

PORTARIA Nº 56, DE 23 DE ABRIL DE 2010(*)

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

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

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 6, de 10 de novembro de 2009;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Hipotireoidismo Congênito, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto.

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento do Hipotireoidismo Congênito; e

§ 4º Os gestores estaduais 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. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 848, de 31 de outubro de 2002, publicada no Diário Oficial da União, de 4 de novembro de 2002, seção 1, página 84.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Realizada busca na base de dados Pubmed, utilizando-se a estratégia de busca com os termos "Congenital Hypothyroidism"[Mesh] e "Diagnosis"[Mesh] e "Therapeutics"[Mesh], e restringindo-se para artigos em humanos, crianças e publicados nos últimos 10 anos, resultou em 25 artigos. Todos os artigos foram revisados e identificados como sendo de interesse para a elaboração do protocolo, incluídos no texto. Também foram consultados livros-texto de endocrinologia.

2. INTRODUÇÃO

A tireóide é uma das maiores glândulas endócrinas, tendo como função sintetizar os hormônios tireoidianos essenciais para o desenvolvimento e crescimento dos diversos órgãos e sistemas em humanos.

O principal hormônio produzido pela tireóide é a tiroxina (T4). No entanto, o hormônio metabolicamente ativo é a triiodotironina (T3), que é produzido, principalmente, através da desiodação do T4 em tecidos periféricos. Apenas 20% da produção de T3 é proveniente da tireóide. A função tireoideana é controlada basicamente por três mecanismos:

1. Eixo hipotálamo - hipófise -tireóide: estímulo hipotalâmico através do Hormônio Liberador da Tireotrofina (TRH) que atua na síntese e liberação do Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH) pela hipófise anterior, o qual, por sua vez, promove a síntese e secreção de hormônios tireoideanos;

2. Efeito de retro-alimentação dos hormônios tireoidianos sobre hipófise e hipotálamo;

3. Autoregulação da síntese hormonal pela glândula tireóide, de acordo com a disponibilidade de iodo inorgânico;

O hipotireoidismo refere-se à diminuição ou ausência de hormônios tireoidianos e se caracteriza por diminuição dos níveis séricos de T4 e T3, podendo ser classificado em:

-Primário -quando a deficiência hormonal se deve a incapacidade, parcial ou total, da glândula tireóide de produzir hormônios tireoideanos;

-Central - quando há deficiência de hormônios tireoideanos por falta de estímulo do TSH hipofisário ou do TRH hipotalâmico.

O hipotireoidismo congênito tem incidência variável, ocorrendo de 1:1.800 (1) a 1:10.000 (2) nascidos-vivos, na Grécia e na França, respectivamente. No Brasil, a incidência relatada de aproximadamente 1 caso para cada 2.500 nascidos-vivos (3). Nas regiões não deficientes em iodo (como no Brasil), as principais causas de hipotireoidismo congênito são: ectopia tireoideana (em torno de 60%), agenesia tireoideana (em torno de 15%), e deficiência na síntese hormonal (em torno de 15%) (4). Os casos de hipotireoidismo congênito central são mais raros, ocorrendo em cerca de 1:25.000 - 1:100.000 nascidos vivos (5), sendo diagnosticados com base na aferição do T4 em conjunto com TSH.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal desenvolvido pelo Ministério da Saúde, em parceria com as Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios, realiza a detecção do hipotireoidismo congênito através da dosagem do TSH sérico em papel filtro. A importância do programa se justifica, uma vez que quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, crianças com hipotireoidismo congênito apresentam desenvolvimento mental e crescimento seriamente afetados (6), sendo que o comprometimento da capacidade intelectual pode ser irreversível.

O prognóstico depende, fundamentalmente, do tempo decorrido para instituição de tratamento, da severidade do hipotireoidismo, e da manutenção dos níveis hormonais dentro da normalidade. Hipotireoidismo transitório pode ocorrer, devido ao tratamento das mães durante a gravidez com iodetos, substâncias antitireoideanas ou iodo radioativo (6).

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

-E03.0 Hipotireoidismo congênito com bócio difuso

-E03.1 Hipotireoidismo congênito sem bócio

4. DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

O hipotireoidismo congênito pode apresentar-se com hipotonia muscular, dificuldade respiratória, cianose, icterícia prolongada, constipação, hipotermia, bradicardia, anemia, sonolência excessiva, livedo reticularis, choro rouco, hérnia umbilical, alargamento de fontanelas, mixedema, sopro cardíaco, macroglossia, dificuldade na alimentação, deficiente crescimento pômbero-estatural, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, pele seca e sem elasticidade, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental.

