

# HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO - DESAFIOS DIAGNÓSTICOS, IMPACTO CLÍNICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de submissão: 05/08/2024*

*Data de aceite: 01/10/2024*

**Luiza Rocha**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

**Danielle Abbud Backer**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

A gestão do HSC deve ser personalizada, levando em conta características individuais e fatores contextuais para otimizar os resultados clínicos e a qualidade de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipotireoidismo subclínico, diagnóstico, tratamento.

**RESUMO:** O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma condição caracterizada por níveis elevados de TSH (hormônio estimulante da tireoide) com FT4 (tireoideano livre) normal, afetando entre 2% e 25% da população global. Embora frequentemente assintomático, o HSC está associado a riscos como doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidemia, e complicações na gravidez, como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. A detecção do HSC é desafiadora devido à ausência de sintomas claros, tornando exames laboratoriais regulares essenciais. O tratamento com levotiroxina (LT4) é comum, especialmente em grávidas, para mitigar complicações. No entanto, a eficácia da LT4 é debatida, com algumas evidências sugerindo benefícios limitados, especialmente em idosos. A decisão de iniciar a terapia deve considerar a presença de sintomas e comorbidades.

## SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM - DIAGNOSTIC CHALLENGES, CLINICAL IMPACT, AND THERAPEUTIC APPROACHES: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Subclinical hypothyroidism (SCH) is a condition characterized by elevated TSH (thyroid-stimulating hormone) levels with normal FT4 (free thyroxine) levels, affecting between 2% and 25% of the global population. Although often asymptomatic, SCH is associated with risks such as cardiovascular diseases, hypertension, dyslipidemia, and pregnancy complications like gestational hypertension and preeclampsia. Detecting SCH is challenging due to the absence of clear symptoms, making regular laboratory tests essential. Treatment with levothyroxine (LT4) is common, particularly in pregnant women, to mitigate complications. However,

the efficacy of LT4 is debated, with some evidence suggesting limited benefits, especially in the elderly. The decision to initiate therapy should consider the presence of symptoms and comorbidities. Management of SCH should be personalized, taking into account individual characteristics and contextual factors to optimize clinical outcomes and quality of life.

**KEYWORDS:** Subclinical hypothyroidism, diagnosis, treatment.

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma condição em que há elevação dos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) enquanto os níveis de tiroxina livre (FT4) permanecem dentro da faixa de referência normal. Essa forma de hipotireoidismo é relativamente comum, com uma prevalência que varia globalmente, estimando-se que afete cerca de 2% a 25% da população, dependendo dos critérios diagnósticos e características demográficas da amostra. A condição tende a ser mais prevalente em idosos e em mulheres, especialmente durante a gravidez (XU Y, et al. 2023) (VAN DER SPOEL E, et al. 2024).

O diagnóstico de HSC é baseado na detecção de níveis elevados de TSH, que indicam uma possível disfunção da tireoide, enquanto o FT4 permanece normal. Esse desequilíbrio sutil pode não apresentar sintomas evidentes, tornando o HSC frequentemente assintomático e desafiador para a prática clínica. No entanto, a condição tem sido associada a diversas complicações, incluindo doenças cardiovasculares, dislipidemia, hipertensão e síndrome metabólica. Estudos indicam que o HSC também pode estar correlacionado com resultados adversos na gravidez, como abortos espontâneos, parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino (WANG W, et al. 2024).

A relação entre HSC e saúde cardiovascular tem sido objeto de crescente atenção. A pesquisa mostra que o HSC pode contribuir para um aumento no risco de eventos cardiovasculares, possivelmente devido ao impacto do TSH elevado na função cardiovascular e no metabolismo lipídico. A presença de HSC está associada a um maior risco de hipertensão e dislipidemia, que são fatores conhecidos de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, o HSC pode estar relacionado com um aumento na mortalidade cardiovascular, especialmente em idosos (SAFARI S, et al. 2024).

