

Hipotireoidismo subclínico - Revisão e atualização

Subclinical hypothyroidism - Review and update

Rogério Bosignoli

Coordenador do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE – UERJ

Michelle de Moura Balarini

Médica endocrinologista do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE – UERJ

Carolina Bastos da Cunha

Médica endocrinologista do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE – UERJ

Correspondência

Rogério Bosignoli

Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ
Av. 28 de setembro, 77 – Vila Isabel
Rio de Janeiro – RJ CEP: 20551-030
E-mail: rbosignoli@gmail.com

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico, definido como nível sérico elevado de tireotropina (TSH) com níveis normais de tiroxina livre (FT4), afeta até 10% da população adulta. O hipotireoidismo subclínico é comum e a maioria dos indivíduos pode ser observada sem, necessariamente, indicação de tratamento. O tratamento pode ser indicado para pacientes com hipotireoidismo subclínico e níveis séricos de tireotropina de 10mU/mL ou mais, mulheres grávidas ou indivíduos jovens e de meia-idade com hipotireoidismo subclínico e sintomas consistentes com hipotireoidismo leve.

Palavras-chave: hipotireoidismo; tireotropina; tiroxina

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism, defined as an elevated serum thyrotropin (TSH) level with normal levels of free thyroxine (FT4) affects up to 10% of the adult population. Subclinical hypothyroidism is common, and most individuals can be observed without treatment. Treatment might be indicated for patients with subclinical hypothyroidism and serum thyrotropin levels of 10mU/mL or higher, pregnant women, or for young and middle-aged individuals with subclinical hypothyroidism and symptoms consistent with mild hypothyroidism.

Keywords: hypothyroidism; thyrotropin; thyroxine

INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é a insuficiente produção e liberação dos hormônios da tireoide. É uma condição muito prevalente, atingindo até 7% da população em algumas partes do mundo⁽¹⁾, e especialmente frequente em mulheres e idosos. Na maioria dos casos, é irreversível.

O hipotireoidismo subclínico é uma condição laboratorial em que são encontrados níveis de TSH acima do valor superior da normalidade para a população, com níveis de T4 livre dentro da normalidade.⁽²⁾ As consequências do hipotireoidismo subclínico são muito variáveis e dependem da duração e do grau de elevação do TSH.⁽³⁾ Ainda há muitas questões a serem esclarecidas em relação ao hipotireoidismo subclínico, inclusive se altera o risco ou a mortalidade cardiovascular, se afeta negativamente os parâmetros metabólicos e se deveria ou não ser tratado com levotiroxina.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGIA

É uma condição de alta prevalência, alcançando 5% a 10% da população geral, especialmente entre mulheres e idosos.⁽²⁾ O hipotireoidismo subclínico também é mais frequente em indivíduos caucasianos e em regiões iodo-suficientes.⁽³⁾

ETIOLOGIA

Etiologicamente, a maioria dos casos de hipotireoidismo subclínico persistente tem como causa a tireoidite autoimune. Entretanto, vale ressaltar que mutações germinativas com perda de função no receptor do TSH são responsáveis por uma pequena parte dos casos.⁽³⁾

QUADRO CLÍNICO

É uma condição habitualmente assintomática, porém os sintomas, quando presentes, são inespecíficos e os resultados do tratamento na melhora do quadro clínico são conflitantes.⁽⁴⁾ Quando presentes, os sintomas e sinais são os mesmos do hipotireoidismo franco, ocorrendo no hipotireoidismo subclínico principalmente pela seca, redução da memória, lentificação do raciocínio, fraqueza muscular, cansaço, câimbras, intolerância ao frio, voz mais grave e rouca, edema palpebral, constipação.⁽³⁾

DIAGNÓSTICO

Definição de TSH elevado

Os níveis de TSH considerados normais variam de acordo com a faixa etária:

até 4,3mU/mL nos adultos até 59 anos; até 5,8mU/mL entre 60 e 79 anos; e até 6,7mU/mL a partir de 80 anos.⁽⁴⁾

Uma vez encontrado TSH aumentado com T4 livre normal, deve-se repetir os exames em 3 a 6 meses e dosar anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), a fim de caracterizar a presença de autoimunidade tireoidiana.⁽⁴⁾

De acordo com o nível do TSH, o hipotireoidismo subclínico geralmente é classificado em duas categorias: níveis de TSH levemente aumentados (4,0mU/mL a 10,0mU/mL) e concentrações de TSH mais gravemente aumentadas (>10,0mU/mL).⁽³⁾

