

CAPÍTULO 5

CORRELAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS DO SISTEMA ENDÓCRINO E TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES

Data de submissão: 06/07/2023

Data de aceite: 01/08/2023

João Alfredo Schiewe

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Departamento de Medicina
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5014605095768040>

Livia Hoyer Garcia Miranda

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Departamento de Medicina
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0021879377701826>

Rafaela de Almeida Cardoso Góes

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Departamento de Medicina
Guarapuava – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7211474882603797>

Amanda Oliveira Hoyer

Faculdade Pequeno Príncipe (FPP), Departamento de Medicina
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4488627884908585>

Eduardo da Silva Aparecido Nieto

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Departamento de Medicina
Guarapuava – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1823092938055788>

Pedro Augusto Clemente

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Departamento de Farmácia
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6472519213264789>

Jéssica Brandão Reolon

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Departamento de Farmácia
Guarapuava – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3819137545224583>

Luana Mota Ferreira

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Farmácia
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3414368705525953>

Juliana Sartori Bonini

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Departamento de Farmácia
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7239838542231670>

RESUMO: Objetivo: Buscar na literatura, publicações de artigos que correlacionem as doenças do sistema endócrino e transtornos do neurodesenvolvimento de lactentes no

período de 2018 a 2023. Métodos: Estudo de revisão bibliográfica, realizado nos meses de maio a junho de 2023, na base de dados Pubmed, sendo utilizado os seguintes descritores padronizados: “Infant”, “Neurodevelopmental disorders”, “Endocrine system diseases” e o operador booleano “AND”. Resultados: A partir das buscas realizadas foram identificados 175 artigos, sendo que apenas 14 se adequaram aos critérios de inclusão e versaram sobre o tema proposto. Conclusão: A partir desta revisão bibliográfica foi possível correlacionar as desregulações do sistema endócrino com o neurodesenvolvimento de lactentes. Os resultados encontrados indicam a importância das questões relacionadas às desregulações endócrinas no desenvolvimento infantil, com repercussões em toda a vida do indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Lactentes; Transtornos do Neurodesenvolvimento; Doenças do Sistema Endócrino

CORRELATION BETWEEN ENDOCRINE SYSTEM DISEASES AND INFANT NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

ABSTRACT: Objective: To search the literature for articles correlating endocrine system diseases and neurodevelopmental disorders in infants from 2018 to 2023. Methods: A bibliographic review study was conducted from May to June 2023 using the PubMed database. The following standardized keywords were used: “Infant,” “Neurodevelopmental disorders,” “Endocrine system diseases,” and the Boolean operator “AND.” Results: The searches identified 175 articles, of which only 14 met the inclusion criteria and focused on the proposed topic. Conclusion: This literature review allowed the correlation of endocrine system dysregulations with the neurodevelopment of infants. The findings indicate the importance of issues related to endocrine dysregulations in child development, with repercussions throughout an individual’s life.

KEYWORDS: Infant; Neurodevelopmental disorders; Endocrine system diseases.

INTRODUÇÃO

A fase lactente compreende o período em que a criança tem entre um mês a 23 meses de idade (EMIDIO, 2020) e é um período crucial do desenvolvimento infantil. O sistema hormonal é considerado um dos principais responsáveis pelo controle e desenvolvimento tecidual e de vários sistemas, dentre eles, o sistema nervoso, especialmente devido ao fato de controlar todas as outras funções orgânicas, seja de modo direto ou indireto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021). Desta forma, desregulações endócrinas durante o período lactente podem causar prejuízos severos ao neurodesenvolvimento de um indivíduo. Neste período, flutuações hormonais não fisiológicas são extremamente prejudiciais, dado que o organismo em desenvolvimento ainda é extremamente vulnerável (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

Ainda, durante o período de desenvolvimento infantil, mesmo concentrações baixas de hormônios endógenos podem causar mudanças permanentes na criança – desde efeitos severos como câncer e morte, até efeitos brandos como alterações enzimáticas – que não são observadas em adultos quando expostos aos mesmos níveis (AKHIGBE, 2022).

