

# Hiperprolactinemia

Portaria SAS/MS nº 208, de 23 de abril de 2010. (Retificada em 26.05.10)



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados do 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 metanálise. Esta busca resultou em 64 artigos, tendo sido revisados e selecionados aqueles sobre tratamento da hiperprolactinemia, com grupo controle e desfechos clínicos relevantes.

Na base de dados Embase foi repetida a mesma busca acima, mas não foram identificados estudos relevantes que não houvessem sido encontrados na busca do Medline/Pubmed. Na biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema. Também foram consultados livros-textos de Endocrinologia, artigos conhecidos pelo autor e o site UpToDate, versão 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

## 2 INTRODUÇÃO

Prolactina é um hormônio produzido pelas células lactotróficas da hipófise anterior e tem como principal função a indução e 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.

Hiperprolactinemia, uma alteração frequente na prática médica, é responsável por amenorria secundária em 20%-25% dos casos<sup>1</sup>. As causas desta anormalidade podem ser classificadas em fisiológicas, farmacológicas e patológicas.

As causas fisiológicas mais importantes são gravidez e amamentação. 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, metoclopramina) e, mais raramente, por inibidores seletivos da recaptção da serotonina e contraceptivos orais, entre outros (Tabela 1)<sup>2,3</sup>. Dentre as causas patológicas, prolactinomas, adenomas da hipófise que expressam e secretam prolactina em diversos graus, são as mais importantes. Geralmente se classificam de acordo com o tamanho: microadenomas (com < 10 mm de diâmetro) ou macroadenomas (≥ 10 mm). Em mulheres, mais de 90% dos prolactinomas são tumores intrasselares, pequenos, que raramente aumentam de tamanho; porém, em homens e crianças, são macroadenomas<sup>3</sup>, em sua grande maioria.

Hiperprolactinemia é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário<sup>4</sup> e em 30% dos casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP)<sup>3,5</sup>. Pode também ser uma manifestação ocasional da doença de Addison e um achado comum em pacientes com cirrose hepática ou insuficiência renal.

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

As manifestações clínicas podem decorrer da ação direta da prolactina no tecido mamário, do

**Consultores:** Vania dos Santos Nunes, César Luiz Boguszewski, Célia Regina Nogueira, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

**Editores:** Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

hipogonadismo ou do efeito massa nas hiperprolactinemias tumorais<sup>7</sup>. 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 foliculoestimulante e reduz diretamente a esteroidogênese gonadal. De maneira geral, estas alterações provocam amenorreia nas mulheres e, nos homens, impotência e disfunção erétil, infertilidade e diminuição da libido; a longo prazo, podem ocasionar diminuição da densidade mineral óssea em ambos os sexos. Nos prolactinomas, principalmente em tumores grandes, a compressão de outras células hipofisárias ou do tronco hipotálamo-hipofisário pode causar hipopituitarismo. Manifestações neurológicas e oftalmológicas são também comuns, representadas principalmente por cefaleia e alterações nos campos visuais.

**Tabela 1 - Principais Medicamentos Capazes de Causar Hiperprolactinemia**

Neurolépticos Fenotiazinas Butirofenonas Tioxantenos
Neurolépticos atípicos Risperidona Molindona
Antidepressivos Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos Inibidores da monoaminoxidase Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
Opioides e cocaína
Anti-hipertensivos Verapamil Metildopa Reserpina
Medicamentos gastrointestinais Metoclopramina Domperidona
Antagonistas dos receptores H2 de histamina
Estrógenos

Adaptado de Molitch, 2005<sup>2</sup>

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

- E22.1 Hiperprolactinemia

### **4 DIAGNÓSTICO**

#### **4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

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. Esta hipótese diagnóstica deve também ser considerada para qualquer paciente com sinais e sintomas decorrentes de efeito massa na região selar, como anormalidades de campos visuais e hipopituitarismo associado.