No entanto, as manifestações clínicas do hipotireoidismo congênito são na sua maioria tardias, devendo o diagnóstico precoce ser realizado através de triagem neonatal.

4.2 LABORATORIAL

Triagem neonatal é realizada, conforme Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, por meio de:

- Medida do TSH em amostra de sangue colhida em papel filtro (Teste do Pezinho), seguida de medida do T4 (total ou livre) em amostra de soro quando o TSH é superior a 20mUI/L por radioimunoensaio ou superior a 15mUI/L por ensaios imunométricos. Os níveis de TSH de crianças não afetadas são mais altos durante os primeiros 3 dias após o nascimento (podendo, nesse período, gerar diagnósticos falso-positivos), normalizando após o 4º dia de vida;

-Alternativamente, pode ser realizada medida de T4 em amostra de papel filtro (que deverá apresentar valor superior a 6mcg/dL), seguida de medida de TSH quando o T4 for baixo.

No Programa de Triagem Neonatal, os resultados de rastreamento positivos, devem sempre ser seguidos de dosagem de T4 (total e livre) e TSH em amostra de sangue venoso, obtida com maior brevidade possível, para confirmação diagnóstica. A realização dos exames nesta seqüência permite a detecção da maioria dos casos. Estudo recente sugere que a

utilização do ponto de corte de TSH de 10mUI/L no Teste do Pezinho, aumenta sensivelmente a identificação de pacientes com hipotireoidismo congênito (7).

Para que seja determinada a etiologia do hipotireoidismo, que na maioria das vezes (em torno de 90%) é primário, está indicada a realização de exames de ultrassonografia ou cintilografia da tireóide (6). A realização destes exames não deve retardar o início da terapia de reposição hormonal. A determinação da causa do hipotireoidismo deve ser postergada para após os três anos de vida da criança, quando a suspensão da levotiroxina pode ser feita e a investigação complementada. Nos casos mais raros, de hipotireoidismo central (etiologia secundária ou terciária), avaliação com teste funcional de estímulo com TRH pode ser necessária. Recentemente, alguns estudos avaliaram a utilização do TSH recombinante humano (TSHrh) na investigação etiológica do hipotireoidismo congênito (8, 9). Entre-tanto, o pequeno número de pacientes avaliados e a ausência de critérios definidos ainda são limitantes para a utilização desse fármaco na prática clínica.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Apresentar diagnóstico de hipotireoidismo congênito confirmado por exames laboratoriais (TSH>15mUI/L e T4 total ou livre normais-baixos).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com TSH normal, com T4 total abaixo do valor de referência, que apresentam valores de proteína carreadora de hormônios tireoideanos (TBG - Thyroxine Binding Globulin) abaixo do valor de referência, o que significa um resultado falso positivo de hipotireoidismo, uma vez que a redução da TBG leva a dosagens baixas de T4 total no soro. Nestes casos, o diagnóstico deve ser confirmado através da dosagem de T4 livre.

Paciente com intolerância ao uso do medicamento.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Conforme definido na Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, os Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III - em que se inclui o hipotireoidismo congênito - são os responsáveis pela realização da triagem dos pacientes assim como seu tratamento e acompanhamento.

8. TRATAMENTO

O hipotireoidismo congênito é uma das principais causas preveníveis de retardo mental. Mesmo se diagnosticado precocemente, se não tratado e acompanhado de forma adequada, complicações irreversíveis, como prejuízos no desenvolvimento mental e crescimento podem ocorrer.

Ensaio clínico de tratamento de hipotireoidismo congênito, avaliando como desfecho desenvolvimento mental e psicomotor (através do Teste de Bayley, com 10 e aos 30 meses de vida), comparou tratamento de hipotireoidismo congênito precoce (antes dos 13 dias de vida) ou tardio (depois dos 13 dias de vida), e utilização de dose elevada (>9,5mcg/Kg/dia) ou baixa (<9,5mcg/Kg/dia) de levotiroxina, formando assim quatro grupos comparativos (10). Este estudo demonstrou que, em pacientes com hipotireoidismo congênito grave, apenas o tratamento precoce com doses elevadas de levotiroxina resultou em desenvolvimento mental e psicomotores normais (10). Em pacientes com hipotireoidismo leve, apenas o grupo com tratamento tardio e com dose baixa de levotiroxina não resultou em escores de desenvolvimento mental e psicomotores normais (10). Este estudo sugere que a instituição de

tratamento precoce, e com dose elevada de levotiroxina parece ser o tratamento mais adequado para pacientes com hipotireoidismo congênito (11).

