



## Consequências do hipotireoidismo congênito no desenvolvimento infantil

Consequences of congenital hypothyroidism on child development

Consecuencias del hipotiroidismo congénito en el desarrollo infantil

Ana Flávia Silva Castro<sup>1</sup>, Melissa Amorim Martins<sup>1</sup>, Bethowem D'Lucas Freitas Pereira<sup>1</sup>, Isabella Paraguassu de Almeida Guedes<sup>1</sup>, Juliana Martins Pessoa Costa<sup>1</sup>, Letícia Carvalho Guimarães<sup>1</sup>, Mayara de Oliveira Felipe Rocha<sup>1</sup>, Nathália Araújo de Melo<sup>1</sup>, Rafael Christofoli Cavalcanti<sup>1</sup>, Juliana Faleiro Pires<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar as consequências do hipotireoidismo congênito no desenvolvimento da criança. **Revisão bibliográfica:** O Hipotireoidismo Congênito (HC) pode ser classificado em primário, secundário ou terciário e é decorrente da incapacidade da tireoide de produzir T3 e T4, que são hormônios responsáveis por diversas funções. Quando esses hormônios se encontram abaixo dos níveis ideais, podem causar prejuízos, uma vez que são essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Um dos principais fatores de risco é o histórico familiar, seguido pelo sexo masculino. O diagnóstico precoce é essencial e ocorre por meio do teste de pezinho na triagem neonatal. Assim que for detectada a disfunção, o tratamento deve ser realizado com comprimidos por via oral diariamente do hormônio T4. **Considerações finais:** Fica claro que o HC tem consequências graves para o recém-nascido por afetar o desenvolvimento cognitivo e físico. Dessa forma, é primordial realizar o diagnóstico precoce e o tratamento em tempo oportuno para evitar o retardo mental irreversível.

**Palavras-chave:** Tireoide, Hipotireoidismo Congênito, Crescimento e desenvolvimento.

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the consequences of congenital hypothyroidism on child development. **Bibliographic review:** Congenital Hypothyroidism (CH) can be classified as primary, secondary or tertiary and is due to the inability of the thyroid to produce T3 and T4, which are hormones responsible for various functions. When these hormones are below ideal levels, they can cause damage, since they are essential for the development of the central nervous system. One of the main risk factors is family history, followed by male gender. Early diagnosis is essential and occurs through the heel prick test in neonatal screening. As soon as the dysfunction is detected, treatment should be carried out with daily oral tablets of the T4 hormone. **Final considerations:** It is clear that CH has serious consequences for the newborn as it affects cognitive and physical development. Thus, it is essential to carry out an early diagnosis and timely treatment to avoid irreversible mental retardation.

**Keywords:** Thyroid, Congenital Hypothyroidism, Growth and development.

<sup>1</sup> Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF.

<sup>2</sup> Hospital Regional de Taguatinga (HRT), Unidade de Pediatria, Brasília - DF.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar las consecuencias del hipotiroidismo congénito en el desarrollo infantil. **Revisión bibliográfica:** El Hipotiroidismo Congénito (HC) se puede clasificar en primario, secundario o terciario y se debe a la incapacidad de la tiroides para producir T3 y T4, que son hormonas encargadas de diversas funciones. Cuando estas hormonas están por debajo de los niveles ideales, pueden causar daño, ya que son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso central. Uno de los principales factores de riesgo son los antecedentes familiares, seguido del sexo masculino. El diagnóstico precoz es fundamental y se produce a través de la prueba del talón en el cribado neonatal. Tan pronto como se detecte la disfunción, se debe realizar el tratamiento con tabletas orales diarias de la hormona T4. **Consideraciones finales:** Es claro que la HC tiene graves consecuencias para el recién nacido ya que afecta el desarrollo cognitivo y físico. Por ello, es fundamental realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para evitar un retraso mental irreversible.

**Palabras clave:** Tiroides, Hipotiroidismo Congénito, Crecimiento y desarrollo.

## INTRODUÇÃO

A glândula tireóide possui a função de produzir e secretar os hormônios, principalmente o T3 e T4, os quais agem em diversas funções em todo o organismo humano (WASSNER AJ, 2017). O hipotireoidismo congênito (HC) é caracterizado pela deficiência hormonal da tireoide a partir do período pré-natal, o que leva a redução de T3 e T4, gera prejuízos nos processos metabólicos do corpo e afeta a maturação de vários tecidos, incluindo o sistema nervoso central e o sistema músculo-esquelético da criança (BRUSA J, et al., 2020). E esses danos são diretamente proporcionais à demora do diagnóstico. Além disso, dependendo da sua etiologia e duração, o HC pode ser permanente ou transitório, primário ou central (PEDRO IGA, et al., 2022).