#### **4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Durante a avaliação de um paciente com sintomas ou sinais clínicos e/ou com exames laboratoriais

de hiperprolactinemia, é fundamental que causas fisiológicas e medicamentosas sejam afastadas por meio de cuidadosa história clínica, adequado exame físico e teste de gravidez quando necessário. Hiperprolactinemia laboratorial em pacientes assintomáticos deve levar à investigação de macroprolactinemia. Além disto, deve-se dosar o TSH e proceder a exames bioquímicos de função renal e hepática, para que sejam afastados, respectivamente, hipotireoidismo primário, insuficiência renal e insuficiência hepática<sup>3,6</sup>. Em pacientes com macroadenomas hipofisários associados a 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 atualmente este método tem sido substituído pelos ensaios de quimioluminescência e imunorradiométrico. Para os ensaios 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<sup>3,6</sup>. Outros ensaios 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/ml estão associados aos prolactinomas, sendo que os macroprolactinomas na maioria das vezes apresentam valores acima de 250 ng/ml<sup>3</sup>.

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, devendo-se também evitar o estresse excessivo da venopunção<sup>3,6</sup>. 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, mas 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 a RM de hipófise para a pesquisa do prolactinoma. Tomografia computadorizada (TC) é menos efetiva do que RM para a identificação dos tumores, principalmente dos microprolactinomas, mas pode ser útil na impossibilidade ou contra-indicação da realização de RM, particularmente na suspeita de macroprolactinomas<sup>3</sup>. Por outro lado, RM de hipófise normal não exclui a presença de um microprolactinoma, pois muitas destas 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<sup>8</sup>. 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<sup>9</sup>. Por isto, 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 insolubilização das imunoglobulinas após exposição a concentrações definidas de polietilenoglicol (PEG). Após o procedimento, recuperações < 30% da prolactina estabelecem diagnóstico de macroprolactinemia, enquanto recuperações > 65% afastam o diagnóstico. Valores intermediários de recuperação (entre 30%-65%) não permitem um diagnóstico preciso e, nestes casos, é necessário solicitar cromatografia líquida em coluna de filtração por gel para a definição do problema<sup>10,11</sup>. O efeito gancho caracteriza-se pela leitura de valores falsamente baixos de prolactina em casos de macroprolactinomas que secretam grande quantidade de hormônio. Deve ser suspeitado em indivíduos com macroadenomas hipofisários e valores normais ou não muito elevados de prolactina (até 200 ng/ml). Para excluí-lo, deve-se solicitar dosagem da prolactina diluída<sup>8</sup>. 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 nos macroprolactinomas com efeito gancho na dosagem de prolactina a diluição da amostra indicará valores extremamente altos de prolactina sérica.

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem dois dos critérios abaixo, sendo o primeiro obrigatório:

- níveis elevados de prolactina (> 20 ng/ml em homens e > 30 ng/ml em mulheres);
- TC ou RM de hipófise demonstrando macroprolactinoma;
- RM de hipófise demonstrando microprolactinoma associado a clínica de hiperprolactinemia e/ou hipogonadismo;
- exame de RM de hipófise normal, mas associado a clínica de hiperprolactinemia e/ou hipogonadismo.

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

- hipotireoidismo primário como causa da hiperprolactinemia;
- hiperprolactinemia secundária a medicamento;
- gravidez como causa da hiperprolactinemia;
- macroprolactinemia positiva (taxa de recuperação < 30% ao teste PEG);
- insuficiências renal e hepática;
- hipersensibilidade aos medicamentos;
- hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária (pseudoprolactinomas).

## 7 CASOS ESPECIAIS

Para 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 esta alteração hormonal, ou o faça com menor intensidade<sup>2</sup>. 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 bifosfonado se houver osteoporose<sup>2,3</sup>.

## 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 indivíduos com sintomatologia decorrente da hiperprolactinemia, tais como infertilidade, galactorreia relevante, alterações no desenvolvimento puberal ou hipogonadismo de longa data. Ocasionalmente, mulheres com hiperprolactinemia leve, ciclos menstruais regulares e desejo de engravidar necessitarão também do tratamento<sup>3</sup>.

A não introdução do agonista dopaminérgico pode ser uma opção para pacientes com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática assintomáticos, 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 preexistente<sup>3</sup>.

