



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.161, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotiroidismo Congênito.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o hipotiroidismo congênito 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 – Hipotiroidismo Congênito.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do hipotiroidismo congênito, 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 do hipotiroidismo congênito.

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 a esta Portaria.

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 56/SAS/MS, de 29 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 21, de 01 de fevereiro de 2010, seção 1, pág. 71.

ALBERTO BELTRAME

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO**

1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca realizada na base de dados MEDLINE/PubMed utilizando a estratégia de busca com os termos "Congenital Hypothyroidism"[Mesh] e "Diagnosis"[Mesh] e "Therapeutics"[Mesh] e restringindo a pesquisa para estudos em humanos, crianças e publicados nos últimos 10 anos resultou em 25 artigos. Todos os artigos foram revisados, sendo incluídos 17 no texto. Também foram consultados livros-texto de endocrinologia.

A fim da atualização do presente Protocolo, em 08/12/2014 foi realizada nova busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados.

Na base MEDLINE/PubMed foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia "Congenital Hypothyroidism"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca foram localizados cinco estudos; desses, um foi incluído neste Protocolo. A segunda busca foi realizada com os termos "Congenital Hypothyroidism"[Mesh] AND "diagnosis"[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 16 estudos; desses, três foram incluídos neste Protocolo.

Na base Embase também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia "congenital hypothyroidism"/exp AND 'diagnosis'/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 quatro estudos; nenhum foi incluído no PCDT (um dos estudos já havia sido incluído em busca anterior). A segunda busca utilizou a estratégia "congenital hypothyroidism"/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". Essa busca identificou 13 estudos; um foi incluído nesta revisão do Protocolo (outros três já haviam sido incluídos em buscas anteriores).

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo "Congenital Hypothyroidism" no título, resumo ou palavras-chave, havendo recuperação de duas revisões completas, porém estas já haviam sido identificadas e incluídas em buscas anteriores.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate.

Ao todo, incluem-se 22 referências neste Protocolo.

2- INTRODUÇÃO

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

O principal hormônio produzido pela tireoide é a tiroxina (T4). No entanto, o hormônio metabolicamente ativo é a tri-iodotironina (T3), que é produzida principalmente pela desidiação do T4 em tecidos periféricos. Apenas 20% da produção de T3 são provenientes da tireoide. A função tireoidiana é controlada basicamente por três mecanismos: 1) eixo hipotálamo-hipófise-tireoide: estímulo hipotalâmico por meio do hormônio liberador da tireotrofina (TRH), que atua na síntese e liberação do hormônio estimulador da tireoide (TSH) pela hipófise anterior, o qual, por sua vez, promove a síntese e secreção de hormônios tireoidianos; 2) efeito de retroalimentação dos hormônios tireoidianos sobre a hipófise e o hipotálamo; e 3) autorregulação da síntese hormonal pela glândula tireoide, de acordo com a disponibilidade de iodo inorgânico.

O hipotiroidismo refere-se à diminuição ou ausência de hormônios tireoidianos e se caracteriza pela diminuição dos níveis séricos de T4 e T3, podendo ser classificado em primário (quando a deficiência hormonal se deve à incapacidade, parcial ou total, da glândula tireoide de produzir hormônios tireoidianos) e central (quando há deficiência de hormônios tireoidianos por falta de estímulo do TSH hipofisário ou do TRH hipotalâmico).

O hipotiroidismo 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 é de aproximadamente um caso para cada 2.595 a 4.795 nascidos vivos(3,4). Nas regiões não deficientes em iodo (como no Brasil), as principais causas de hipotiroidismo congênito são ectopia tireoidiana (em torno de 60%), agenesia tireoidiana (em torno de 15%) e deficiência na síntese hormonal (em torno de 15%)(5). Os casos de hipotiroidismo congênito central são mais raros, ocorrendo em cerca de 1:25.000-1:100.000 nascidos vivos(6), sendo diagnosticados com base na aferição do T4 em conjunto com TSH.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal, desenvolvido desde 2001 pelo Ministério da Saúde em parceria com as Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios, realiza a detecção do hipotiroidismo congênito pela dosagem do TSH sérico em papel filtro. A importância do Programa se justifica, uma vez que, quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, crianças com hipotiroidismo congênito apresentam desenvolvimento mental e crescimento seriamente afetados(7), sendo que o comprometimento da capacidade intelectual pode ser irreversível.

O prognóstico depende, fundamentalmente, do tempo decorrido para instituição do tratamento, do grau do hipotiroidismo e da manutenção dos níveis hormonais dentro da normalidade. O hipotiroidismo transitório pode ocorrer, devido ao tratamento das mães durante a gravidez com iodetos, substâncias antitiroidianas ou iodo radioativo(7).