Como os hormônios tireoidianos participam do funcionamento e da diferenciação de cada área do sistema nervoso central, a ausência deles no período perinatal pode afetar predominantemente o cerebelo, o hipocampo, os lobos frontais e o córtex visual. Existem fatores de risco que influenciam no desenvolvimento de HC como o baixo peso ao nascer, depressão materna e casamento consanguíneo (PEDRO IGA, et al., 2022), assim como histórico familiar da doença em parentes de primeiro grau (ABASSI F, et al., 2021). Daí a importância do programa de triagem neonatal, cujo um dos objetivos é identificar precocemente crianças com hipotireoidismo, que é geralmente inaparente ao nascimento. E, com essa identificação, inicia-se o tratamento precoce para que haja maior potencial de crescimento e desenvolvimento cognitivo. (CAMPOS M, et al., 2017)

Por outro lado, se não houver uma intervenção oportuna, a criança tem grande chance de apresentar transtornos neurológicos relacionados a distúrbios do movimento e da postura, resultando em controle motor reduzido, má coordenação, comprometimento dos movimentos amplos e finos, desequilíbrio corporal, distúrbio da postura (BRUSA J, et al., 2020) déficits de atenção e memória (CAMPOS M, et al., 2017). Todos esses pontos podem tornar o aprendizado um processo mais difícil (PEDRO IGA, et al., 2022). Além disso, é plausível considerar que pacientes com HC possam estar mais sujeitos a desordens psiquiátricas como a esquizofrenia devido a um achado neuropatológico similar de redução de parvalbumina de neurônios gabaérgicos em ambos cenários (UCHIDA K e SUZUKI M, 2021). Tais complicações variam de nível por dependerem de um conjunto de fatores, desde a gravidade do quadro ao tempo levado para a detecção e o início de tratamento (NÚÑEZ A, et al., 2017).

Crianças que iniciam o tratamento hormonal precoce e possuem acompanhamento tendem a se desenvolver com uma notável redução de determinados agravos, o que resulta numa maior normalidade em termos de crescimento e desenvolvimento em geral (PEDRO IGA, et al., 2022). Portanto, a presente revisão narrativa tem como objetivo avaliar as consequências do hipotireoidismo congênito no desenvolvimento da criança.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição e Classificação do Hipotireoidismo Congênito (HC)

A tireoide tem como principal função a adequada produção e secreção dos hormônios tireoidianos T3 e T4, os quais atuam nas funções cardiovascular, neurológica, metabólica e gastrointestinal (WASSNER AJ, 2017), além de estarem relacionados diretamente ao crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso central (JESUS JIFS, et al., 2022).

O hipotireoidismo congênito (HC) é caracterizado por uma deficiência hormonal da tireoide em neonatos, o que, conseqüentemente, promove uma redução da concentração do hormônio tireoidiano ou do hormônio estimulador da tireoide (TSH) (PEDRO IGA, et al., 2022). Ou seja, o diagnóstico tardio até o segundo ou terceiro mês de vida pode ter como consequência prejuízos funcionais no desenvolvimento cognitivo e físico da criança (PEDRO IGA, et al., 2022).

Nesse cenário, o HC pode ser classificado em primário quando ocorre alteração na glândula, tendo como causa a disgenesia, ou seja, o desenvolvimento anormal da tireoide, ou a disormonogênese, ou seja, uma produção hormonal insuficiente pela glândula (CHERELLA CE e WASSNER AJ, 2017), sendo a primeira a mais comum em cerca de 85% dos casos (WASSNER AJ, 2017). Além disso, pode ser secundário ou terciário (central) quando ocorre uma disfunção do controle da hipófise ou do hipotálamo respectivamente (PEDRO IGA, et al., 2022).

### Ações Neurais dos Hormônios Tireoidianos

Os hormônios tireoidianos são essenciais desde os estágios iniciais da vida para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Esses hormônios desempenham um papel primordial nas seguintes ações neuronais: neurogênese, migração neuronal, desenvolvimento de axônios e dendritos neuronais, diferenciação neuronal, sinaptogênese, mielinização cerebral e regulação de neurotransmissores específicos (FREZZATO RC, et al., 2017). Ou seja, os hormônios tireoidianos organizam e coordenam os processos que definem o funcionamento e a diferenciação da área do sistema nervoso central (CAMPOS M, et al., 2017).