### 8.1 OPÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os agonistas dopaminérgicos constituem a primeira opção de tratamento. Estes fármacos normalizam os níveis de prolactina, restauram a função gonadal e reduzem significativamente o volume tumoral dos prolactinomas

na maioria dos pacientes<sup>3</sup>. Todos os agonistas dopaminérgicos são eficazes, mas bromocriptina e cabergolina são os mais usados.

## FÁRMACOS

- Bromocriptina: comprimidos ou cápsulas de liberação retardada de 2,5mg, 5,0mg
- Cabergolina: comprimidos de 0,5mg

Bromocriptina vem sendo utilizada há mais de 25 anos no tratamento da hiperprolactinemia, apresentando taxas de 48%-72% de normalização da prolactina<sup>12-17</sup> e de aproximadamente 70% na redução dos macroprolactinomas<sup>18-20</sup>. Devido a sua meia-vida curta, ela é tomada 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. Os efeitos colaterais mais comuns que acometem de 20%-78% dos usuários<sup>13,15,17,21</sup> são náuseas, vômitos, cefaleia, tontura e hipotensão postural.

Cabergolina, um agonista específico do receptor D2 da dopamina, possui 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. As taxas de normalização da prolactina e de redução tumoral variam de 76,5%-93% e de 67%-92% respectivamente<sup>12,13,15,17,20-22</sup>, e os efeitos colaterais são similares aos observados com bromocriptina. Cabergolina e bromocriptina são considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento para hiperprolactinemia idiopática e tumoral, tanto em caso de microprolactinoma como de macroprolactinoma. Bromocriptina deve ser a primeira escolha para mulheres hiperprolactinêmicas com infertilidade e desejo de engravidar, pela maior segurança e experiência com o uso do medicamento em gestantes.

Devido aos efeitos adversos já mencionados<sup>25</sup>, recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las gradativamente:

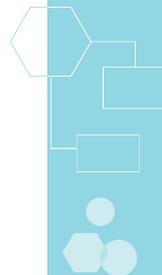
- bromocriptina – iniciar com 1,25 mg, por via oral, após o jantar ou à hora de dormir, durante 1 semana; aumentar então para 1,25 mg, 2 vezes por dia (após o café da manhã e após o jantar ou à hora de dormir). Incrementos de dose de 2,5 mg podem ser realizados a cada 3-7 dias conforme a necessidade;
- cabergolina – iniciar com 0,25 mg, por via oral, 2 vezes por semana, ou 0,5 mg, 1 vez por semana; incrementos de 0,25 mg-1 mg, 2 vezes por semana, podem ser realizados, com intervalo de no mínimo 4 semanas conforme a necessidade.

## 8.2 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<sup>3</sup>. Nos macroprolactinomas maiores e mais invasivos, o tratamento medicamentoso<sup>3</sup> 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 *deficit* visual não melhorar com o tratamento medicamentoso. Nestes 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 *deficit* neurológico e intolerância aos agonistas dopaminérgicos<sup>3</sup>.

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<sup>3</sup>. Ela é reservada apenas a pacientes com tumores agressivos ou prolactinomas malignos, não responsivos aos agonistas dopaminérgicos e à cirurgia.



## 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<sup>3</sup>. Em 90%-95% dos casos de microprolactinoma não há progressão no tamanho do tumor, de maneira que a redução do tumor não é uma meta do tratamento, embora isso possa ocorrer na maioria dos casos.

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

Ainda não há sinais preditivos para avaliar se a suspensão do agonista dopaminérgico nestes pacientes será segura. Contudo, alguns recentes estudos têm indicado que a retirada dos fármacos pode ser segura em pacientes com longo tempo de normalização dos níveis de prolactina e sem evidência de tumor por RM<sup>26-28</sup>. Uma vez suspenso o agonista dopaminérgico, a hiperprolactinemia pode recidivar, mas geralmente sem novo crescimento tumoral. A possibilidade de crescimento parece ser maior se a duração do tratamento antes da retirada do medicamento for inferior a 12 meses; por isso o tempo mínimo de tratamento com agonista dopaminérgico recomendado<sup>29</sup> é de pelo menos 1 ano<sup>3</sup>, o que representa um intervalo aceitável para manter o medicamento uma vez tendo sido regularizado o quadro clínico. Entretanto, estes pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para avaliação de recidiva da alteração hormonal.