A primeira e mais leve condição corresponde a cerca de 90% dos casos de hipotireoidismo subclínico. Entretanto, uma vez que vários fatores podem levar a anormalidades transitórias do TSH, são necessárias repetidas dosagens de TSH aumentado para a confirmação diagnóstica.⁽³⁾ Na ocorrência de doença transitória não tireoidiana, o ideal é aguardar 2 a 3 meses após a resolução do quadro para repetir a dosagem de TSH.⁽³⁾ É necessária a dosagem do T4 livre dentro da faixa de referência para a população para excluir hipotireoidismo franco.⁽³⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Persistindo a alteração, deve-se diferenciar as causas tireoidianas e não tireoidianas, como aumento fisiológico em idosos, obesidade grave, recuperação de doenças

graves, doença de Addison, resistência ao TSH, interferência no ensaio laboratorial – anticorpos heterófilos e macro-TSH –, drogas (amiodarona, lítio, interferon alfa, inibidores de tirosina quinase, inibidores de *checkpoint* imunológico) e excluir causas transitórias de aumento do TSH (tireoidite subaguda, pós-parto e de Hashimoto, lobectomia, radioiodoterapia para doença de Graves, radioterapia cervical, recuperação de uma doença grave não tireoidiana, suspensão da levotiroxina ou tratamento inadequado do hipotireoidismo franco).^(3,4)

Além disso, o pico noturno do TSH sérico pode ser atrasado em trabalhadores em turno noturno, naqueles indivíduos com padrões de sono irregulares, em seguida a exercícios vigorosos e em casos de transtorno de humor e depressão.⁽³⁾ Uma vez que os níveis de TSH se correlacionam com o índice de massa corporal e marcadores de resistência à insulina, concentrações de TSH >3,5mU/mL também são comuns em pessoas com obesidade.⁽³⁾

Em pacientes com insuficiência adrenal primária ou secundária/central, na ausência de hipotireoidismo central, podem-se encontrar níveis aumentados de TSH com níveis normais de T4 livre, de forma semelhante ao hipotireoidismo subclínico. Entretanto, quando o aumento do TSH ocorre apenas em decorrência da insuficiência adrenal, os níveis de TSH caem a partir da reposição de glicocorticoide.⁽⁵⁾ Pacientes com insuficiência adrenal devem receber reposição de glicocorticoide antes

da reposição de levotiroxina, de modo a evitar a exacerbação da insuficiência adrenal com o tratamento do hipotireoidismo.

CONSEQUÊNCIAS DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

Progressão para hipotireoidismo franco

A taxa anual de progressão para hipotireoidismo franco varia de 2% a 4%.⁽⁶⁾ O risco de progressão está relacionado à concentração sérica inicial de TSH (aumentando com valores de TSH >12mU/mL a 15mU/mL) e à presença de anticorpos antitireoperoxidase,⁽⁶⁾ sexo feminino, e níveis de T4 livre no limite inferior do intervalo de referência.⁽⁷⁾ Pacientes que receberam radioiodoterapia ou alta dose de radioterapia externa, têm grande possibilidade de progredir para hipotireoidismo franco. Em contrapartida, é provável a persistência do hipotireoidismo subclínico naqueles pacientes submetidos a cirurgia de tireoide por indicações que não o hipertireoidismo ou naqueles que receberam baixa dose de radioterapia externa por condições benignas na infância.⁽⁶⁾

Também já foi descrita a recuperação da função da tireoide em pacientes com hipotireoidismo subclínico, embora a frequência desse fenômeno não esteja clara e é mais provável em pacientes sem anticorpos antitireoidianos, com níveis de TSH <10mU/mL e dentro dos dois primeiros anos após o diagnóstico.⁽⁶⁾

Doença cardiovascular

O hipotireoidismo subclínico está associado a fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia, aumento do tecido adiposo epicárdico, aumento da espessura da íntima-média da carótida e disfunção endotelial.^(7,8) A alteração do perfil lipídico, especialmente o aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol, e a disfunção endotelial apresentam melhora com o tratamento do hipotireoidismo subclínico.⁽⁴⁾ Já foi demonstrada maior resistência à insulina em pacientes com síndrome de ovários policísticos quando há concomitante hipotireoidismo subclínico.⁽²⁾ Há associação do hipotireoidismo subclínico com a síndrome metabólica, mas não foi demonstrada redução significativa do IMC com o tratamento do hipotireoidismo subclínico com levotiroxina.⁽²⁾ Além disso, evidências de vários estudos sustentam a associação entre hipotireoidismo subclínico e doença cardiovascular.⁽⁷⁾ Hipotireoidismo subclínico também foi associado com redução da fração de ejeção, redução da complacência arterial e aumento do risco de insuficiência cardíaca. Possivelmente através do aumento da ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, da vasoconstrição, da atividade simpática e da redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular.⁽⁷⁾ Embora o hipotireoidismo subclínico tenha sido associado tanto à doença cardiovascular como aos seus fatores de risco, isso não foi consistente em todos os estudos, e o risco cardiovascular