Em suma os principais efeitos da deficiência dos hormônios tireoidianos no sistema nervoso central são: déficit na migração neuronal, atraso na proliferação de neurônios, expressão diminuída de fatores de diferenciação neuronal, geração prejudicada de padrões primitivos de atividade de rede, espessura cortical reduzida, displasia cortical, camadas e foliações anormais do córtex cerebelar, prejuízos no desenvolvimento de dendritos e axônios, expressão diminuída de proteínas envolvidas na plasticidade sináptica, mielinização retardada e redução da orientação e fasciculação axonal (PREZIOSO G, et al., 2018).

A fim de exemplificar os efeitos dessa deficiência no quadro clínico, pode-se utilizar como ponto de partida a desmielinização. Primeiramente, a falta de mielinização pode refletir em prejuízos no controle e planejamento da postura, visto que os movimentos automáticos musculares, como as alterações do tônus muscular para o controle da postura corporal são controlados pelo sistema extrapiramidal. Sendo assim, a desmielinização em seus centros nervosos, pode afetar negativamente as suas vias e conseqüentemente, as características posturais (BRUSA J, et al., 2020).

Segundamente, a mielinização adequada garante a maturação do córtex pré-frontal em relação a suas conexões com áreas corticais e subcorticais. Desse modo, estudos demonstraram que crianças com hipotireoidismo apresentam um desempenho inferior em relação a memória semântica a longo prazo quando comparadas com crianças saudáveis (CAMPOS M, et al., 2017).

Por fim, é importante notar que as duas semanas após o nascimento são fundamentais para o desenvolvimento dos neurônios cerebrais, sinaptogênese e gliogênese. Dessa maneira, a diminuição do nível de tiroxina, independentemente da causa, pode levar ao atraso no desenvolvimento mental. Por isso, é tão importante o diagnóstico precoce, assim como a realização do teste do pezinho (KLOSINSKA M, et al., 2022).

## Rastreamento e diagnóstico do HC

No Brasil, o Programa de Triagem Neonatal foi implementado em 2001 no SUS com o objetivo de detecção precoce de doenças congênitas (PEDRO IGA, et al., 2022). Nesse contexto, a triagem do HC é realizada idealmente entre o terceiro e quinto dia de vida em amostras de sangue coletadas em papel filtro da região plantar do calcanhar do recém-nascido (JESUS JIFS, et al., 2022), uma vez que nas primeiras 24 horas ocorre um aumento fisiológico de TSH (WASSNER AJ, 2017). Atualmente, a triagem realizada pelo Ministério da saúde utiliza dosagens de TSH com valores de 10 U/mL e, após resultado inicial positivo, deve-se analisar a dosagem de T4 total e livre para confirmação diagnóstica (PEDRO IGA, et al., 2022).

De fato, a elevação do TSH independentemente do valor de T4 é capaz de indicar o hipotireoidismo congênito (WASSNER AJ, 2017). Em contrapartida, T4 livre baixo com TSH normal ou baixo pode ser indicativo de hipotireoidismo central, o que dificulta o diagnóstico (WASSNER AJ, 2017). Apesar disso, a taxa média de detecção precoce do PTNN é cerca de 90%, sendo os 10% restantes acometidos por formas leves da síndrome (PEDRO IGA, et al., 2022).

## Quadro clínico e Tratamento

O quadro clínico do hipotireoidismo congênito está relacionado a efeitos importantes nas funções cardiovascular, neurológica, gastrointestinal e metabólica, devido à importância do hormônio tireoidiano nos processos fisiológicos das funções citadas. Os sinais e sintomas comuns de hipotireoidismo são variáveis entre os indivíduos e não possuem, necessariamente, relações com o grau de hipotireoidismo do indivíduo (WASSNER AJ, 2017).

Nesse sentido, o hipotireoidismo em recém-nascidos apresenta um risco de déficits neurocognitivos graves caso não seja tratado, além de poder causar aumento da tireóide (bócio), hipotermia, bradicardia, edema, fontanela grande, macroglossia, icterícia prolongada, hérnia umbilical e atraso no desenvolvimento. Já o hipotireoidismo em crianças mais velhas, possui manifestações sutis e inespecíficas, como fadiga, intolerância ao frio, ganho de peso ou constipação (WASSNER AJ, 2017). Além disso, pode haver o aumento testicular a partir dos 3 anos de idade e algumas crianças podem ter deficiência transitória de hormônio do crescimento que se resolve na idade adulta (CHERELLA CE e WASSNER AJ, 2017).