Outrossim, durante a fase supracitada, disruptores endócrinos (poluentes ambientais que interferem nas funções do sistema endócrino encontradas no meio ambiente em baixas concentrações), possuem um papel crítico no desenvolvimento do neonato (AKHIGBE, 2022).

Diante disso, este estudo se justificou tomando como ponto de partida as situações presentes no neurodesenvolvimento de lactentes e suas correlações com as doenças do sistema endócrino, além de evidenciar os riscos dos disruptores endócrinos ao desenvolvimento do sistema nervoso, evidenciando a necessidade de políticas de combate a estes compostos. Assim, este estudo tem como objetivo buscar na literatura, publicações de artigos sobre o papel das doenças do sistema endócrino nos transtornos do neurodesenvolvimento de lactentes no período de 2018 a 2023.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica, definido como um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação de aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUSA, 2017).

O período da coleta de dados foi entre os meses de maio a junho de 2023, na base de dados PubMed, sendo utilizado os seguintes descritores padronizados: “Infant”, “Neurodevelopmental disorders” e “Endocrine system diseases”, combinados com o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram artigos em inglês ou português publicados entre os anos de 2018 e 2023.

Após a seleção dos artigos conforme o critério de inclusão previamente definido, foram seguidos, nessa ordem, os seguintes passos: leitura exploratória; leitura seletiva e escolha dos materiais que se adequam aos objetivos e o tema deste estudo; leitura analítica e análise dos textos, finalizando com a realização de leitura interpretativa e redação.

Para a análise das publicações, elaborou-se um fichamento com os seguintes dados: autores, objetivo, método, e resultados. Os artigos foram analisados individualmente pelos pesquisadores.

RESULTADOS DISCUSSÃO

A partir das buscas realizadas foram identificados 175 artigos. Usando o critério de inclusão e após realizar a leitura exploratória, leitura seletiva e escolha dos materiais que se adequam aos objetivos e o tema deste estudo, foram selecionados 14 artigos (Figura 1) para a extração e análise dos dados.

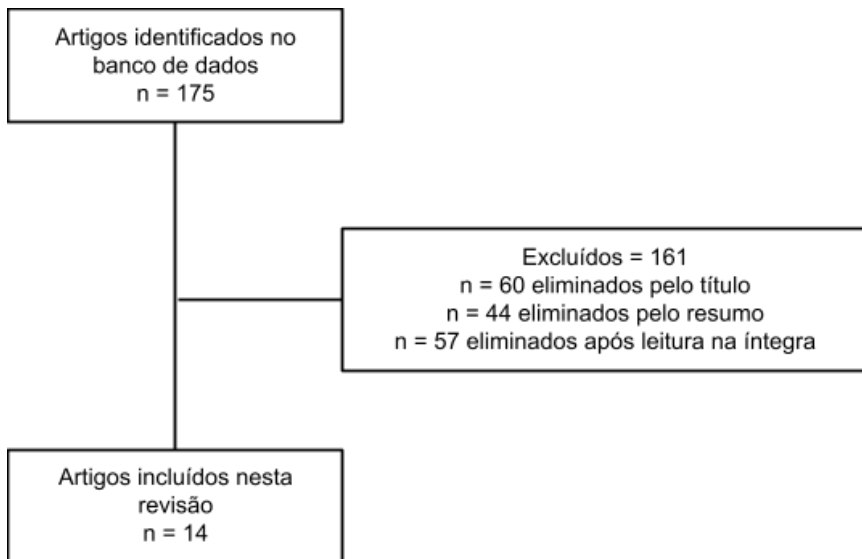


Figura 1 – Artigos identificados na base de dados PUBMED, segundo critério de seleção de dados.

Fonte: próprio autor.

Em relação ao tipo de desregulação endócrina relacionada à problemas no desenvolvimento neuronal de lactentes, um artigo tratou sobre uma deficiência enzimática com envolvimento do sistema endócrino (COLLIER, 2021), cinco trataram sobre hormônios tireoidianos (LÉGER, 2022; GOEL, 2020; VILLANGER, 2020; CREO, 2019; HERRERA-CHINCHAY, 2021), dois sobre hormônios andrógenos (CHEN, 2018; SAMANGO-SPROUSE, 2020), um sobre hormônios hipofisários (LIU, 2021), dois sobre hormônios paratireoidianos (DAVID, 2021; GOLAN-TRIPTO, 2020) e três sobre hormônios glicocorticóides (MESSIN, 2020; SEWELL, 2021; UYANGODAU, 2019).