pode estar significativamente aumentado apenas em indivíduos jovens.⁽⁷⁾

Mortalidade

No hipotireoidismo subclínico, não há aumento de mortalidade por todas as causas, assim como não há evidência clara de desfechos clínicos desfavoráveis ou de benefícios do tratamento com levotiroxina acima dos 65 anos e principalmente acima dos 80 anos.^(9,10)

Estudos epidemiológicos demonstram aumento da mortalidade cardiovascular em indivíduos com hipotireoidismo subclínico. Em estudo com 3.450 pessoas com hipotireoidismo subclínico comparados com 51.837 controles eutiroidianos, o risco relativo (*hazard ratio* – HR) de mortalidade por doença coronariana foi 1,42 (IC 95% 1,03 a 1,95) para TSH entre 7,0mU/mL e 9,9 mU/mL, e 1,58 (IC 95% 1,10 a 2,27) para TSH entre 10mU/mL e 19,99mU/mL.⁽¹¹⁾

Hipotireoidismo e ganho de peso

O efeito do hipotireoidismo subclínico em relação ao ganho de peso parece mínimo. Estudo avaliou a associação entre função da tireoide e índice de massa corporal (IMC), e a diferença no peso após 5 anos foi de apenas 1kg.⁽¹²⁾ Outro estudo dividiu os pacientes em quartis, de acordo com o nível de TSH entre 0,5mU/mL e 10mU/mL. A diferença de peso em 3,5 anos, comparando o maior quartil com o menor quartil, foi de aproximadamente 2kg.⁽¹³⁾

Sintomas neuropsiquiátricos

Há resultados controversos em relação à associação de doenças neuropsiquiátricas com o hipotireoidismo subclínico, com trabalhos mostrando essa associação e outros que não demonstraram a associação do hipotireoidismo subclínico com depressão, ansiedade ou disfunção cognitiva.⁽⁶⁾

Alterações reprodutivas

Uma metanálise de quatro ensaios clínicos randomizados (RCTs) envolvendo 787 casais inférteis não encontrou uma associação de terapia com levotiroxina com melhor concepção ou taxas de nascidos vivos.⁽¹⁴⁾ A Associação Americana de Tireoide (ATA) recomenda que mulheres com hipotireoidismo subclínico que estão passando por fertilização *in vitro* sejam tratadas com LT4 para alcançar uma concentração sérica de TSH abaixo de 2,5 mU/mL.⁽¹⁵⁾

Alterações renais

Disfunção renal pode representar uma complicação do hipotireoidismo, inclusive do subclínico, em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.⁽²⁾ Hipotireoidismo subclínico foi associado a maior risco de lesão renal aguda em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST; o tratamento com levotiroxina foi associado à melhora da função renal.⁽²⁾

EFEITOS DA REPOSIÇÃO DE HORMÔNIOS DA TIREOIDE

Doença cardiovascular

Está estabelecido o aumento do risco cardiovascular e de insuficiência cardíaca, principalmente em jovens,⁽⁴⁾ mas os dados em relação ao uso de levotiroxina para melhora dos desfechos cardiovasculares em indivíduos com hipotireoidismo subclínico são limitados.⁽⁷⁾ Assim, o tratamento é controverso.⁽⁴⁾ O tratamento com levotiroxina pode apenas ser benéfico em alguns subgrupos, como em pacientes mais jovens ou com maior risco de doença cardiovascular.⁽⁷⁾ Não está claro se a melhora em fatores de risco cardiovascular e marcadores de risco cardiovascular com o tratamento com levotiroxina no hipotireoidismo subclínico confere benefício em doença cardiovascular ou mortalidade cardiovascular.⁽⁷⁾

Gestação

Na gestação, diagnóstico de hipotireoidismo é realizado quando os níveis de TSH são maiores que 4mU/mL. No primeiro trimestre da gestação, há aumento da demanda à produção hormonal pela tireoide materna, uma vez que a tireoide fetal só é funcionalmente madura a partir da 20^a semana de gestação. Até essa época, o feto depende dos hormônios da tireoide de origem materna, que são fundamentais para o seu desenvolvimento neurológico e cognitivo. O hipotireoidismo aumenta o risco de complicações maternas e fetais,

como abortamento de primeiro trimestre, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, prematuridade, baixo peso ao nascer e aumento de morbidade e mortalidade perinatal. A presença de anticorpo antitireoperoxidase aumenta o risco de desfechos adversos materno-fetais, mesmo que a mãe esteja eutireoidiana, inclusive o risco de tireoidite pós-parto.⁽¹⁶⁾