8.1 FÁRMACOS

Levotiroxina: comprimidos de 25, 50 e 100mcg.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Com boa absorção por via oral, e com meia-vida de aproximadamente 7 dias, a levotiroxina é administrada em dose única diária. Até o momento, não foi demonstrado qualquer vantagem da adição de T3 ao tratamento com levotiroxina no hipotireoidismo congênito (12).

A dose de levotiroxina varia de acordo com a idade e peso corporal do paciente (6, 13). As crianças mais jovens necessitam de doses maiores que crianças maiores e que adultos (Tabela 1). Em neonatos, o tratamento inicia-se com doses de 10-15mcg/Kg/dia (6). O tratamento inicial do hipotireoidismo congênito, com doses elevadas de levotiroxina (aproximadamente 50mcg ao dia para neonatos) proporciona normalização rápida dos exames de função tireoideana, sem acarretar risco para os pacientes (14, 15). A dose de levotiroxina deve ser ajustada periodicamente de acordo com os controles laboratoriais (ver Monitorização)(6).

Quadro 1. Dose de reposição de levotiroxina.

Idade	Dose (mcg/kg/dia)
0 - 28 dias	10 - 15
1 - 6 meses	7 - 10
7 - 11 meses	6 - 8
1 - 5 anos	4 - 6
6 - 12 anos	3 - 5
13 - 20 anos	3 - 4
Adultos	1 - 2

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido por toda a vida. Nos casos em que há suspeita de hipotireoidismo neonatal transitório, após os três anos de idade, o tratamento pode ser suspenso por curto período de tempo com o objetivo de reavaliar a função tireoideana.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do hipotireoidismo congênito leva a recuperação do ganho pondero-estatural e melhora do desenvolvimento neuropsicomotor (6). Os benefícios são maiores quando o tratamento é iniciado precocemente e com doses adequadas de levotiroxina (10).

9. MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento dos pacientes deve-se incluir avaliação clínica do desenvolvimento pônbero-estatural e neuropsicomotor, e controle laboratorial de função tireoideana.

O tratamento é monitorizado laboratorialmente por meio da determinação das concentrações plasmáticas de TSH e seu objetivo é assegurar crescimento e desenvolvimento adequados, mantendo os valores de TSH dentro dos valores de referência (idealmente entre 0,5-2,0mU/L).

A frequência da monitorização deve ser baseada em dados clínicos e laboratoriais, conforme sugerido na Quadro 2 (6).

Quadro 2. Monitorização laboratorial.

2 a 4 semanas após iniciar tratamento com levotiroxina
A cada 1-2 meses nos primeiros 6 meses de vida
A cada 3-4 meses dos 6 meses aos 3 anos de vida
A cada 6-12 meses após os 6 anos de vida
Em quatro semanas após qualquer mudança na dose

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento deve ser contínuo ao longo da vida, com intervalo entre consultas levando em consideração os dados clínicos, e com realização de exames laboratoriais conforme sugerido no item Monitorização.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR .

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 May;18(5):453-61.

2. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4):444-8.

3. de Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):615.

4. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2502-6.

5. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr.* 1986 Dec;109(6):959-64.

6. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2290-303.
7. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May 28.
8. Fugazzola L, Persani L, Vannucchi G, Carletto M, Mannavola D, Vigone MC, et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Sep;34(9):1498-503.
9. Tiosano D, Even L, Shen Orr Z, Hochberg Z. Recombinant thyrotropin in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1434-7.
10. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000 Mar;136(3):292-7.
11. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000 Mar;136(3):273-4.
12. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):1055-60.
13. Gruters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:107-11.
14. Jones JH, Gellen B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *ArchDis Child*. 2008 Nov;93(11):940-4.
15. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child*. 2005 Feb;90(2):132-7.

(*) Republicada por ter saído no DOU nº 21, de 1/2010, Seção 1, pág.71, com incorreção no original.