O tratamento precoce de crianças com hipotireoidismo congênito (HC) previne danos cerebrais irreversíveis. Por esse motivo, a condição foi incluída em programas de triagem neonatal em todo o mundo desde a década de 1970 (NAAFS JC, et al., 2021). O tratamento consiste na reposição da deficiência do hormônio tireoidiano para amenizar os sintomas e prevenir as consequências adversas do hipotireoidismo. Com o intuito de prestar tratamento aos pacientes com HC, são administradas doses de levotiroxina (LT4) de acordo com a idade do paciente e o nível de gravidade do hipotireoidismo, sendo a dose maior em crianças do que em adultos. Após o início da terapia, a função da tireóide deve ser avaliada e a dose de LT4 ajustada regularmente para atingir e manter o eutireoidismo consistente (WASSNER AJ, 2017).

## Fatores de Risco para o Pior Desenvolvimento Neurológico no HC

Os fatores de risco que interferem no desenvolvimento do hipotireoidismo congênito são diferentes em cada país, o que pode dificultar a comparação. Por exemplo, baixo peso ao nascer e histórico familiar na China, anomalias congênitas, sexo, diabetes gestacional, idade gestacional superior a 40 semanas no Egito e anomalias congênitas e gravidez gemelar na Itália foram identificados como fatores de risco para o hipotireoidismo congênito neonatal (ABASSI F, et al., 2021).

Um dos fatores de risco mais significativos é o histórico familiar, uma vez que, os distúrbios genéticos que causam o hipotireoidismo mostram um padrão de transmissões autossômicas recessivas. Além disso, há uma maior prevalência em famílias asiáticas em relação a outras raças, fato explicado pelo predomínio de casamentos consanguíneos nessa localidade, reforçando a importância dos fatores genéticos no desenvolvimento do hipotireoidismo congênito (ABASSI F, et al., 2021).

Outro fator de risco atribuído à condição, foi o comprimento dos recém-nascidos, no qual a incidência de hipotireoidismo congênito é maior nos indivíduos de menor comprimento, por outro lado não há nenhuma relação do peso ao nascer com o hipotireoidismo congênito. Nesse sentido, o uso de Betadine na gravidez é considerado um fator de risco, já que um dos compostos do medicamento, o iodo, possui efeito inibitório na secreção de hormônios tireoidiano, e a sua absorção ocorre pelo leite materno (ABASSI F, et al., 2021).

Ademais, a icterícia neonatal também pode estar associada a um risco aumentado de hipotireoidismo congênito (ABASSI F, et al., 2021). E por último, há uma predominância do sexo masculino, no entanto, isso não era inesperado, uma vez que o hipotireoidismo congênito está associado a genes ligados ao cromossomo X (NAAFS JC, et al., 2021).

### **Consequências no Neurodesenvolvimento:**

#### **Efeitos na linguagem, memória e habilidade motora**

A importância dos hormônios tireoidianos para diversas atividades cerebrais básicas, como: migração neuronal, formação da camada cortical, sinaptogênese e neurogênese, é inegável (UCHIDA K e SUZUKI M, 2021). Nesse sentido vale ressaltar que uma criança nascida com hipotireoidismo congênito apresenta diferentes níveis de complicações de acordo com fatores, como a gravidade da deficiência na formação da tireoide, os níveis de hormônios tireoidianos maternos e os próprios mecanismos internos de adaptação da criança (HEMMATI F, et al., 2019).

Ademais, essas crianças possuem maiores chances de apresentar distúrbios da atenção, da memória, e sintomas de hiperatividade (LAMÔNICA DAC, et al., 2020).

Problemas auditivos leves são possíveis e podem acarretar na dificuldade de aprendizado, além de potenciais problemas linguísticos, emocionais e de socialização, contudo, a maioria das crianças que são tratadas não apresentam problemas cognitivos significativos (NAAFS JC, et al., 2020).

Nesse sentido, é necessário esclarecer a relação entre audição e fala durante as primeiras fases de vida de uma criança, uma vez que, crianças que possuem problemas auditivos ou na formação do pavilhão auricular estão propensas a desenvolver de forma falha a linguagem falada, já que essa não foi estimulada corretamente. Crianças com hipotireoidismo congênito frequentemente apresentam estes tipos de problema auditivo, visto que, para sua correta formação é necessário que haja a presença de níveis séricos adequados dos hormônios tireoidianos, já que o canal auditivo necessita das enzimas e proteínas as quais são estimuladas pelos hormônios tireoidianos (ANDRADE CLO, et al., 2021).