### 9.2 MACROPROLACTINOMA

No grupo de pacientes com macroprolactinoma, o tratamento visa, além da normalização dos níveis de prolactina, a 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 para alguns pacientes a resposta pode ser mais tardia. Tem se observado também que, junto com a redução tumoral, há melhora do *deficit* visual, recuperação do hipopituitarismo e restauração do ciclo ovulatório em 90% das mulheres na pré-menopausa<sup>30</sup>. Recomenda-se, então, monitorar a prolactina e repetir a RM de hipófise 2-3 meses após introduzido o medicamento, e repeti-la periodicamente de acordo com a evolução do paciente<sup>3</sup>. 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 de cada classe, pois, nesse estágio, baixas doses são capazes de manter estáveis os níveis de prolactina e o tamanho tumoral<sup>3</sup>. 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<sup>3</sup>. No entanto, pela possibilidade de recorrência da hiperprolactinemia e do crescimento da lesão, é mandatório o acompanhamento periódico destes pacientes.

### 9.3 USO DOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA GESTAÇÃO

Há uma ampla experiência com mulheres que ficaram grávidas na vigência do uso da bromocriptina e que a mantiveram durante a gestação. A incidência de abortos, malformações congênitas e gravidez ectópica neste grupo de pacientes não é maior do que a encontrada na população geral<sup>31,32</sup>.

Resultados similares também têm sido reportados em pacientes que fizeram uso de cabergolina antes e durante a gestação<sup>33-37</sup>. Estudos mais recentes têm confirmado que o emprego do fármaco durante e após a gestação não aumentou a incidência de abortos e malformações congênitas, sugerindo ser seu uso também seguro durante este período<sup>38-40</sup>. 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 mulheres com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, há uma concordância geral de que os fármacos sejam suspensos quando confirmada a gravidez<sup>3</sup>. Quanto aos macroprolactinomas, ainda não há 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<sup>3</sup>.

#### 9.4 CABERGOLINA E VALVOPATIA CARDÍACA

Recentemente o uso de altas doses de cabergolina (> 3 mg/dia ou > 20 mg/semana), particularmente doses cumulativas > 4.000 mg, foi associado com valvopatias cardíacas em doentes de Parkinson<sup>41,42</sup>. As doses usadas no prolactinoma são muito inferiores a essa, geralmente não ultrapassando 3,5 mg por semana. Uma pesquisa associou o uso prolongado de diversos agonistas dopaminérgicos para prolactinoma com o aumento da prevalência de calcificação valvar aórtica e regurgitação tricúspide leve, mas sem doença clínica<sup>43</sup>. Em outro estudo observacional mais recente, também com portadores de prolactinoma, não se evidenciou associação da cabergolina com estreitamento ou regurgitação valvar<sup>44</sup>. A conclusão é que novos estudos serão necessários para confirmar se a associação existe com as doses utilizadas na hiperprolactinemia. Por enquanto, recomenda-se que os pacientes sejam observados quanto a manifestações de doenças cardíacas valvares e, principalmente para os pacientes que recebem doses altas de cabergolina (> 3 mg/semana), deve-se realizar ecocardiografia transtorácica antes de iniciar o tratamento e durante o seguimento.