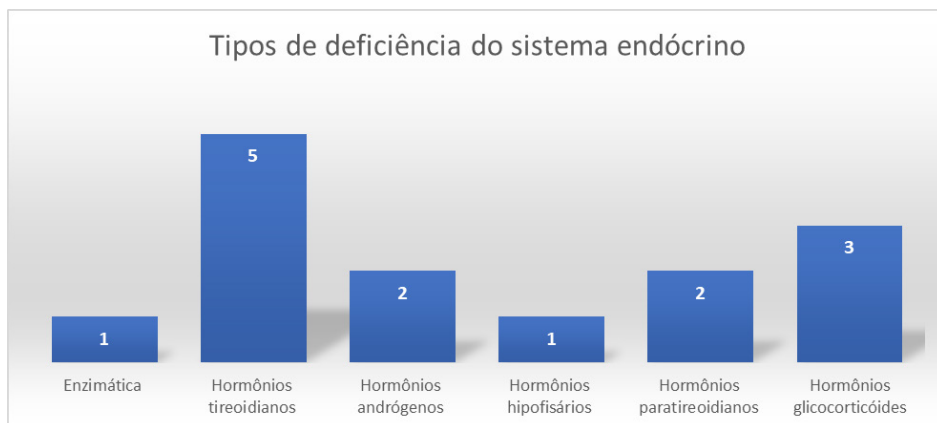


Figura 2 – Prevalência dos tipos de deficiência do sistema endócrino encontrados.

Fonte: próprio autor.

Foram incluídos estudos com abordagens qualitativas, inquérito de corte transversal e seccional, estudos de coorte e relatos de caso relacionados às doenças do sistema endócrino em lactentes e prejuízos no neurodesenvolvimento. No quadro 1 encontram-se os dados extraídos dos trabalhos, os quais foram: autores, objetivo, método, e resultados.

Autores	Objetivos	Método	Resultados
COLLIER JJ <i>et al.</i> (2021)	Investigar consequências da autofagia mediada por ATG7 defeituosa em humano para o desenvolvimento.	Trata-se de um estudo de coorte transversal. Foi realizada análise genética, clínica e de neuroimagem envolvendo cinco famílias. Investigações mecânicas foram conduzidas com o uso de fibroblastos derivados de pacientes, espécimes de biópsia de músculo esquelético, fibroblastos embrionários de camundongose leveduras.	Houve correlação de transtornos do neurodesenvolvimento com envolvimento do sistema endócrino em doze pacientes de cinco famílias com variantes distintas de ATG7.
LÉGER, J, DELCOUR, C, CAREL,JC (2022)	Revisar o diagnóstico e manejo de pacientes com doenças congênitas da tireóide durante os períodos fetal e neonatal. Inclui a descrição de um caso de hipertireoidismo autoimune fetal e neonatal.	Trata-se de um artigo de revisão e relato de caso. Não foi informada abase de dados utilizada. Foifeito o relato de caso de uma lactente com disfunção tireoidiana.	O hipotireoidismo congênito foi correlacionado com um atraso no neurodesenvolvimento.
CHEN, J <i>et al.</i> (2018)	Investigar se o criptorquidismo está associado a riscos aumentados de distúrbios do neurodesenvolvimento.	Trata-se de um estudo de coorte. Usando registros de Saúde populacionais, foram avaliados os dados de meninos nascidos vivos na Dinamarca entre 1979 e 2008.	A testosterona fetal influencia o desenvolvimento do cérebro, e a deficiência de testosterona afeta o número de neurônios e a formação de espinhas dendríticas dentro da área pré-óptica dimórfica sexual no hipotálamo.
LIU, APY <i>et al.</i> (2021)	Descrever alterações genéticas, cursos clínicos, resultados e complicações em todos os casos conhecidos de blastoma hipofisário.	Trata-se de um estudo de coorte. Este estudo observacional compreendeu uma coorte multi-institucional de 17 pacientes com Blastoma hipofisário.	Houve complicações neuroendócrinas e de neurodesenvolvimento em alguns paciente com blastomas hipofisários.
GOEL, D <i>et al.</i> (2020)	Avaliar a relação entre os níveis de T4 livre duas semanas após o nascimento e os marcadores precoces do resultado do neurodesenvolvimento.	Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de dados coletados prospectivamente de bebês nascidos de menos de 29 semanas de gestação, internados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2014.	O hipotireoidismo congênito foi correlacionado com um atraso no neurodesenvolvimento.