Durante a gravidez, o HSC é um tópico particularmente relevante. Estudos mostraram que mulheres grávidas com HSC têm um risco aumentado de complicações, como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. A presença de anticorpos antiperoxidase tireoidiana (TPOAb) pode complicar ainda mais a situação, aumentando o risco de aborto espontâneo e parto prematuro. A gestão do HSC em grávidas pode incluir a administração de levotiroxina (LT4), visando reduzir o risco de complicações adversas e melhorar os resultados perinatais. A eficácia do tratamento com LT4 na prevenção de complicações associadas ao HSC tem sido bem documentada, mostrando benefícios significativos em termos de redução de risco para o desenvolvimento de condições adversas durante a gravidez (ZHAO Z, et al. 2023).

Além das implicações cardiovasculares e obstétricas, o HSC também está associado a problemas hematológicos. A relação entre função tireoidiana e anemia tem sido objeto de estudos que indicam que níveis reduzidos de hormônio tireoidiano, mesmo que subclínicos, podem influenciar negativamente a hematopoiese, levando a uma maior prevalência de anemia (OUYANG Q, et al. 2023). A terapia com levotiroxina tem mostrado potencial para melhorar os níveis de hemoglobina em pacientes com hipotireoidismo, incluindo aqueles com HSC, embora a evidência ainda seja limitada e continue a ser investigada (AZIZI F, et al. 2022).

O tratamento do HSC é frequentemente abordado com cautela, especialmente em pacientes idosos. Enquanto a terapia com LT4 pode ser benéfica, sua eficácia e segurança em idosos com HSC são debatidas, com alguns estudos sugerindo que a terapia pode ajudar a normalizar os níveis de TSH e prevenir complicações associadas. A decisão de iniciar o tratamento deve levar em conta os riscos e benefícios potenciais, considerando a idade do paciente, comorbidades e o impacto potencial sobre a qualidade de vida e a saúde geral (WU M, et al. 2022).

Em resumo, o hipotireoidismo subclínico é uma condição complexa com diversas implicações para a saúde, incluindo riscos cardiovasculares, complicações na gravidez e possíveis efeitos sobre a hematopoiese. A compreensão completa de suas manifestações e a eficácia do tratamento continuam a ser áreas de pesquisa ativa, com a meta de melhorar a gestão clínica e os resultados para os pacientes afetados.

## MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “Hipotireoidismo Subclínico”, “diagnóstico” e “tratamento” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2019 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 2003 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), resultou em um total de 568 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 22 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 22 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 17 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 16 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