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)

- E03.0 Hipotireoidismo congênito com bócio difuso
- E03.1 Hipotireoidismo congênito sem bócio

4- DIAGNÓSTICO**4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

A maioria das crianças com hipotiroidismo congênito apresenta pouca ou nenhuma manifestação clínica da doença ao nascimento, uma vez que o T4 tem meia vida de 6 dias(4). Após esse período inicial, o hipotiroidismo congênito pode manifestar-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 pondero-estatural, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, pele seca e sem elasticidade, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental(4,8).

As manifestações clínicas são, em sua maioria, tardias, devendo o diagnóstico precoce ser realizado pela triagem neonatal.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No Brasil, a triagem neonatal é realizada pela medida do TSH em amostra de sangue coletada em papel filtro (teste do pezinho), seguida de medida do T4 (total ou livre) em amostra de soro quando o TSH é superior a 20 mUI/L por radioimunoensaio ou superior a 15 mUI/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-se após o 4º dia de vida. A coleta deve, portanto, ser realizada entre o 3º e o 7º dias de vida. Nas crianças criticamente doentes ou em nascidos pré-termos, a recomendação é que a coleta seja realizada aos 7 dias de vida(4).

Outra estratégia de rastreamento que pode ser utilizada alternativamente à dosagem de TSH isolada é a medida de T4 em amostra de papel filtro (que deverá apresentar valor superior a 6 mcg/dL), também realizada entre o 3º e 7º dias de vida, seguida de medida de TSH quando o T4 for baixo.

No Programa Nacional 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 a maior brevidade possível, para confirmação diagnóstica. A realização dos exames nessa sequência permite a detecção de mais de 99% dos casos. Estudo sugere que a utilização do ponto de corte de TSH de 10 mUI/L no teste do pezinho aumentou em 45% a identificação de pacientes com hipotiroidismo congênito(9). O ponto de corte é muito debatido na literatura, com propostas de limites de TSH de 10 a 30 mUI/L para o diagnóstico de hipotiroidismo congênito. Dessa forma, para que não se corra o risco de deixar de tratar crianças com resultados limítrofes, que se beneficiariam do tratamento,

o presente Protocolo adotará um ponto de corte de 10 mUI/L. Em função disso, alguns centros de triagem neonatal estão reconvocando crianças que apresentaram TSH entre 10 mUI/L e 20 mUI/L no rastreamento para repetição do exame em nova amostra de sangue coletada em papel filtro (teste do pezinho)(4).

Para que seja determinada a etiologia do hipotiroidismo, que na maioria das vezes (em torno de 90%) é primário, está indicada a realização de exames de ultrassonografia ou cintilografia da tireoide(7). A realização desses exames não deve retardar o início da terapia de reposição hormonal. A determinação da causa do hipotiroidismo deve ser postergada para após os 3 anos de vida da criança, quando a suspensão da levotiroxina pode ser feita e a investigação complementada. Sugere-se que o início da investigação seja feito com ecografia cervical, complementada com cintilografia nos casos em que a ecografia não for suficiente para determinar o diagnóstico(4,8). Nos casos mais raros, de hipotiroidismo central (etiologia secundária ou terciária), pode ser necessária avaliação com teste funcional de estímulo com TRH. Alguns estudos avaliaram a utilização do TSH recombinante humano (TSHrh) na investigação etiológica do hipotiroidismo congênito(10,11); entretanto, 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

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico de hipotiroidismo congênito confirmado por exames laboratoriais (TSH sérico acima 10 mUI/L e níveis séricos de T4 total ou livre normais-baixos para o valor de referência).

6- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com dosagem sérica normal de TSH e com dosagem sérica de T4 total abaixo do valor de referência que apresentarem valores de proteína carreadora de hormônios tireoidianos (thyroxine-binding globulin, TBG) abaixo do valor de referência, o que significa um resultado falso-positivo de hipotiroidismo, uma vez que a redução da TBG leva a dosagens baixas de T4 total no soro. Nesses casos, o diagnóstico deve ser confirmado pela dosagem de T4 livre. Caso esta apresentar um valor abaixo do valor de referência, o paciente poderá ser incluído neste Protocolo. Também serão excluídos pacientes com intolerância ao uso do medicamento.

7- CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme definido no Programa Nacional de Triagem Neonatal, os Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênicas Tipo I, II ou III – grupo em que se inclui o hipotiroidismo congênito – são os responsáveis pela realização da triagem dos pacientes, assim como por seu tratamento e acompanhamento.

8- TRATAMENTO

O hipotiroidismo congênito é uma das principais causas de retardo mental que podem ser prevenidas. Mesmo quando diagnosticado precocemente, se não tratado e acompanhado de forma adequada, pode levar a complicações irreversíveis, como prejuízos no desenvolvimento mental e no crescimento(8).

