-7.
46. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):104-8.
47. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS, Steeds RP, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):90-6.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
BROMOCRIPTINA E CABERGOLINA

Eu, _____
(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos bromocriptina e cabergolina indicados para o tratamento da hiperprolactinemia.

Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas _____ pelo _____ médico
(nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) que, caso os meus sintomas sejam decorrentes da hiperprolactinemia, esses medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- Redução ou normalização dos níveis da prolactina;
- redução do tumor da hipófise (adenoma), com alívio dos sintomas associados, tais como: distúrbios visuais e alterações nos nervos cranianos;
- regularização dos ciclos menstruais;
- melhora do desejo sexual;
- correção da infertilidade;
- reversão ou estabilização da perda de massa óssea.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações e potenciais efeitos colaterais e riscos:

- Esses medicamentos foram classificados na gestação como fator de risco B, ou seja, estudos em animais não mostraram anormalidades nos seus descendentes. São necessários mais estudos sobre esses medicamentos em seres humanos, porém o risco de qualquer alteração para o bebê é muito improvável.

- A bromocriptina pode causar náusea, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite e congestão nasal, hipotensão ortostática, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço de pés, perda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, fibrose pleuro-pulmonar e peritoneal, pressão alta (raro).

- A cabergolina pode causar dores de cabeça, tonturas, náusea, fraqueza, cansaço, hipotensão ortostática, desmaios, sintomas gripais, mal-estar, inchaço nos olhos e pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência,



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

ansiedade, insônia, dificuldade de concentração, nervosismo, espinhas, coceiras, dor no peito, distúrbios na menstruação, prisão de ventre, dores abdominais, azia, dor de estômago, vômitos, boca seca, diarreia, gases, irritação na garganta, dor de dente, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão.

- Esses medicamentos interferem na lactação, portanto o uso dos mesmos durante a lactação deverá ser feito de acordo com avaliação do risco-benefício.

- A suspensão do tratamento deve ter autorização médica e poderá ocasionar recrescimento do tumor (adenoma), recidiva da hiperprolactinemia e dos sintomas iniciais.

- Esses medicamentos são contraindicados em caso de hipersensibilidade aos mesmos, e os riscos dos eventos adversos aumenta com a sua superdosagem.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, mas me comprometo a avisar o médico responsável caso isso venha a ocorrer, sendo que esse fato não implicará em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato. ()

Sim () Não

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() bromocriptina

() cabergolina

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

Observação: Este termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.