#### 10 REGULAÇÃO/CONTROLE/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.

#### 11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os 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.

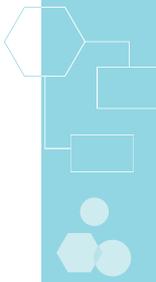
#### 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Epub 2007 Feb 20.
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. French.
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. Vilar L, Naves LA, Gadelha M. [Pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(4):347-57.
9. 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. Epub 2005 Dec 29.
10. 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.
11. 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.
12. Sabuncu T, Arikian 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.
13. 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. French.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Bolko P, Jaskula M, Wasko R, Wolun M, Sowinski J. The assessment of cabergoline efficacy and tolerability in patients with pituitary prolactinoma type. *Pol Arch Med Wewn.* 2003;109(5):489-95.
  22. 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.
  23. Al-Husaynei AJM, Mahmood IH, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *MEFSJ.* 2008;13(1):33-8.
  24. 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.
  25. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 1994;331(14):942-4.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Popovic V, Simic M, Ilic L, Micic D, Damjanovic S, Djurovic M, et al. Growth hormone secretion elicited by GHRH, GHRP-6 or GHRH plus GHRP-6 in patients with microprolactinoma and macroprolactinoma before and after bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(1):103-8.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.
  33. 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.
  34. Jones J, Bashir T, Olney J, Wheatley T. Cabergoline treatment for a large macroprolactinoma throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 1997;17(4):375-6.
  35. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary.* 2001;4(3):179-85.
  36. 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.

37. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):333-7.
38. 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. Epub 2007 Aug 29.
39. 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.
40. Laloi-Michelin M, Ciraru-Vigneron N, Meas T. Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;99(1):61-2. Epub 2007 Jun 28.
41. 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.
42. 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.
43. 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. Epub 2008 Aug 14.
44. 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.



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Bromocriptina e Cabergolina

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **bromocriptina** e **cabergolina**, indicadas para o tratamento de **hiperprolactinemia**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que, caso os sintomas sejam decorrentes da hiperprolactinemia, o medicamento que passo receber pode trazer as seguintes melhoras:

- redução e/ou normalização dos níveis de 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 e/ou estabilização da perda de massa óssea.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- bromocriptina e cabergolina foram classificadas na gestação como fator de risco B, ou seja, estudos em animais não mostraram anormalidades nos seus descendentes. São necessários mais estudos sobre estes medicamento em seres humanos, porém o risco de qualquer alteração para o bebê é muito improvável;
- efeitos adversos da bromocriptina – náuseas, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite e congestão nasal, hipotensão ortostática, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço nos pés, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, fibrose pleuropulmonar e peritoneal, pressão alta (raramente);
- efeitos adversos da cabergolina – dor de cabeça, tonturas, náuseas, fraqueza, cansaço, hipotensão ortostática, desmaios, sintomas gripais, mal-estar, inchaço nos olhos e nas pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência, 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;
- por interferirem na lactação, seu uso durante a amamentação deverá ser feito de acordo com a avaliação risco-benefício;
- a descontinuação do tratamento sem a autorização médica poderá ocasionar recrescimento do tumor (adenoma) e recidiva da hiperprolactinemia e dos sintomas iniciais;
- contraindicado em caso de hipersensibilidade;
- o risco dos efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a) inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- bromocriptina
- cabergolina