É recomendado o rastreamento universal com dosagem de TSH o mais precocemente possível na avaliação pré-natal. As situações encontradas podem ser diversas e as

condutas a serem adotadas também variam, conforme mostrado na Tabela 1.⁽¹⁶⁾

Idealmente, devem ser encaminhadas para o pré-natal de alto risco em conjunto com endocrinologista, gestantes com hipotireoidismo prévio ou diagnosticado na gestação ou com fatores de risco para descompensação (tireoidectomia ou radioiodoterapia prévia, irradiação prévia de cabeça e pescoço, *diabetes mellitus* tipo 1 ou outras doenças autoimunes, presença de bócio, hipo ou hipertireoidismo prévio ou anticorpo antitireoperoxidase positivo).

Tabela 1

Hipotireoidismo na gestação

| 1 - Hipotireoidismo prévio à gestação | |
|---|---|
| Meta de TSH pré-concepção: 2,5mU/mL | |
| TSH \leq 2,5mU/mL: Manter dose da levotiroxina até a gestação. | TSH $>$ 2,5mU/mL: Aumentar a dose da levotiroxina. |
| Confirmada gestação: independente do nível de TSH, aumentar levotiroxina em 30% (dobrar a dose em 2 dias da semana) o mais precoce possível e encaminhar ao pré-natal de alto risco | |
| 2 - Hipotireoidismo diagnosticado na gestação | |
| 2.1 - Hipotireoidismo clínico | |
| Encaminhar ao pré-natal de alto risco | |
| TSH $>$ 10mU/mL independente do T4 livre: iniciar levotiroxina 2 μ g/kg/dia | TSH $>$ 4mU/mL e \leq 10mU/mL com T4 livre baixo: iniciar levotiroxina 2 μ g/kg/dia |
| 2.2 - Hipotireoidismo subclínico | |
| TSH $>$ 4mU/mL e \leq 10mU/mL com T4 livre normal: iniciar levotiroxina 1 μ g/kg/dia | TSH $>$ 2,5mU/mL e \leq 4mU/mL com anti-TPO positivo: iniciar levotiroxina 50 μ g/dia |
| Gestante Eutireoidiana | |
| TSH \leq 2,5mU/mL ou TSH $>$ 2,5mU/mL e \leq 4mU/mL com anti-TPO negativo: consideramos que a paciente se apresenta em eutireoidismo. Somente será repetida a dosagem diante de qualquer suspeita clínica de disfunção tireoidiana. | |

Adaptado da referência 16

Nestes casos, a dosagem de TSH deve ser repetida ao longo da gestação. A meta do TSH durante a gestação é de até 2,5mU/mL. A cada ajuste de dose, nova dosagem de TSH e T4 livre deve ser realizada.⁽¹⁶⁾ No puerpério, em caso de hipotireoidismo prévio, deve-se retornar à dose de levotiroxina pré-concepcional. Se houve hipotireoidismo diagnosticado na gestação e a dose de levotiroxina foi de até 50µg, pode ser suspensa. Caso a dose utilizada tenha sido maior, deve-se reduzi-la em 25% a 50%. Em todos os casos, deve-se repetir TSH e T4 livre após 6 semanas.

MANEJO

Candidatos à reposição de T4

Devem ser consideradas as evidências científicas, o quadro clínico, a segurança e as preferências do paciente.

Recomenda-se tratar pacientes com menos de 65 anos com TSH >10mU/mL, com maior propensão a progredir para hipotireoidismo franco (portanto com evidências de doença tireoidiana autoimune) ou para efeitos desfavoráveis em longo prazo ou, ainda, com sintomas.^(3,4) Também podem ser considerados candidatos ao tratamento com levotiroxina os pacientes com menos de 65 anos com TSH >7mU/mL com alto risco cardiovascular. Pacientes com TSH entre 4,5mU/mL e 9,9mU/mL com alto risco de progressão para hipotireoidismo franco, ou seja, mulheres, níveis de TSH progressivamente

aumentados, anticorpo anti-TPO positivo ou com ultrassonografia de tireoide com aspecto de tireoidite autoimune, também podem ser considerados para tratamento com reposição hormonal. É importante ter cautela com paciente com mais de 65 anos e, especialmente, mais de 80 anos.⁽⁴⁾