DAVID, O <i>et al.</i> (2021)	Avaliar o perfil endócrino de pacientes com Síndrome de hipoparatiroidismo-retardo mental-dismorfismo.	Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. O estudo utilizou uma análise retrospectiva de uma grande coorte de pacientes em um único centro médico universitário. Sessenta e três pacientes foram diagnosticados com HRD durante 1990 a 2019; 58 deles tiveram uma avaliação endócrina.	Alguns achados dos pacientes com Síndrome de hipoparatiroidismo-retardo mental-dismorfismo foram: hipocampo pequeno, atrofia cerebral e corpo caloso fino.
VILLANGER, GD <i>et al.</i> (2020)	Estimar a associação entre o TSH neonatal abaixo do limiar para potencial hipotireoidismo congênito e o subsequente diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) usando uma coorte de nascimentos de base populacional.	Trata-se de um estudo de coorte. O estudo incluiu 405 casos de TDAH e 1.092 controles (nascidos entre 2003 e 2008) com concentrações de TSH neonatal disponíveis abaixo de 10 mU/L (corte para potencial hipotireoidismo congênito) medido em amostras de sangue seco coletadas 48-72 horas após o nascimento.	O risco de TDAH parece ser elevado entre os recém-nascidos com níveis baixos de TSH (ou seja, com status de hipertireoidismo), e essa associação foi encontrada principalmente entre as meninas.
SAMANG O-SPROUSE, CA <i>et al.</i> (2020)	Examinar o neurodesenvolvimento de uma população de meninos diagnosticados no pré-natal com Síndrome de Klinefelter (SK), investigar os efeitos potencialmente positivos da terapia hormonal precoce na linguagem, cognição e coordenação motora nesta população e identificar novos biomarcadores de risco associados à SK.	Trata-se de um estudo de coorte transversal. Duzentas e setenta e duas avaliações foram coletadas de 148 meninos diagnosticados no pré-natal com SK entre 0 e 36 meses e separados em um dos três grupos, dependendo da idade: Y1 (0-12 meses; n = 100), Y2 (13-24 meses; n = 90) e Y3 (25-36 meses; n = 82).	Correlacionou-se a deficiência de andrógenos na Síndrome de Klinefelter com um neurodesenvolvimento prejudicado.
CREO, A <i>et al.</i> (2019)	Descrever os padrões de disfunção tireoidiana induzida por amiodarona em pacientes pediátricos.	Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, estabeleceu-se e uma coorte retrospectiva de 527 pacientes pediátricos que receberam amiodarona entre 1997 e 2017. Definimos a terapia com amiodarona com duração de 3 a 30 dias como “curto prazo” e de mais de 30 dias como “longo prazo”.	Correlacionou-se o hipotireoidismo congênito com um neurodesenvolvimento prejudicado.
HERRERA-CHINHAY, L <i>et al.</i> (2021)	Descrever o desenvolvimento social, cognitivo e psicomotor de crianças com hipotireoidismo congênito atendidas no Instituto Nacional de Saúde Infantil em Lima, Peru.	Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. Revisou-se retrospectivamente 26 pacientes com hipotireoidismo congênito atendidos durante 2012-2017 no Instituto Nacional de Saúde Infantil.	Correlacionou-se o hipotireoidismo congênito com um neurodesenvolvimento prejudicado.