Problemas relacionados à habilidade motora da criança estão dentre a sintomatologia do hipotireoidismo congênito, dentre esses estão: Hipotonia muscular, dificuldades respiratórias, cianose, icterícia prolongada, constipação, bradicardia, anemia, sonolência excessiva, livedo reticular, rouco choro, hérnia umbilical, fontanelas alargamento, mixedema, sopro cardíaco, dificuldade na alimentação (HEATHER NL, et al., 2019; ZARIN MSS, et al., 2020).

#### **Desordens psiquiátricas**

Uchida K e Suzuki M (2021) sugerem que níveis baixos de tiroxina materna são responsáveis pelo aumento da chance de se desenvolver esquizofrenia. Estudo hospitalar encontrou como resultado a associação de hipotireoidismo congênito e esquizofrenia em 25% dos pacientes, sendo que a prevalência entre pessoas saudáveis geralmente é de 1%. Vale ainda ressaltar que, os medicamentos antipsicóticos afetam diretamente a secreção hormonal da tireoide, assim como a conversão de T4 para T3 o que evidencia que além de do HC ser fator de risco para a esquizofrenia, este é fator de agravo para a função tireoidiana do paciente (UCHIDA K e SUZUKI M, 2021).

Lyll K, et al. (2017) relata que não há significativa associação do transtorno do espectro autista (TEA) e os baixos índices de hormônios tireoidianos em neonatais, e, além deste, também há evidência em estudo

prévio, realizado com crianças de 10-12 anos, que pacientes com o transtorno do espectro autista não apresentam diferenças entre os níveis de T3, T4 e TSH em comparação a pacientes normais. Contudo, ainda não há consenso acerca do tema, uma vez que é sabido da importância dos hormônios tireoidianos para diversas atividades cerebrais básicas, como: migração neuronal, formação da camada cortical, sinaptogênese e neurogênese, além do fato de que foram observadas alterações nos genes dependentes do hormônio tireoidiano nos cérebros pós-morte de pessoas com TEA (UCHIDA K e SUZUKI M, 2021).

### **Riscos para sequelas neurológicas**

De acordo com Núñez A, et al. (2017), o desenvolvimento neurológico durante os primeiros três anos de vida são altamente dependentes de hormônios da tireoide. Além disso, 8-27% de crianças com Hipotireoidismo congênito possuem um QI menor que 70 em países que não implementaram programas de acompanhamento da condição fisiológica. Por outro lado, países que possuem programas de acompanhamento possuem um percentual perto de 0%. Por fim, o grau de incapacidade causado pelo HC depende do tempo da detecção, do início da terapia e do adequado monitoramento (NÚÑEZ A, et al., 2017).

Prezioso G, et al. (2018) sugere que, embora a difusão da hormonioterapia tenha evitado as sequelas neurológicas graves do HC, ainda há muitas questões a serem esclarecidas. Apesar de a eficácia do tratamento precoce para recém-nascidos com HC e gestantes com hipotireoidismo seja amplamente reconhecida, o HS e a hipotiroxinemia materna continuam sendo assuntos de debate e por isso mais debates e estudos devem ser feitos (PREZIOSO G, et al., 2018).

### **Seguimento Ambulatorial**

Crianças que apresentam deficiência de hormônio tireoidiano durante o período perinatal ainda retêm as assinaturas de defeitos hormonais temporários no cérebro adulto. Este caso indica fortemente que os hormônios da tireoide, como levotiroxina, são essenciais para o desenvolvimento do cérebro (UCHIDA K e SUZUKI M, 2021).