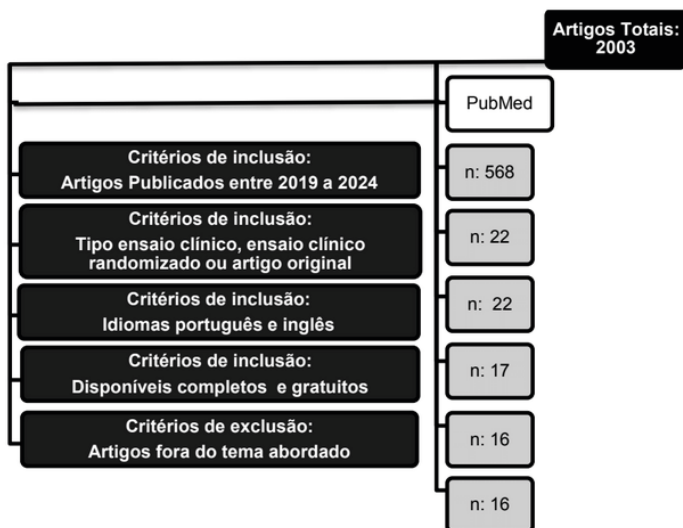


Figura 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

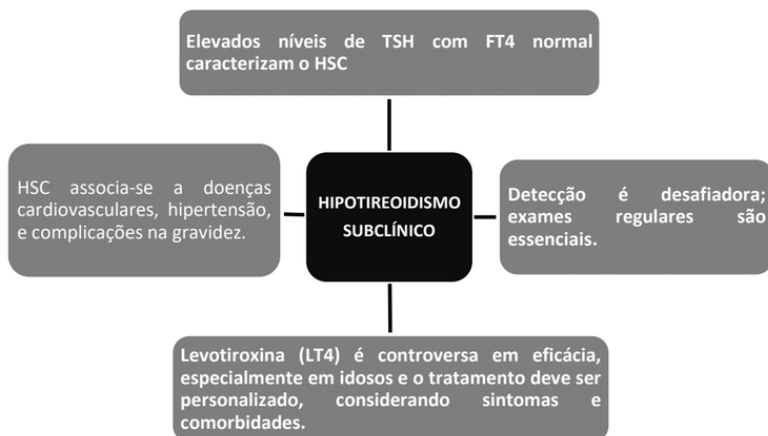


Figura 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

O hipotireoidismo subclínico é uma condição caracterizada por elevações moderadas no TSH (hormônio estimulador da tireoide) enquanto os níveis de fT4 (tireoideano livre) permanecem normais. Essa condição é frequentemente assintomática e é identificada principalmente através de exames laboratoriais de rotina. A discussão a seguir examina a definição, diagnóstico, causas e fatores de risco, sintomas e impacto clínico, tratamento e manejo, bem como o prognóstico do hipotireoidismo subclínico, com base nas análises dos textos discutidos (DU PUY RS, et al. 2022) (OUYANG Q, et al. 2023) (Wang W, et al. 2024).

O hipotireoidismo subclínico é definido pela elevação dos níveis de TSH acima da faixa normal de referência, enquanto o nível de fT4 continua dentro dos limites normais. Essa condição é identificada por exames laboratoriais e não necessariamente se associa a sintomas clínicos evidentes. De acordo com as análises, o diagnóstico é estabelecido quando há um aumento persistente do TSH sem evidências de alterações no fT4. A precisão do diagnóstico pode ser desafiada por variações diárias nos níveis de TSH e influências externas, como dieta, que podem afetar os resultados dos testes. Também foram analisadas a importância de múltiplas avaliações para garantir uma análise precisa da função tireoidiana, já que fatores como variações diurnas e a ingestão alimentar podem complicar o diagnóstico e interpretação dos resultados (WANG W, et al. 2024) (SAFARI S, et al. 2024).

Além disso, a introdução aponta para a prevalência do HSC em mulheres grávidas e sua associação com complicações como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia (VAN DER SPOEL E, et al. 2024). A decisão sobre o tratamento durante a gravidez deve ser cuidadosamente considerada, levando em conta o risco potencial de complicações e os benefícios do tratamento com levotiroxina (LT4), que pode melhorar os resultados perinatais (DU PUY RS, et al. 2022).

A prática clínica recomenda a reavaliação dos níveis de TSH em casos de elevação inicial para confirmar o diagnóstico e avaliar a necessidade de tratamento. Em pacientes assintomáticos, a decisão sobre iniciar o tratamento deve ser cuidadosamente considerada, levando em conta o potencial de progressão para hipotireoidismo clínico e o impacto na qualidade de vida (XU Y, et al. 2023).

O desenvolvimento do hipotireoidismo subclínico pode ser influenciado por uma variedade de fatores, incluindo predisposições genéticas, condições autoimunes, e fatores ambientais. De acordo as observações, mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) têm um risco aumentado de desenvolver hipotireoidismo subclínico, possivelmente devido a desequilíbrios hormonais e resistência à insulina associada à SOP. Além disso, a metformina, um medicamento comum para tratar SOP, não apresentou impacto significativo nos níveis de TSH. No entanto, a metformina influenciou a diminuição do fT4, indicando uma possível interação entre tratamento da SOP e a função tireoidiana (TROUVA A, et al. 2022) (VAN DER SPOEL E, et al. 2024).

Foi observado que outras condições, como hipertensão e diabetes, também são fatores de risco para o desenvolvimento de hipotireoidismo subclínico. A idade avançada é um fator importante, e também foi sugerido que o risco aumenta com a idade, refletindo a necessidade de monitoramento mais atento em pacientes idosos. Estudos adicionais exploram a complexidade dos fatores de risco e a interação entre condições comórbidas, o que pode complicar a identificação e tratamento do hipotireoidismo subclínico (DONG A, et al. 2022) (VAN DER SPOEL E, et al. 2024).

O impacto clínico do hipotireoidismo subclínico pode ser significativo, embora a condição seja frequentemente assintomática. Quando os sintomas estão presentes, eles podem incluir fadiga, ganho de peso, e constipação, que podem afetar a qualidade de vida do paciente (ZHAO Z, et al. 2023). A ausência de sintomas claros pode dificultar a decisão sobre iniciar tratamento, especialmente quando se considera o impacto potencial de tratamento com levotiroxina em diferentes contextos clínicos. O impacto do hipotireoidismo subclínico pode variar entre indivíduos, e a manifestação de sintomas pode ser influenciada por fatores como a presença de comorbidades e a gravidade da condição (OUYANG Q, et al. 2023).