GOLAN-TRIPTO, I. <i>et al.</i> (2020)	Relatar o caso de um neonato com Síndrome de hipoparatiroidismo-retardo mental-dismorfismo com neuroblastoma congênito.	Trata-se de um relato de caso. Relatou-se o caso de um neonato com Síndrome de hipoparatiroidismo-retardo mental-dismorfismo com neuroblastoma congênito.	Correlacionou-se o hipoparatiroidismo com um prejuízo no neurodesenvolvimento. É a síndrome de hipoparatiroidismo-retardo mental-dismorfismo com neuroblastoma congênito.
MESSIN A, V <i>et al.</i> (2020)	Avaliar os efeitos cognitivos de longo prazo da terapia de reposição de glicocorticóides e o impacto do diagnóstico precoce em crianças com hiperplasia adrenal congênita (HAC).	Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo com 32 crianças com HAC e 52 controles populacionais pareados.	Correlacionou-se a hiperplasia adrenal congênita e a deficiência de glicocorticóides com um prejuízo no neurodesenvolvimento.
SEWELL, R <i>et al.</i> (2021)	Avaliar as chances de um diagnóstico de saúde comportamental entre jovens com diferenças de desenvolvimento sexual (DDS) ou hiperplasia adrenal congênita (HAC) em comparação com controles pareados no banco de dados PEDSNnet.	Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. Todos os jovens com diagnóstico de DDS (n = 1216) ou HAC (n = 1647) com pelo menos 1 consulta ambulatorial foram extraídos do banco de dados PEDSNnet e o escore de propensão combinado em 8 variáveis (1:4) com controles usando regressão logística multivariada.	Correlacionou-se a hiperplasia adrenal congênita e a deficiência de glicocorticóides com um prejuízo no neurodesenvolvimento.
UYANGO DAU K, KAMALA NATHAN P, METTAN AND, S (2019)	Relatar um caso de deficiência familiar de glicocorticóides apresentando hiperpigmentação, gigantismo e atraso no desenvolvimento motor.	Trata-se de um relato de caso de deficiência familiar de glicocorticóides apresentando hiperpigmentação, gigantismo e atraso no desenvolvimento motor.	Correlacionou-se a deficiência de glicocorticóides com um atraso na parte motora do neurodesenvolvimento.

Quadro 1 – Artigos identificados na base de dados PUBMED, segundo autores, objetivos, método e resultados.

Fonte: o próprio autor.

As doenças do sistema endócrino, na fase lactente do desenvolvimento de um indivíduo, são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de diversas outras comorbidades, ou decorrentes destas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021). Caso a enfermidade não seja identificada precocemente e tenha seu devido tratamento, transtornos no neurodesenvolvimento decorrentes são relativamente comuns (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021). A fase lactente é especialmente sensível às doenças do sistema endócrino, dado que alterações mínimas nos níveis fisiológicos hormonais – que não causariam danos graves em adultos – podem acarretar danos irreversíveis ao neurodesenvolvimento (AKHIGBE, 2022).

Os estudos selecionados trataram sobre desregulações de hormônios andrógenos, hipofisários, tireoidianos, paratireoidianos e glicocorticóides na população selecionada e

apontaram para correlações no neurodesenvolvimento decorrentes destas desregulações, além de descrever alguns sintomas e achados radiológicos associados. Os estudos apontam que há correlação entre mudanças nos níveis fisiológicos dos hormônios supracitados e atrasos no neurodesenvolvimento em lactentes.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão bibliográfica foi possível identificar correlações entre as doenças do sistema endócrino nos transtornos do neurodesenvolvimento em lactentes, além de ser possível uma compreensão dos principais hormônios ligados ao neurodesenvolvimento. Os resultados encontrados indicam a importância do diagnóstico precoce das desregulações endócrinas em lactentes, dado seus efeitos catastróficos no desenvolvimento do sistema nervoso e de outros sistemas. Ressalta-se a importância dos testes de triagem neonatal preconizados no Programa Nacional de Triagem Neonatal, instituído pelo Ministério da Saúde, por permitir identificar alterações nos mais diversos sistemas do lactente a ser avaliado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

REFERÊNCIAS

AKHIGBE, Roland Eghoghosoa et al. **L-Arginine reverses maternal and pre-pubertal codeine exposure-induced sexual dysfunction via upregulation of androgen receptor gene and NO/cGMP signaling.** PloS one, v. 17, n. 9, e0274411, 13 set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274411>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde - departamento de atenção especializada. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal.** 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <http://www.sbtn.org.br/images/livros/Manual%20Normas%20tecnicas%20operacionais%20do%20pntn.pdf>.