De acordo com Razón-hernández K, et al. (2022), o tratamento ideal com L-T4 é essencial para atenuar os déficits neuropsicológicos, pois doses adequadas de L-T4 e início precoce do tratamento permite que os pacientes com HC atinjam escores de QI dentro dos valores de referência e evita que eles obtenham escores classificados como média baixa, limítrofe ou extremamente baixo. Os fatores ligados ao tratamento com L-T4 são determinantes para a evolução e limitação das sequelas em pacientes diagnosticados com HC (RAZÓN-HERNÁNDEZ K, et al., 2022). De acordo com as recomendações, “o tratamento deve ser iniciado imediatamente, preferencialmente nas duas primeiras semanas de vida, com dosagem inicial de 10–15 µg/kg/dia de L-T4. Deve-se manter o TSH sérico, FT4 e T4 dentro da faixa de referência específica para a idade é o ideal” (RAZÓN-HERNÁNDEZ K, et al., 2022). Razón-hernández K, et al. (2022) demonstrou que o início precoce do tratamento, com doses de L-T4 de ~11,4 µg/kg/dia, favorece o desenvolvimento e o crescimento integral de crianças com HC, que podem atingir um desempenho comparável ao de crianças saudáveis.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Fica evidente que os hormônios da tireoide são essenciais para o desenvolvimento do cérebro e o déficit deles na fase neonatal e na infância levam principalmente a alterações no domínio sensorio-motor. A literatura mostra que vários fatores interagem para determinar o estabelecimento e a gravidade das sequelas em pacientes com hipotireoidismo congênito. Mas, é fato que quanto mais precoce a detecção e o início do tratamento com L-T4, mais serão otimizados os processos de desenvolvimento cerebral no período de maior neuroplasticidade, influenciando em melhor neurodesenvolvimento a longo prazo. No entanto, novas pesquisas devem ser realizadas para avaliar os fatores de risco de modo aprofundado e melhor caracterizar as alterações neuropsicológicas em pacientes com hipotireoidismo, bem como implementar e validar novas estratégias terapêuticas que visem ainda mais a diminuição das consequências do HC.

**REFERÊNCIAS**

1. ABBASI F, et al. Risk factors for transient and permanent congenital hypothyroidism: a population-based case-control study. *Thyroid Research*, 2021; 14(1).
2. ANDRADE CLO, et al. Congenital Hypothyroidism and the Deleterious Effects on Auditory Function and Language Skills: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 12: 671784.
3. BRUSA J, et al. Upper and Lower Limb Strength and Body Posture in Children with Congenital Hypothyroidism: An Observational Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020; 17: 4830.
4. CAMPOS M, et al. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 2017; 115: 1-6.
5. CHERELLA CE e WASSNER AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2017; 11.
6. FREZZATO RC, et al. Habilidade motora fina e linguagem expressiva em crianças com hipotireoidismo congênito. *CoDAS*, 2017; 29: 1-7.
7. HEATHER NL, et al. O impacto de fatores demográficos nos níveis de TSH do recém-nascido e na triagem de hipotireoidismo congênito. *Clin Endocrinol*, 2019; 91(3): 456–463.
8. HEMMATI F, et al. Hipotireoidismo congênito em recém-nascidos prematuros: um estudo retrospectivo decorrente de um programa de triagem na província de Fars, sudoeste do Irã. *Oman Med J*, 2019; 34(3): 262–265.
9. JESUS JIFS, et al. Complicações tardias identificadas na triagem neonatal para Hipotireoidismo congênito – revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(1): 815-834.
10. KLOSINSKA M, et al. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns – The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 860862.
11. LAMÔNICA DAC, et al. Desempenho em habilidades motoras, comunicativas e cognitivas de crianças com hipotireoidismo congênito tratadas desde o período neonatal. *CoDAS*, 2020; 32: 1-6.
12. LYALL K, et al. Neonatal thyroid hormone levels in association with autism spectrum disorder. *Autism Res.*, 2017; 10: 585–592.
13. NAAFS JC, et al. Cognitive and Motor Outcome in Patients with Early-Detected Central Congenital Hypothyroidism Compared with Siblings. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106: 1231–1239.
14. NÚÑEZ A, et al. Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism. *Revista Médica De Chile*, 2017; 145: 1579-1587.
15. PEDRO IGA, et al. Hipotireoidismo congênito, diagnóstico precoce e suas complicações: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 12: e10365.
16. PREZIOSO G, et al. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Hormone Research in Paediatrics*, 2018; 90(2): 73–81.
17. RAZÓN-HERNÁNDEZ KC, et al. Neuropsychological Alterations in Patients with Congenital Hypothyroidism Treated with Levothyroxine: Linked Factors and Thyroid Hormone Hyposensitivity. *Journal of Clinical Medicine*, 2022; 11(12): 3427.
18. UCHIDA K e SUZUKI M. Congenital Hypothyroidism and Brain Development: Association With Other Psychiatric Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 2021; 15: 772382.
19. WASSNER AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Pediatric Drugs*, 2017; 19: 291–301.
20. ZARIN MSS, et al. Aplicando métodos de classificação computacional para diagnosticar hipotireoidismo congênito: Um estudo comparativo. *Informática na Medicina Desbloqueada*, 2020; 18: 100281.