A condição pode também influenciar a saúde cardiovascular e metabólica. A falta de um efeito significativo da levotiroxina sobre os níveis de hemoglobina em adultos mais velhos, pode indicar que o tratamento pode não ser sempre eficaz em melhorar parâmetros relacionados à saúde geral. O impacto da condição sobre a qualidade de vida e a saúde cardiovascular deve ser cuidadosamente monitorado, especialmente em pacientes com fatores de risco adicionais (ZHAO Z, et al. 2023) (AZIZI F, et al. 2022).

O tratamento do hipotireoidismo subclínico é uma área de debate contínuo. A levotiroxina é frequentemente utilizada para normalizar os níveis de TSH, mas sua eficácia e necessidade são temas controversos. A falta de impacto significativo da levotiroxina sobre os níveis de hemoglobina em adultos mais velhos, sugerindo que a eficácia do tratamento pode ser limitada e que o tratamento não deve ser universalmente aplicado a todos os pacientes com hipotireoidismo subclínico. A decisão de iniciar o tratamento deve considerar não apenas os níveis hormonais, mas também a presença de sintomas e o risco potencial de progressão para hipotireoidismo clínico (WU M, et al. 2022).

Além disso, explora-se como a ingestão alimentar pode influenciar os níveis de TSH, complicando o manejo e diagnóstico do hipotireoidismo subclínico. Estratégias de tratamento devem considerar fatores como dieta e a resposta individual ao tratamento para otimizar os resultados clínicos. A abordagem deve ser individualizada, levando em conta as características específicas do paciente e as interações entre diferentes fatores (BÜCHI AE, et al. 2022).

O prognóstico do hipotireoidismo subclínico geralmente é favorável, especialmente na ausência de sintomas ou complicações adicionais. No entanto, os estudos recentes indicam a necessidade de uma avaliação contínua para entender melhor a progressão da condição e as respostas ao tratamento. Destaca-se que, embora a metformina tenha mostrado um impacto limitado nos níveis de TSH, pode influenciar o nível de fT4, o que pode ter implicações no manejo clínico, especialmente em mulheres grávidas com SOP (TROUPA A, et al. 2022).

O tratamento com levotiroxina não mostrou um benefício significativo em melhorar os níveis de hemoglobina em pacientes idosos com hipotireoidismo subclínico. Essa evidência aponta para a necessidade de mais pesquisas para esclarecer os mecanismos subjacentes e a eficácia das intervenções. A análise de estudos recentes reforça a importância de uma abordagem baseada em evidências para a gestão do hipotireoidismo subclínico, com foco na personalização do tratamento e na avaliação dos resultados a longo prazo (DU PUY, et al. 2022).

Por fim, a compreensão do hipotireoidismo subclínico está em constante evolução, e a discussão sobre essa condição deve considerar a complexidade dos fatores envolvidos no diagnóstico e tratamento. Embora a levotiroxina possa ser benéfica para alguns pacientes, sua eficácia não é universal e deve ser avaliada com base em características individuais e comorbidades. A interação entre fatores hormonais, metabólicos e dietéticos complica o manejo do hipotireoidismo subclínico, e os estudos recentes sublinham a necessidade de uma abordagem personalizada para otimizar os resultados para os pacientes. Ensaio futuros devem continuar a explorar a eficácia das intervenções e a progressão da condição para fornecer uma visão mais clara sobre o manejo do hipotireoidismo subclínico.