CHEN, J., SØRENSEN, H. T., MIAO, M., LIANG, H., EHRENSTEIN, V., WANG, Z., YUAN, W., & LI, J. **Cryptorchidism and increased risk of neurodevelopmental disorders.** Journal of psychiatric research, v. 96, p. 153–161, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.006>.

COLLIER, J. J. et al. **Developmental Consequences of Defective ATG7-Mediated Autophagy in Humans.** The New England journal of medicine, v. 384, n. 25, p. 2406-2417, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915722>.

CREO, A. et al. **Patterns of amiodarone-induced thyroid dysfunction in infants and children.** Heart rhythm, v. 16, n. 9, p. 1436–1442, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.03.015>.

DAVID, O. et al. **Multiple Endocrine Deficiencies are Common in Hypoparathyroidism-Retardation-Dysmorphism Syndrome.** The Journal of clinical endocrinology and metabolism, v. 106, n. 2, p. e907–e916, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa807>.

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Desreguladores Endócrinos: Informações para o Pediatra.** No 10, 26 de Fevereiro de 2021.

EMÍDIO, S. C. D. et al. **Conceptual and operational definition of nursing outcomes regarding the breastfeeding establishment.** *Revista Latino-americana De Enfermagem*, v. 28, p. e3259, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3007.3259>.

GOEL, D., LUIG, M., MAHESHWARI, R., D'CRUZ, D., & GOYEN, T. A. **General Movement assessment and neurodevelopmental trajectory in extremely preterm infants with hypothyroxinaemia of prematurity (THOP).** *Early human development*, v. 144, p. 104886, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104886>.

GOLAN-TRIPTO, I. et al. **Congenital neuroblastoma in a neonate with hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndromE.** *Clinical dysmorphology*, v. 29, n. 1, p. 46–48, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCD.000000000000286>.

HERRERA-CHINCHAY, L., SILVA-OCAS, I., CASTRO-SILVA, N., & DEL ÁGUILA VILLAR, C. **Desarrollo social, cognitivo y psicomotor en niños peruanos con hipotiroidismo congénito [Social, cognitive and psychomotor development in peruvian children with congenital hypothyroidism].** *Andes pediátrica: revista Chilena de pediatría*, v. 92, n. 2, p. 235–240, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i2.1955>.

LÉGER, J., DELCOUR, C., & CAREL, J. C. **Fetal and Neonatal Thyroid Dysfunction.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 107, n. 3, p. 836–846, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab747>.

LIU, A. P. Y. et al. **Clinical Outcomes and Complications of Pituitary Blastoma.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 106, n. 2, p. 351–363, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa857>.

MESSINA, V. et al. **Cognitive Function of Children an Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia: Importance of Early Diagnosis.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 105, n. 3, p. e683–e691, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa016>.

SAMANGO-SPROUSE, C. A. et al. **Neurodevelopmental outcome of prenatally diagnosed boys with 47,XXY (Klinefelter syndrome) and the potential influence of early hormonal therapy.** *American journal of medical genetics. Part A*, v. 182, n. 8, p. 1881–1889, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61561>.

SEWELL, R. et al. **Behavioral Health Diagnoses in Youth with Differences of Sex Development or Congenital Adrenal Hyperplasia Compared with Controls: A PEDSnet Study.** *The Journal of pediatrics*, v. 239, p. 175–181.e2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.066>.

SOUSA, G. S. et al. **Revisão de literatura sobre suicídio na infância.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 9, p. 3099–3110, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017229.14582017>.

UYANGODA, K., KAMALANATHAN, P., & METTANANDA, S. **Familial glucocorticoid deficiency presenting with hyperpigmentation, gigantism, and motor development delay: a case report.** *Journal of medical case reports*, v. 13, n. 1, p. 280, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2206-5>.

VILLANGER, G. D. et al. **Neonatal thyroid-stimulating hormone and association with attention-deficit/hyperactivity disorder.** *Paediatric and perinatal epidemiology*, v. 34, n. 5, p. 590–596, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ppe.12643>.