Ensaio clínico sobre o tratamento de hipotiroidismo congênito, avaliando como desfecho o desenvolvimento mental e psicomotor (com a adoção do Teste de Bayley, realizado aos 10 e aos 30 meses de vida), comparou o tratamento de hipotiroidismo congênito precoce (antes dos 13 dias de vida) ou tardio (depois dos 13 dias de vida), com a utilização de dose elevada (acima de 9,5 mcg/kg/dia) ou baixa (abaixo 9,5 mcg/kg/dia) de levotiroxina, formando assim quatro grupos comparativos(12). O estudo demonstrou que, em pacientes com hipotiroidismo congênito grave, apenas o tratamento precoce com doses elevadas de levotiroxina resultou em desenvolvimento mental e psicomotores normais(12). Em pacientes com hipotiroidismo leve, apenas o grupo com tratamento tardio e com dose baixa de levotiroxina não apresentou escores de desenvolvimento mental e psicomotores normais(12). O estudo sugere que a instituição de tratamento precoce e com dose elevada de levotiroxina parece ser o tratamento mais adequado para pacientes com hipotiroidismo congênito(13).

Foi realizada uma revisão sistemática pela Cochrane, com o objetivo de determinar o efeito de doses de reposição de tiroxina altas (10-15 mcg/kg/dia) ou baixas (5-9,9 mcg/kg/dia) em pacientes com hipotiroidismo congênito(14). A revisão sistemática identificou apenas um ensaio clínico randomizado, que distribuiu 47 pacientes entre três braços com doses diferentes: 37,5 mcg/dia (grupo 1), 62,5 mcg/dia por 3 dias e depois 37,5 mcg/dia (grupo 2) e 50 mcg/dia (grupo 3). Esses pacientes foram seguidos até os 8 anos de idade, ficando demonstrado que os pacientes que receberam dose maior de tiroxina (50 mcg/dia) apresentaram melhores resultados em testes de avaliação neurológica. Além disso, os pacientes do grupo 3 apresentaram normalização mais rápida dos exames laboratoriais de função tireoidiana(15,16). Esses resultados devem ser vistos com cautela, uma vez que o estudo apresenta várias limitações: número de pacientes reduzido (não é descrito o cálculo de tamanho amostral), perda de seguimento de 16 pacientes (37% da amostra inicial), não descrição dos métodos de randomização e cegamento, não descrição de eventos adversos da intervenção. Além disso, o estudo não comparou exatamente doses consideradas baixas e altas de tiroxina, pois o grupo que usava a menor dose (grupo 1) utilizava cerca de 9,3-12 mcg/kg/dia e o grupo de dose mais alta (grupo 3) utilizava 12,5-16 mcg/kg/dia.

Outra questão avaliada em um ensaio clínico randomizado, aberto e cruzado foi a efetividade da levotiroxina de referência (no caso, Synthroid®) em comparação com a da levotiroxina genérica (do laboratório Sandoz) em crianças com hipotiroidismo grave. Para tanto, 31 pacientes (13 no grupo Synthroid® e 18 no grupo genérico, sendo 20 pacientes com hipotiroidismo congênito e 11 com hipotiroidismo adquirido) foram randomizados para receberem o medicamento na mesma dose em que vinham usando. Após 8 semanas, os pacientes trocavam de grupo. Os critérios de inclusão foram pacientes entre 3 e 18 anos, com hipotiroidismo, cujo TSH no diagnóstico estivesse acima de 100 mUI/L e dentro do esperado para a faixa etária após 4 semanas da visita inicial antes da randomização. Foram coletados TSH, T4 livre e T3 nas semanas 0, 8 e 16. Foram excluídos pacientes com doença gastrointestinal ou uso de medicamentos que pudessem afetar a absorção ou a ação da levotiroxina. O desfecho primário foi a concentração de TSH e o desfecho secundário foram os níveis de T4 livre e T3 total. Dos pacientes randomizados, 16 já faziam uso de Synthroid® e 15 faziam uso de outras marcas (sendo que 9 estavam usando tiroxina genérica). A concentração de TSH foi menor no grupo que fez uso de Synthroid® após 8 semanas de uso comparada ao grupo que usou levotiroxina genérica (0,7 UI/L versus 1,8 UI/L; P=0,002), não havendo diferença nos níveis de T4 livre e T3. Quando a análise foi realizada de acordo com a doença de base, a diferença nos níveis de TSH esteve presente apenas nos pacientes com hipotiroidismo congênito (diferença de 1,4 mUI/L; P=0,0005) e não nos pacientes com hipotiroidismo adquirido (diferença de -0,3 mUI/L; P=0,70) (17). Algumas limitações do estudo devem ser citadas: uma análise clinicamente importante, mas que não foi realizada, seria verificar se os níveis de TSH ficaram fora do alvo para as faixas etárias após a troca do produto; o estudo contou com um pequeno número de pacientes e foi realizada apenas uma amostra de TSH em cada paciente a cada 8 semanas, não sendo considerada a variabilidade biológica desse exame; e, finalmente, embora as duas apresentações de levotiroxina tenham resultado em pequenas diferenças nos níveis de TSH, esse resultado não significa que uma é superior a outra.