## CONCLUSÃO

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma condição endócrina complexa, caracterizada por elevações moderadas dos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) enquanto os níveis de tiroxina livre (FT4) permanecem normais. A prevalência do HSC varia significativamente, refletindo uma faixa global estimada entre 2% e 25% da população. Essa variação é influenciada por critérios diagnósticos, características demográficas e contextos clínicos específicos, como idade e gênero. O impacto desta condição é amplamente reconhecido em diversas áreas da saúde, incluindo risco cardiovascular, complicações obstétricas e possíveis efeitos sobre a hematopoiese. O diagnóstico de HSC é tipicamente baseado na detecção de níveis elevados de TSH com níveis normais de FT4. Essa apresentação assintomática representa um desafio significativo para a prática clínica, pois muitos pacientes não apresentam sintomas evidentes, tornando o HSC difícil de identificar sem exames laboratoriais regulares. Estudos sugerem que, embora o HSC possa ser assintomático, ele está associado a um aumento no risco de várias complicações, incluindo doenças cardiovasculares, dislipidemia e hipertensão. O impacto clínico do HSC também pode se estender à gravidez, onde a condição está correlacionada com um aumento no risco de complicações como abortos espontâneos, parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino. A relação entre HSC e saúde cardiovascular tem recebido atenção significativa. O HSC pode contribuir para um aumento do risco de eventos cardiovasculares devido ao impacto do TSH elevado na função cardiovascular e no metabolismo lipídico. A presença de HSC está associada a um

maior risco de hipertensão e dislipidemia, ambos fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares. Além disso, evidências sugerem que o HSC pode estar relacionado a um aumento na mortalidade cardiovascular, particularmente em idosos. Portanto, a vigilância e a gestão proativas dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com HSC são cruciais para a prevenção de complicações graves. Durante a gravidez, o HSC apresenta desafios adicionais. Mulheres grávidas com HSC têm um risco aumentado de complicações como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. A presença de anticorpos antiperoxidase tireoidiana (TPOAb) pode agravar ainda mais essas complicações, aumentando o risco de aborto espontâneo e parto prematuro. O tratamento com levotiroxina (LT4) é uma estratégia frequentemente recomendada para melhorar os resultados perinatais e reduzir o risco de complicações associadas ao HSC. Estudos demonstram que a administração de LT4 pode melhorar significativamente os resultados para mulheres grávidas com HSC, evidenciando a importância do monitoramento e manejo adequado durante a gravidez. Além das implicações cardiovasculares e obstétricas, o HSC também está associado a problemas hematológicos. A relação entre função tireoidiana e anemia é complexa, com evidências sugerindo que níveis reduzidos de hormônio tireoidiano podem influenciar negativamente a hematopoiese, levando a uma maior prevalência de anemia. A terapia com levotiroxina tem mostrado potencial para melhorar os níveis de hemoglobina em pacientes com HSC, embora a evidência ainda seja limitada e continue a ser investigada. A pesquisa contínua é necessária para entender melhor os mecanismos subjacentes e os impactos do tratamento sobre a função hematológica em pacientes com HSC. O tratamento do HSC é uma área de debate contínuo. Embora a levotiroxina seja frequentemente utilizada para normalizar os níveis de TSH, a eficácia e a necessidade do tratamento permanecem controversas. Estudos indicam que a levotiroxina pode não ter um impacto significativo sobre os níveis de hemoglobina em adultos mais velhos, sugerindo que o tratamento pode não ser sempre eficaz em melhorar parâmetros relacionados à saúde geral. A decisão de iniciar a terapia com levotiroxina deve considerar não apenas os níveis hormonais, mas também a presença de sintomas e o risco potencial de progressão para hipotireoidismo clínico. Além disso, a ingestão alimentar pode influenciar os níveis de TSH, complicando o diagnóstico e manejo do HSC. Estratégias de tratamento devem levar em conta a dieta e a resposta individual ao tratamento para otimizar os resultados clínicos. A abordagem deve ser individualizada, considerando as características específicas do paciente e as interações entre diferentes fatores. A gestão do HSC deve ser personalizada para cada paciente, com foco na avaliação cuidadosa dos resultados dos testes e das necessidades individuais. O prognóstico para pacientes com HSC é geralmente favorável na ausência de sintomas ou complicações adicionais. No entanto, os estudos recentes sublinham a necessidade de uma avaliação contínua para compreender melhor a progressão da condição e as respostas ao tratamento. O tratamento com levotiroxina pode não mostrar benefícios significativos em todos os pacientes, especialmente em idosos, e a eficácia das intervenções continua a