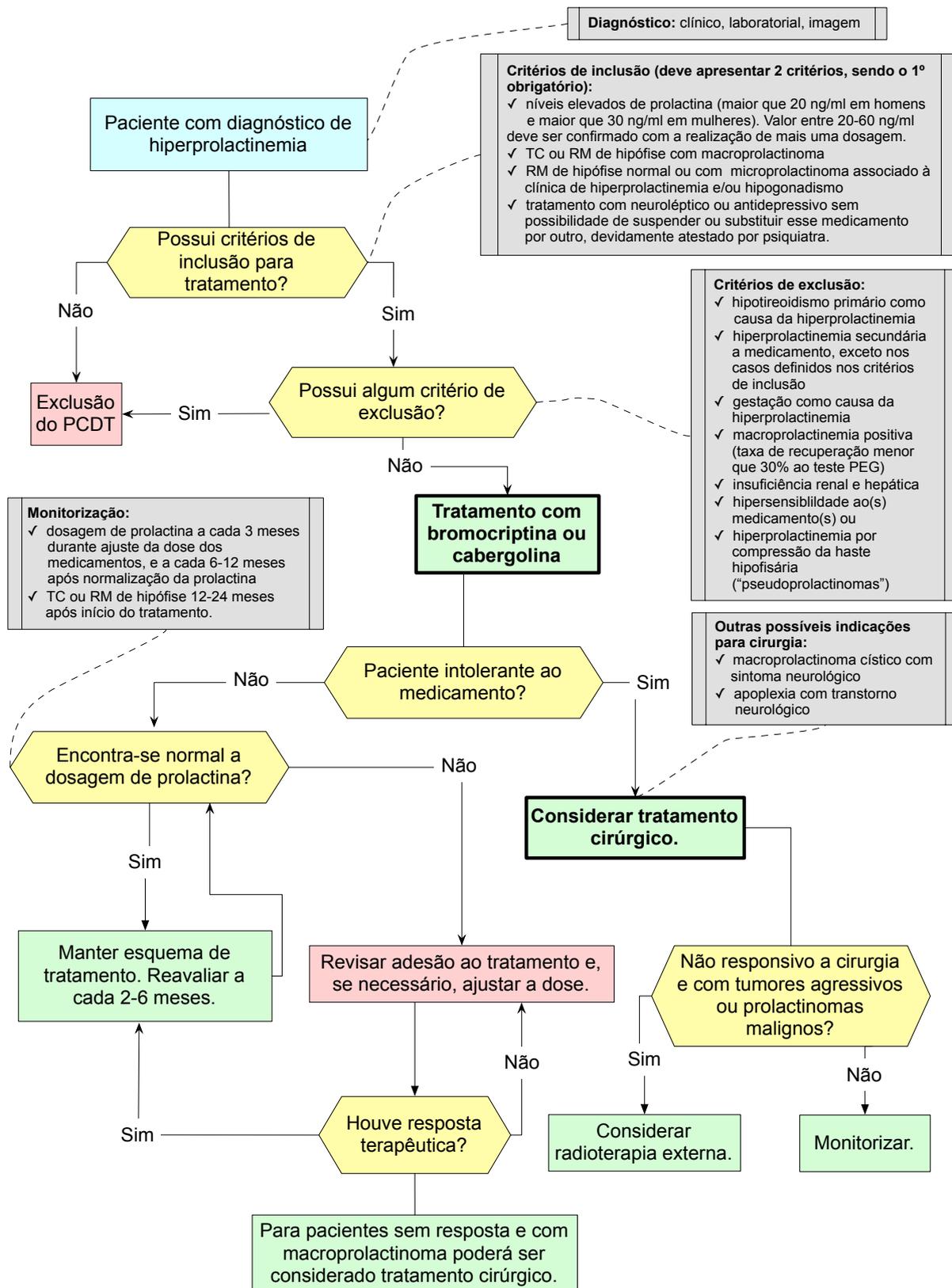


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

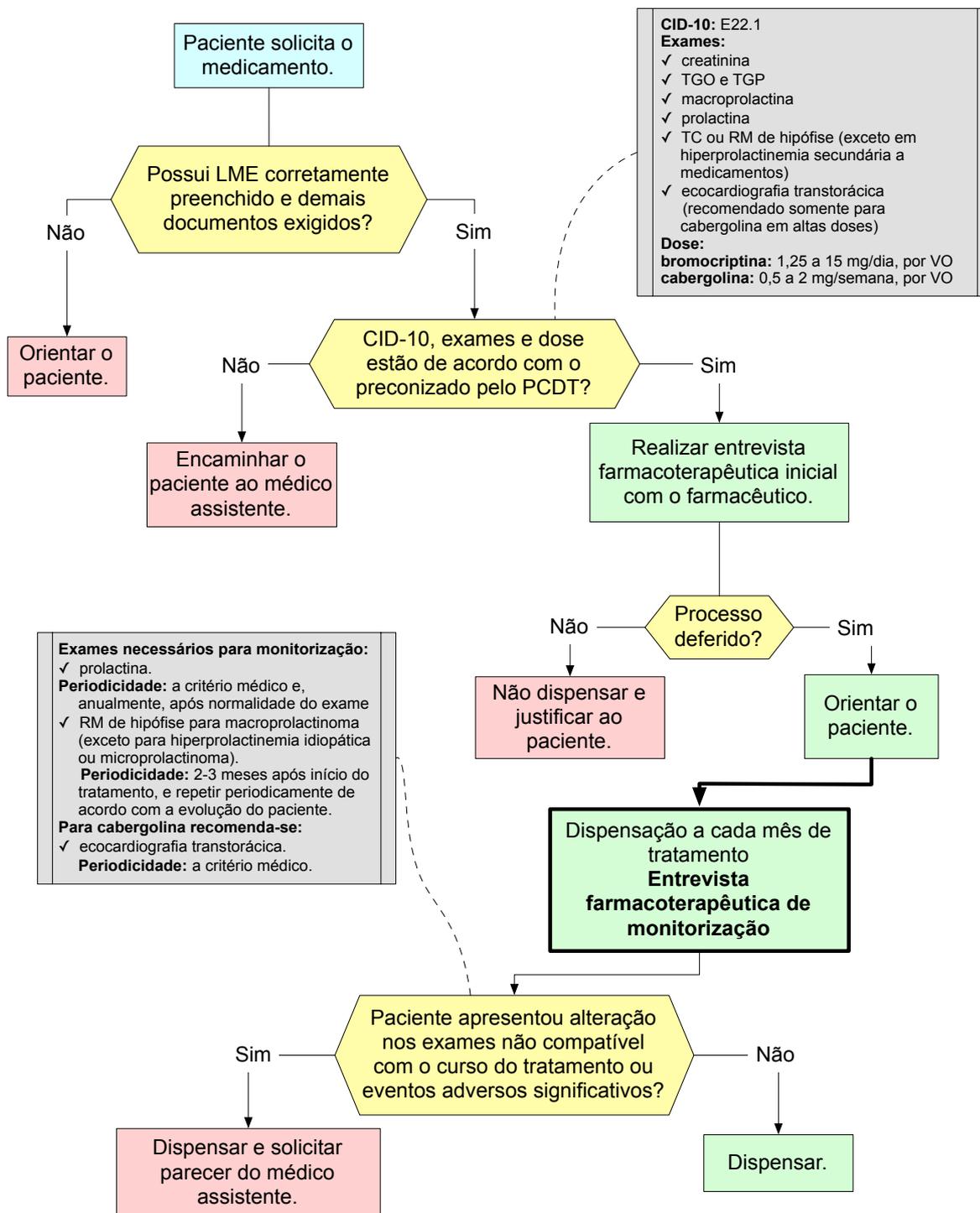
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



## Fluxograma de Tratamento Hiperprolactinemia



## Fluxograma de Dispensação de Cabergolina e Bromocriptina Hiperprolactinemia



## Ficha Farmacoterapêutica Hiperprolactinemia

### 1 DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Nome do cuidador: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Sexo:  Masculino  Feminino DN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_  
 Médico assistente: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

#### 2.1 Qual a causa da hiperprolactinemia?

- Medicamentos. Qual? \_\_\_\_\_ → critério de exclusão para uso dos medicamentos  
 Prolactinomas → macroprolactinemia positiva (taxa de recuperação < 30% ao teste PEG) → critério de exclusão para uso dos medicamentos  
 Hipotireoidismo primário → critério de exclusão para uso dos medicamentos  
 Síndrome dos ovários policísticos  
 Doença de Addison  
 Cirrose hepática → critério de exclusão para uso dos medicamentos  
 Insuficiência renal → critério de exclusão para uso dos medicamentos  
 Idiopática

#### 2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não  
 sim → Quais? \_\_\_\_\_

#### 2.3 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

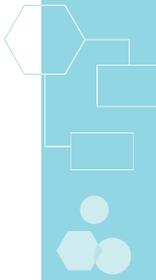
#### 2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não  
 sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Registro do Exame de Prolactina

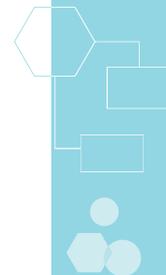
Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	12º mês
Previsão de data								
Data								
Prolactina								