Em pacientes com menos de 65 anos com hipotireoidismo subclínico com TSH <10,0mU/mL e com sintomas sugestivos de hipotireoidismo, pode ser considerada uma tentativa de reposição de levotiroxina.⁽³⁾ Para tais pacientes, a resposta ao tratamento deve ser avaliada 3 ou 4 meses após TSH sérico dentro da faixa de referência ser alcançado. Se não houver melhora dos sintomas, suspende-se a levotiroxina.⁽³⁾

Uma vez que se decide pelo tratamento do hipotireoidismo subclínico, o mesmo é feito com a administração diária de levotiroxina oral. O TSH sérico deve ser avaliado 2 meses após o início da levotiroxina e o ajuste de dose deve ser feito conforme necessário. O objetivo para a maior parte dos adultos é que se estabeleça nível de TSH sérico na metade inferior da faixa de referência, portanto de 0,4 mU/mL a 2,5mU/mL.⁽³⁾ A partir de então, os pacientes devem ser acompanhados ao menos anualmente.

Idosos

Valores de referência locais específicos por idade para o TSH sérico devem ser observados a fim de estabelecer o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico em idosos.⁽³⁾

Os pacientes idosos, com mais de 80 anos, com níveis de TSH até 10,0mU/mL devem ser cuidadosamente seguidos com uma estratégia de aguardar e observar, de forma geral evitando a reposição de levotiroxina.⁽³⁾

A dose inicial de levotiroxina em idosos varia com o contexto clínico, como a gravidade do hipotireoidismo, comorbidades presentes e uso de outras medicações. Em comparação com jovens, idosos requerem menor dose de levotiroxina em razão da reduzida massa magra e de menor metabolismo.^(9,10)

Idosos saudáveis sem doença cardíaca, principalmente com menos de 80 anos, podem iniciar dose plena de levotiroxina. Naqueles com mais de 80 anos e pacientes com comorbidades graves, principalmente coronariopatia e insuficiência cardíaca, deve-se iniciar com 12,5µg a 25µg, seguida por aumento progressivo a cada 4 a 8 semanas.⁽¹⁰⁾

Deve-se manter TSH entre 2mU/mL e 6mU/mL para evitar o tratamento excessivo ou insuficiente.⁽¹⁰⁾ Em pessoas com mais de 70 anos, considerar o alvo de TSH entre 6mU/mL e 7mU/mL.⁽⁹⁾

CONCLUSÃO

Embora o hipotireoidismo subclínico seja uma situação comum, sobretudo em idosos, ainda não existe consenso a respeito da indicação de seu tratamento. Sugere-se o início da reposição de levotiroxina diante de níveis de TSH persistentemente ≥ 10 mU/mL, ou ≥ 7 mU/mL, se houver risco cardiovascular aumentado. Nos pacientes com níveis de TSH entre 4,5mU/mL e 9,9 mU/mL, o tratamento deve ser indicado na presença de anticorpos antitireoidianos. Nas gestantes, iniciar tratamento se TSH > 4 mU/mL, ou TSH $> 2,5$ mU/mL na presença de anticorpos antitireoidianos.

REFERÊNCIAS

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390(10101):1550-62.
2. Urgatz B, Razvi S. Subclinical Hypothyroidism, Outcomes and management Guidelines: a Narrative Review and Update of Recent Literature. *Curr Med Res Opin*. 2023: 1-15.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215-28.
4. Sgarbi JA, Ward LS. A practical contemporary approach to decision-making on subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2021; 65(1):32-9.
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22(12):1200-35.
6. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *BMJ Clin Evid*. 2014 Feb 21;2014:0605. PMID: 24807886; PMCID: PMC3931439.
7. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 21;11:591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588. PMID: 33193104; PMCID: PMC7609906.

8. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep*. 2018 Mar 15;8(1):4579.
 9. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the Older Population. *Thyroid Res*. 2019; 12(2):1-10.
 10. Mazeto GMFS, Sgarbi JA, Ramos HE, Villagelin Neto DGP, Nogueira CR, Vaisman M, et al. Approach to adult patients with primary hypothyroidism in some special situations: a position statement from the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab*. 2022; 66(6):871-82.
 11. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1365-74.
 12. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4019-24.
 13. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24;168(6):587-92.
 14. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):92.
 15. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.
 16. Solha ST, Mattar R, Teixeira PF, Chiamolera MI, Maganha CA, Zaconeta AC, et al. FEBRASGO POSITION STATEMENT Rastreo, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação. *Femina*. 2022; 50(10):607-17.
-