ser um tema de pesquisa ativa. A compreensão do HSC está em constante evolução, e a discussão sobre essa condição deve considerar a complexidade dos fatores envolvidos no diagnóstico e tratamento. Embora a levotiroxina possa ser benéfica para alguns pacientes, sua eficácia não é universal e deve ser avaliada com base em características individuais e comorbidades. A interação entre fatores hormonais, metabólicos e dietéticos complica o manejo do HSC, e os estudos recentes sublinham a necessidade de uma abordagem personalizada para otimizar os resultados para os pacientes. Ensaio futuros devem continuar a explorar a eficácia das intervenções e a progressão da condição para fornecer uma visão mais clara sobre o manejo do hipotireoidismo subclínico. A análise dos dados recentes destaca a importância de um manejo cuidadoso e individualizado para o HSC. A decisão sobre iniciar a terapia deve considerar os riscos e benefícios potenciais, levando em conta a presença de comorbidades e o impacto na qualidade de vida e na saúde geral do paciente. Compreender as complexidades do HSC e a eficácia das intervenções ajudará a melhorar a gestão clínica e os resultados para os pacientes afetados, promovendo uma abordagem baseada em evidências e centrada no paciente.

## REFERÊNCIAS

Wang W, et al. **Effects of levothyroxine in subclinical hypothyroidism and heart failure with reduced ejection fraction: An open-label randomized trial.** Cell Rep Med. 2024 Apr 16;5(4).

Safari S, et al. **Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters, serum irisin and obesity values in women with subclinical hypothyroidism: a double-blind randomized controlled trial.** Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Dec 21;14:1306470.

Vvan Der Spoel E, et al. **Incidence and Determinants of Spontaneous Normalization of Subclinical Hypothyroidism in Older Adults.** J Clin Endocrinol Metab. 2024 Feb 20;109(3):e1167-e1174.

Xu Y, et al. **Thyroid V40 is a good predictor for subclinical hypothyroidism in patients with nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiation therapy: a randomized clinical trial.** Radiat Oncol. 2023 Aug 25;18(1):141.

Zhao Z, et al. **Association between levothyroxine treatment for maternal subclinical hypothyroidism with negative TPOAb and early child neurodevelopment: A prospective real-world clinical trial.** Acta Obstet Gynecol Scand. 2023 Sep;102(9):1183-1192.

Ouyang Q, et al. **Probiotics and Prebiotics in Subclinical Hypothyroidism of Pregnancy with Small Intestinal Bacterial Overgrowth.** Probiotics Antimicrob Proteins. 2024 Apr;16(2):579-588.

Azizi F, et al. **Efficacy and Safety of Long-Term Methimazole versus Radioactive Iodine in the Treatment of Toxic Multinodular Goiter.** Endocrinol Metab (Seoul). 2022 Dec;37(6):861-869.

Wu M, et al. **Dynamics of gut microbiota during pregnancy in women with TPOAb-positive subclinical hypothyroidism: a prospective cohort study.** BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Jul 26;22(1):592.

Büchi AE, et al. **Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: A nested study within a randomized placebo controlled trial.** Bone. 2022 Aug;161:116404. doi: 10.1016/j.bone.2022.116404. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35381390.

Dong A, et al. **Effects of calorie intake and sampling time on thyroid stimulating hormone concentration.** BMC Endocr Disord. 2022 Apr 1;22(1):85.

Trouva A, et al. **Thyroid Status During Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome and the Effect of Metformin.** Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Feb 21;13:772801.

Du Puy RS, et al. **No Effect of Levothyroxine on Hemoglobin in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Results From 2 Randomized Controlled Trials.** J Clin Endocrinol Metab. 2022 May 17;107(6):e2339-e2347.

Smid MC, et al. **Prenatal Nicotine or Cannabis Exposure and Offspring Neurobehavioral Outcomes.** Obstet Gynecol. 2022 Jan 1;139(1):21-30.

Palatnik A, et al. **Association between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in the Offspring.** Am J Perinatol. 2022 Jul;39(9):921-929.

Stuber MJ, et al. **Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020 Sep 16;75(9):e89-e94.

Van Der Gaag E, et al. **A Lifestyle (Dietary) Intervention Reduces Tiredness in Children with Subclinical Hypothyroidism, a Randomized Controlled Trial.** Int J Environ Res Public Health. 2020 May 23;17(10):3689.