Um estudo acompanhou 70 pacientes (30 em uso de tiroxina em dias alternados e 40 em uso diário) com mais de 4 anos e diagnóstico de hipotiroidismo congênito por 3 meses com o objetivo de avaliar a possibilidade de uso de tiroxina em dias alternados. Os resultados demonstraram que o uso em dias alternados não teve impacto sobre dados antropométricos ou níveis séricos de hormônios para avaliação tireoidiana(18). Apesar desses dados, mantém-se a recomendação de uso diário, uma vez que não há estudos sobre impacto a longo prazo do uso em dias alternados.

8.1 FÁRMACO

Hormônio sintético (Levotiroxina: comprimidos de 25, 50 e 100 mcg).

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Com boa absorção por via oral, e com meia vida de aproximadamente 7 dias, a levotiroxina é administrada em dose única diária(4). Devem sempre ser utilizados comprimidos de levotiroxina, uma vez que não existem soluções líquidas do hormônio aprovadas. Nas crianças que não conseguem ingerir o comprimido, este pode ser macerado e dissolvido com pequena quantidade de água(4,8). Até o momento, não foi demonstrada qualquer vantagem da adição de T3 ao tratamento do hipotiroidismo congênito com levotiroxina(19).

A dose de levotiroxina varia de acordo com a idade e peso corporal do paciente(7,20). Crianças mais jovens necessitam de doses mais elevadas do que crianças maiores e adultos. Em neonatos, o tratamento inicia-se com doses de 10-15 mcg/kg/dia(4,7,8). O tratamento inicial do hipotiroidismo congênito, com doses elevadas de levotiroxina (15 mcg/kg/dia), proporciona normalização rápida dos exames de função tireoidiana sem acarretar risco para os pacientes(21,22). A dose do fármaco deve ser ajustada periodicamente de acordo com os controles laboratoriais (ver item Monitorização)(7). As doses de reposição estão indicadas na Tabela 1.

Tabela 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, o tratamento pode ser suspenso após os 3 anos de idade por curto período de tempo com o objetivo de reavaliar a função tireoidiana. Esses casos incluem pacientes sem etiologia definida por exame de imagem (especialmente se for demonstrada tireoide normal à ecografia), pacientes com quadro clínico e laboratorial inicial duvidoso e pacientes que não precisaram de aumento de dose de tiroxina durante o seguimento(8).

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do hipotireoidismo congênito leva à recuperação do ganho pômbero-estatural e melhora do desenvolvimento neuropsicomotor(7). Os benefícios são maiores quando o tratamento é iniciado precocemente e com doses adequadas de levotiroxina(12).

9- MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento dos pacientes deve incluir avaliação clínica do desenvolvimento pômbero-estatural e neuropsicomotor e controle laboratorial de função tireoidiana.

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

A frequência da monitorização deve ser baseada em dados clínicos e laboratoriais, conforme sugerido na Tabela 2(7).

Tabela 2 - Monitorização laboratorial.

Duas 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 3 anos de vida.
Em 4 semanas após qualquer mudança na dose.

10- ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

11- 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 e a adequação de uso do medicamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Deve ser observada a Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, que regulamenta a triagem neonatal, e suas atualizações.

12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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;18(5):453-61.
- Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger 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;62(4):444-8.
- 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;30(4):615.
- Maciel LM, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GM, Magalhães PK, Nascimento ML, et al. Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(3):184-92.
- Devos H, Rodd C, Gagné 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;84(7):2502-6.
- 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;109(6):959-64.
- 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;117(6):2290-303.
- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
- 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 (CH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):739-45.
- 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;34(9):1498-503.
- Tiosano D, Even L, Shen Orr Z, Hochberg Z. Recombinant thyrotropin in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1434-7.
- 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;136(3):292-7.
- Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000;136(3):273-4.
- Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006972.
- Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002;141(6):786-92.
- Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005;147(6):775-80.
- Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):610-7.
- Dayal D, Saini L, Attri SV, Singh B, Bhalla AK. Daily versus alternate day thyroxine therapy to maintain euthyroidism in children with congenital hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(4):e9499.

19. 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;111(5 Pt 1):1055-60.
20. Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:107-11.
21. Jones JH, Gellén 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. *Arch Dis Child*. 2008;93(11):940-4.
22. 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;90(2):132-7.