- 3.1 Houve normalização dos níveis de prolactina?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (deve-se aumentar a dose do agonista dopaminérgico prescrito)  
 Obs.: Pode haver restauração da função gonadal na vigência dos níveis ainda altos de prolactina; nestes casos, a resposta clínica deve ser superior aos níveis de prolactina para o seguimento e ajuste de dose do medicamento.  
 sim → Dispensar
- 3.2 Após aumento da dose para o nível máximo recomendado para o medicamento, houve normalização dos níveis de prolactina?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (deve-se substituir por outro agonista dopaminérgico)  
 sim → Dispensar
- 3.3 Realizou RM de hipófise após 2-3 meses do começo do tratamento (exceto para hiperprolactinemia idiopática ou microprolactinoma)?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente  
 sim → Dispensar
- 3.4 **Para pacientes em uso de cabergolina:** realizou ecocardiografia transtorácica durante o tratamento?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente  
 sim → Dispensar
- 3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)  
 não → Dispensar  
 sim → Passar para a pergunta 3.6
- 3.6 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?  
 não → Dispensar  
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente







### TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



## Guia de Orientação ao Paciente Bromocriptina e Cabergolina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **HIPERPROLACTINEMIA**.

### 1 DOENÇA

- É uma doença causada pela produção excessiva de um hormônio – a prolactina. A principal manifestação clínica da doença é a ocorrência de leite nas mamas.
- A produção anormal de prolactina também leva a alterações menstruais, impotência e problemas de ereção, infertilidade, diminuição do desejo sexual e, a longo prazo, pode ocasionar problemas nos ossos.

### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas/comprimidos de **bromocriptina** com um copo de leite (sem abrir/mastigar) antes de dormir (para prevenir o aparecimento de náuseas).
- Tome os comprimidos de **cabergolina** (sem mastigar), de preferência junto às refeições.
- Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido o início do tratamento. Tome exatamente a dose que o médico indicou.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

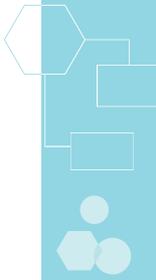
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como:
  - **Bromocriptina** – náuseas, vômitos, dor de cabeça, tonturas, cansaço, secura da boca, perda de apetite, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço de pés, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, pressão alta;
  - **Cabergolina** – dor de cabeça, tonturas, náuseas, fraqueza, cansaço, desmaios, sintomas gripais, mal-estar, inchaço nos olhos e nas pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, nervosismo, espinhas, coceiras, dor no peito, prisão de ventre, dores abdominais, azia, vômitos, boca seca, diarreia, gases, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

### 7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



## 8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
    - Receita médica atual
    - Cartão Nacional de Saúde ou RG
    - Exames: dosagens de prolactina até normalização do resultado do exame e, após, a cada ano; RM da hipófise (exceto para hiperprolactinemia idiopática ou microprolactinoma) após 2-3 meses do começo do tratamento e, após, a critério médico
- Para cabergolina:** ecocardiografia transtorácica com intervalos de realização a critério médico

## 9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver alguma dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

## 10 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

---

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,  
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



## GRUPO TÉCNICO

**Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi**

Fisioterapeuta  
Ministério da Saúde

**Mauro Medeiros Borges**

Médico  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Paulo Dornelles Picon**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques**

Médico  
Ministério da Saúde

**Priscila Gebrim Louly**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Guilherme Geib**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rafael Selbach Scheffel**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**José Miguel do Nascimento Júnior**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Ricardo de March Ronsoni**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**José Miguel Dora**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Roberto Eduardo Schneiders**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Liliana Rodrigues do Amaral**

Enfermeira  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Machado Mundim**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Luana Regina Mendonça de Araújo**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Vanessa Bruni Vilela Bitencourt**

Farmacêutica Bioquímica  
Ministério da Saúde

**Maria Inez Pordeus Gadelha**

Médica  
Ministério da Saúde

**Vania Cristina Canuto Santos**

Economista  
Ministério da Saúde

**Mariama Gaspar Falcão**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde