

## **HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NA CRIANÇA**

### **Protocolo de Abordagem e Atuação**

#### GRUPO ESTUDOS TIROIDE SEDP-SPP

Maria Adriana Rangel  
Joana Serra Caetano  
Ana Laura Fitas  
Isabel Fernandes  
Joana Freitas  
Marisol Anselmo  
Patrícia Romão  
Raquel Coelho  
Rosa Arménia Campos  
Lurdes Sampaio

## **SIGLAS**

- AI** - Autoimune
- CV** – Cardiovascular
- DC** – Doença Celíaca
- DCV** – Doença Cardiovascular
- DM** – Diabetes Mellitus
- HSC** – Hipotiroidismo Subclínico
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- PHPT** - Pseudohipoparatiroidismo Ia
- PTH** - Paratormona
- ST** – Síndrome de Turner
- SRHT** – Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideas
- T21** – Trissomia 21
- TA** – Tensão Arterial
- TH** – Tiroidite de Hashimoto
- TSH** – *Thyroid Stimulating Hormone*

## INTRODUÇÃO

O **hipotireoidismo subclínico (HSC)**, designado também como **hipertireotropinémia isolada**, define-se como um nível sérico de TSH acima do limite superior do intervalo de referência, na presença de níveis séricos normais de tiroxina (T4) total e livre. Após o período neonatal, um valor de TSH **superior a 5mUI/l** é geralmente considerado anormal, tratando-se de uma definição puramente bioquímica [1-3]. Salienta-se, contudo, que os valores de TSH e T4L, após o período neonatal, variam de acordo com a idade e com o método usado na sua determinação, encontrando-se discriminados na tabela 1.

**Tabela 1-** Níveis séricos de TSH e T4 total e livre de acordo com a idade

Idade	TSH (mUI/mL)	T4 Livre (ng/dL)	T4 Total (ng/dL)
0-12 meses	0,6-7,3	0,9-2,3	7,2-15,7
1-5 anos	0,7-6,6	0,8-1,8	6,4-13,5
6-10 anos	0,8-6,0	1,0-2,1	6,0-12,8
11-18 anos	0,6-5,8	0,8-1,9	4,7-12,4
> 18 anos	0,4-4,2	0,9-2,5	5,3-10,5

(Adaptado de <www.uptodate.com> e Yebra Yebra J, Oliva Pérez P, Gómez Llorente JL, Guerrero-Fernández J. Disfunción tiroidea. Interpretación de las pruebas tiroideas. Manual de Diagnostico y Terapeutica en Endocrinologia Pediatrica V.1.1. Capitulo 36)

Pode ser classificado de acordo com a gravidade, como **ligeiro** (TSH acima do limite superior para a idade mas <10mUI/l) ou **grave** (TSH 10mUI/l) [3-5], ou de acordo com a etiologia, como **idiopático** ou **secundário** [6].

Devido à variabilidade dos níveis de TSH em indivíduos saudáveis e consoante diferentes métodos bioquímicos usados, **são necessárias pelo menos duas avaliações com valores de TSH acima do esperado, com níveis normais de T4L, para definir HSC** [3, 4].

Tem-se verificado um aumento da deteção destes casos, fruto dos rastreios realizados em situações como obesidade, baixa estatura, atraso do desenvolvimento psicomotor, etc. [2, 7]. O rastreio da função tiroideia está preconizado em pacientes assintomáticos que apresentem certas situações de risco, nomeadamente [8]:

1. Patologia autoimune (AI), como Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, Doença Celíaca (DC), vitiligo, ...
2. Cromossomopatias (Trissomia 21 – T21, Síndrome de Turner - ST)
3. Áreas endémicas para défice de iodo
4. Tratamento com fármacos que interferem com função tiroideia (ex. amiodarona, fenobarbital).

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que ocorra em 1,7-2,9% da população pediátrica [1, 4], sendo que elevações significativas da TSH > 10mU/l, ocorrem em apenas 0,4% [9]. Representa um número significativo das referências à consulta de endocrinologia pediátrica (cerca de 4%) [8].

## ETIOLOGIA

A etiologia do HSC é idêntica à do hipotireoidismo clínico, sendo a principal causa a tiroidite crônica autoimune ou tiroidite de Hashimoto (TH) – tabela 2.

**Tabela 2 - Etiologia da Hipertirotropinemia (adaptado de [3, 4, 10])**

<b>Tiroidite de Hashimoto</b>	Principal causa de HSC, sobretudo entre os 8 e os 18 anos e na Trissomia 21, ST e em crianças com outras patologias AI, como DC ou DM tipo 1.
<b>Hipertirotropinemia neonatal persistente</b>	Mais frequente em prematuros, pequenos para a idade gestacional, pós-fertilização <i>in vitro</i> ; em cerca de 30% surge associado a alterações morfológicas da tireoide ou causas genéticas.
<b>Genética</b>	Mutações heterozigotas do gene do recetor da TSH ( <b>RTSH</b> ), foram identificadas em 11-29% dos HSC idiopáticos. Na <b>T21</b> , o HSC ocorre em 25 a 60%, podendo ser autoimune ou não. <b>Pseudohipoparatiroidismo Ia</b> (PHP-Ia, Distrofia de Albright), a mutação no gene <i>Gsα</i> , que regula a via de sinalização ligada ao AMPc, causa resistência a múltiplas hormonas, nomeadamente PTH e TSH.
<b>Défice/excesso de iodo</b>	Mais raro. O consumo excessivo bem como défice de iodo podem ser causa de HSC, geralmente associado a bócio.
<b>Fármacos</b>	Mais frequentemente <b>Interferão α</b> , <b>antiepiléticos</b> (valproato, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), lítio e amiodarona.
<b>Exposição a radiação ionizante e produtos de contraste</b>	Sobretudo após <b>irradiação</b> , antes de transplante de medula óssea, em menores de 9 anos. Destes, 26% vão desenvolver HSC, sendo habitualmente <u>transitório</u> . A exposição a <b>contraste iodado</b> , pode aumentar o risco (2-6x) de desenvolver HSC, embora a duração e impacto dessa disfunção sejam desconhecidos.
<b>Disruptores neuroendócrinos</b>	Produtos químicos perfluoretados, bifenilos policlorados, dioxinas, bisfenol A, perclorato e ftalatos, encontrados em alimentos, químicos e produtos de consumo, podem interferir na função tiroideia.
<b>Obesidade</b>	HSC ocorre em 10-23% destes, geralmente como consequência e não como causa.
<b>Idiopática</b>	Incidência desconhecida.
<b>Macro-TSH</b>	Complexos de alto peso molecular de TSH, com baixa bioatividade, que se acumulam na circulação devido à depuração lenta causando falsa hipertirotropinemia. Raro (0,79% dos HSC).

## FISIOPATOLOGIA

A história natural do HSC pode evoluir para uma das seguintes situações:

- (1) resolução espontânea para um estado eutiroideu;
- (2) manutenção de um estado de HSC;
- (3) evolução para um hipotireoidismo clínico (com níveis baixos de T4L).

A evolução depende sobretudo da etiologia associada (tabela 1)[11].

A elevação da TSH no HSC é geralmente interpretada como um epifenómeno bioquímico marcador de disfunção tiroideia ligeira, traduzindo uma biodisponibilidade reduzida de hormona tiroideia a nível pituitário e dos tecidos periféricos [3, 5]. Por isso, níveis mais elevados de TSH traduzem uma disfunção tiroideia mais grave e maior risco de progressão para um hipotireoidismo clínico [1, 6, 11].

No HSC **idiopático** a evolução habitual é a remissão espontânea, tratando-se de uma condição **autolimitada** e **benigna**. De facto, nos casos ligeiros, com anticorpos negativos, sem bócio ou patologia associada, a grande maioria (cerca de 2/3) normaliza nos primeiros 3 meses de follow-up, e 1/4 até ao ano [9]. O agravamento ocorre apenas em cerca de 12% dos casos [4, 11, 12].

Na presença de **tiroidite crónica autoimune**, pelo contrário, o risco de progressão é maior, cerca de 30% a 50%, sendo que normaliza em apenas 10% a 20% [4, 5, 12], embora percentagens superiores (30-45%) estejam descritas [10]. São fatores associados a maior risco de progressão, os níveis de TSH (>7,5mU/l) e anticorpos mais elevados à apresentação e/ou a sua elevação progressiva, a presença de bócio, DC, T21, ST ou doença autoimune concomitante [1, 3, 4]. Outros fatores de risco são o sexo feminino e o estado pré-púbere [6, 13].

O HSC é particularmente comum nas crianças com **T21** (cerca de 60%) [3]. Excluindo o período neonatal, a incidência da hipertireotropinémia isolada pode chegar aos 85% nos lactentes [14]. No lactente e criança pequena, parece dever-se a uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide. É com frequência uma situação autolimitada, que tende a normalizar na maioria dos casos, sobretudo se anticorpos negativos e sem evidência de bócio. Na criança mais velha, há maior risco de tiroidite crónica autoimune e, nestes casos, cerca de 24% dos casos apresenta um agravamento ou progressão para hipotireoidismo clínico [3, 14]. Importa salientar, que neste grupo de crianças, cerca de 7% progridem para uma **Doença de Graves** [11, 12].

Nas meninas com ST, a evolução é tendencialmente mais negativa, com deterioração frequente da função tiroideia (45,5% vs. 11,9% nos idiopáticos) e necessidade de tratamento [10, 12].

Devido à redução do *cut-off* da TSH no rastreio neonatal, a hipertirotrópia neonatal, potencialmente transitória, tem vindo a ser mais frequentemente detetada. Quando isolada, pode ser secundária a um excesso ou défice de iodo materno ou neonatal, fármacos e prematuridade. Algumas alterações genéticas, como mutações heterozigóticas no recetor da TSH ou no gene que codifica a oxidase 2 dupla (DUOX2), também se têm associado à hipertirotrópia. Até 20% dos casos têm alterações morfológicas ligeiras e/ou do volume da glândula tiroideia. A informação quanto à história natural é ainda escassa mas, a maioria dos casos com elevações ligeiras da TSH, parece ter a sua função normalizada com o tempo, sendo que ~30% podem ter alterações persistentes ou agravamento [10].

### **EFEITOS DO HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO**

Além do risco associado à progressão para um hipotiroidismo clínico, a decisão de tratar um HSC, baseia-se fundamentalmente na presença de clínica e nos seus potenciais efeitos adversos a longo prazo.

A questão se o HSC causa sintomas é controversa, dado que os sintomas são pouco específicos e de difícil valorização, podendo ser evidentes alterações estruturais (bócio), clínicas e bioquímicas em alguns casos [2, 9].

Na população adulta, os efeitos adversos do HSC estão relativamente bem estabelecidos nomeadamente, insulinoresistência, dislipidemia, disfunção endotelial, doença coronária e insuficiência cardíaca [3, 6]. Na criança, pelo contrário, são mal compreendidos, quer pela ausência de estudos bem desenhados, quer pelos resultados contraditórios publicados. Por outro lado, também não há evidência de qualidade sobre o efeito da terapêutica nestes casos.

**Efeitos neurocognitivos:** em crianças mais velhas, alguns estudos sugerem um efeito negativo subtil do HSC a nível da atenção, sem diferenças significativas com o início do tratamento com levotiroxina [4, 6]. Um estudo recente com potenciais evocados [15], demonstrou um compromisso ligeiro nas capacidades cognitivas, com prolongamento do tempo de latência e dos potenciais evocados, e scores mais baixos na memória visual e verbal, com melhoria após tratamento, embora haja estudos com resultados contraditórios [16, 17].

**Crescimento linear:** o HSC não parece ter qualquer efeito na estatura final e maturação óssea [9], mesmo em casos com HSC prolongado [2-4, 6]. Nas crianças com T21 e HSC (mesmo que ligeiro), o tratamento com levotiroxina nos primeiros 3 anos de vida parece ter um efeito benéfico no crescimento linear e prevenir um excessivo ganho ponderal [14].

**Homeostasia óssea:** não foi demonstrado compromisso da mineralização óssea [1, 3].

**Obesidade:** o HSC é mais frequente em pacientes obesos, mas melhora com a perda de peso e com a mudança de estilo de vida, parecendo ser consequência, e não causa, do HSC [1]. Existem vários mecanismos propostos para a hipertireotropinemia na obesidade: elevação compensatória como adaptação para aumentar o gasto energético; um estado de resistência às hormonas tiroideias e desregulação neuroendócrina, levando a uma secreção anormal e excessiva de TSH [3, 18]. A leptina parece ter um papel na patofisiologia, afetando a regulação hipotalâmica da produção de TSH. Nestes pacientes é frequente haver um aumento da T3L, provavelmente adaptativa e secundária ao ganho ponderal [11, 18, 19] – esta relação causa-efeito também é notória e contrária na anorexia nervosa (com redução da TSH e T3L e aumento das mesmas após ganho ponderal) [2]. O tratamento com levotiroxina, em pacientes obesos com HSC ligeiro (TSH >5 e <10mUI/l) não parece melhorar o perfil lipídico, peso ou IMC, sendo a perda ponderal o fator mais decisivo quer na normalização da função tiroideia, quer na melhoria do perfil lipídico [18], embora sejam ainda necessários estudos randomizados de grande volume para tirar conclusões definitivas.

**Sistema cardiovascular:** sabe-se que o processo aterosclerótico se inicia na infância e progride até à vida adulta, eventualmente culminando em eventos cardiovasculares adversos. O sistema cardiovascular é rico em recetores para a TSH e este é um dos locais major de ação da mesma, sendo relativamente sensível a variações no nível de TSH [20]. Conhecendo os efeitos nefastos do HSC no adulto, uma preocupação

crecente com estes efeitos na criança tem originado vários estudos, que demonstram uma associação entre HSC e fatores de risco CV precoces conhecidos, como dislipidemia ligeira, aumento da adiposidade visceral, indicadores de aterosclerose subclínica, aumento da homocisteína e função ventricular alterada [2, 3, 5, 20-22]. Um estudo (citado em [3, 6]) revelou concentrações aumentadas de dimetilarginina, um aminoácido considerado marcador inicial de disfunção endotelial, com normalização 2 anos após terapêutica com levotiroxina. Já num estudo de Ergin *et al* [9], o HSC ligeiro não se associou a alterações do IMC, TA, metabolismo lipídico e glucídico após um ano de follow-up sem tratamento, sendo de salientar o curto tempo de seguimento neste trabalho. Mais recentemente, o nível de TSH correlacionou-se com a espessura íntima-média da carótida, embora esta relação seja menos expressiva quando entra em consideração com o perfil lipídico [23], o que sugere que nos pacientes obesos, o perfil lipídico adverso, continue a ser o principal fator de risco implicado. Em resumo, a evidência atual sugere que as crianças com HSC prolongado podem desenvolver um *cluster* de fatores de risco pró-aterogénicos subtis, podendo predispor a doença cardiovascular no futuro, não havendo ainda evidência conclusiva dos benefícios da terapêutica com levotiroxina.

## ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

(Consultar algoritmo final em anexo)

O primeiro passo na abordagem de um HSC é excluir um valor anormal causado por erro laboratorial, variação diurna da TSH e causas transitórias de elevação (recuperação de uma intercorrência infecciosa, tireoidite subaguda) - **repetir a avaliação analítica 4 a 12 semanas depois** [3, 4].

Nos casos de hipertirotrópemia persistente, iniciar investigação, começando pela **história clínica e exame objetivo**, com especial ênfase em:

- História pessoal de hipertirotrópemia neonatal, doença autoimune (DC, DM tipo 1, etc.) e/ou doença genética (ST, T21, PHP-Ia);
- História medicamentosa;
- Exposição prévia a radiação ionizante e/ou produtos de contraste;
- Déficit endêmico de iodo;
- História familiar de bócio, doença endócrina, doença genética ou autoimune;
- Exame físico e avaliação auxológica, com especial atenção para a presença de bócio, sinais de hipotiroidismo e/ou estigmas de síndromes genéticas.

Atendendo a que a TH é a principal causa de HSC, **todos** os pacientes devem ser avaliados para a **presença de anticorpos** (anti-peroxidase e anti-tiroglobulina) e devem realizar **ecografia tiroideia** na avaliação inicial [3, 4].

A restante investigação deve ser orientada pela história clínica e suspeita diagnóstica:

- Avaliação do perfil lipídico e metabolismo da glicose, na criança com obesidade, acantose ou história familiar de dislipidemia e obesidade;
- Rastreamento de resistência a outras hormonas (nomeadamente PTH) se sinais clínicos de PHP-Ia;
- Eventual estudo genético para o gene TSHR, ST, PHP-IA;
- Iodo urinário – a título individual tem pouca utilidade pois apenas reflete o consumo de iodo nos últimos dias, pelo que não está recomendado por rotina.

## TRATAMENTO

Sempre que se equacionar o início de tratamento, a criança deve ser orientada para a consulta de Endocrinologia Pediátrica e decidido individualmente.

A decisão de iniciar tratamento deve ser baseada na análise da etiologia provável, eventuais sintomas, nível de TSH e condições associadas [24]. Uma vez que as crianças que iniciam tratamento, acabam por manter esta terapêutica de forma prolongada, a decisão de medicar deve ser ponderada, considerando se se poderá tratar de uma situação **transitória** ou uma **hipofunção real** [5].

Deve ser **considerado tratamento com levotiroxina (0.25 a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , máximo de 200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ )** nas seguintes situações [1, 3, 4, 6, 13]:

- HSC **grave** (níveis de TSH  $\geq 10\text{mUI/l}$ ), independentemente da etiologia;
- HSC **ligeiro** (TSH 5-10mUI/l, tendo em conta os valores de referência para a idade), se:
  - Idade inferior a 3 anos
  - Bócio
  - Sintomas/sinais de hipotiroidismo
  - Agravamento progressivo durante o seguimento
  - História de irradiação prévia \*
  - Condições associadas a maior risco (ST, DM tipo 1, DC, T21)

\* Dado o efeito trófico exercido pela TSH nas células epiteliais tiroideias, nos casos pós-irradiação, o HSC pode aumentar o risco de cancro tiroideu, com implicações relevantes na decisão de tratar.

#### Outros tratamentos:

- Nas crianças com obesidade, deve ser promovida a perda de peso e alteração do estilo de vida. Não parece haver benefício em instituir tratamento com levotiroxina, nomeadamente em termos de IMC, adiposidade, crescimento e perfil lipídico [19], pelo que não está recomendado por rotina. Permanece duvidoso o seu benefício nas crianças com obesidade e presença de fatores de risco CV concomitantes (como dislipidemia, história familiar de DCV precoce, disfunção CV);

- Suplementação com iodo em áreas endémicas carenciadas;
- Suspender (quando possível) ou substituir fármaco causador do HSC.

#### Seguimento:

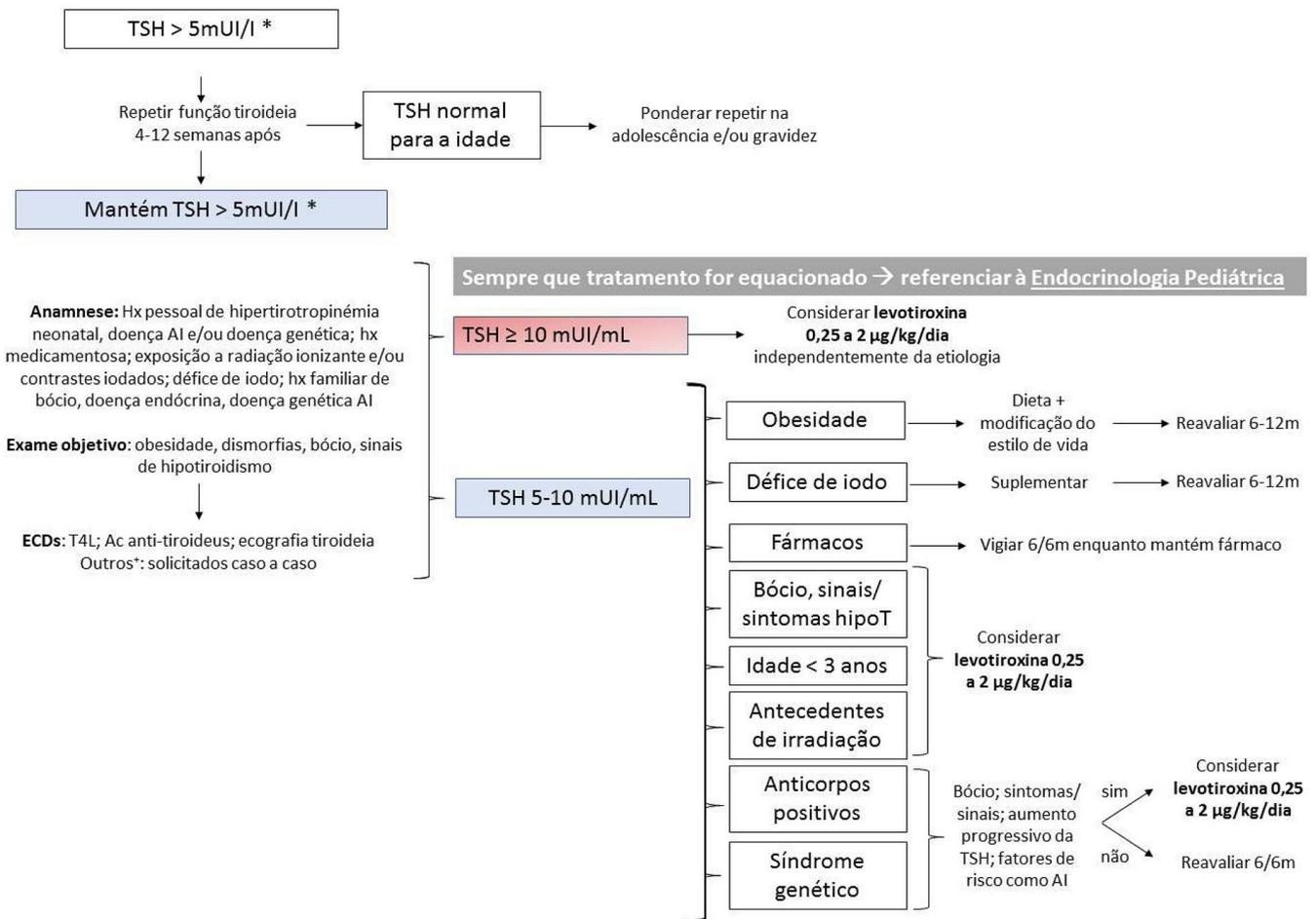
- Avaliação clínica e da função tiroideia a cada 6 meses (ou anualmente se elevação da TSH ligeira e idiopática em crianças maiores de 3 anos);
- Anticorpos anti-tiroideus e ecografia tiroideia a cada 1-2 anos;
- Nas crianças com T21 ou ST – mesmo que reversão a um estado eutiroideu, manter avaliação clínica e da função tiroideia regular (pelo menos anualmente);
- Se etiologia medicamentosa – manter avaliação clínica e da função tiroideia 6/6 meses e 6 meses após suspensão do fármaco em questão;
- No HSC idiopático, se elevação TSH ligeira e estável ao fim de 2 anos, avaliar apenas clinicamente - repetir se aparecimento de bócio ou sintomas/ sinais de hipotiroidismo;
- Em qualquer criança com HSC que resolveu, deve ser considerado reavaliação da função tiroideia mais tarde, particularmente na adolescência e na gravidez.

### CONCLUSÃO/MENSAGENS CHAVE

O HSC é na maioria dos casos uma condição **benigna e autolimitada**. A principal preocupação é se este se trata de uma manifestação de disfunção tiroideia e se poderá ter consequências, ainda que ligeiras, semelhantes às do hipotireoidismo clínico. Atualmente evidência crescente sugere uma associação com **fatores de risco cardiovasculares**, favorecedoras de alterações pró-aterogénicas, e interroga-se o benefício do tratamento com levotiroxina.

Há relativo consenso em medicar os hipotireoidismos subclínicos **graves** ( $TSH \geq 10mU/l$ ), associados a bócio e/ou sintomatologia, ou os que surgem em alguns grupos de risco (DM tipo 1, DC, ST, etc.). Contudo, a evidência atual não permite recomendar o tratamento de todos os HSC, sobretudo se ligeiros e assintomáticos, devendo ser decidido individualmente nestes casos e considerando vários fatores.

## ANEXO 1 - Algoritmo diagnóstico



**FIGURA 1 – Algoritmo de abordagem do Hipotiroidismo subclínico na criança.**

\* Ter em consideração os valores de referência de acordo com a idade (tabela 1).

\* Outros ECDs a solicitar caso a caso: perfil lipídico; metabolismo da glicose; paratormona (PTH); metabolismo fosfo-cálcico; estudo genético para o gene TSRH, Síndrome de Turner, Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a (Ac – anticorpos; AI – autoimunidade; ECDs – exames complementares de diagnóstico; HipoT – hipotiroidismo; hx – história; TSH – *thyroid stimulating hormone*; T4L – tiroxina livre)

## BIBLIOGRAFIA

1. Lazarus, J., et al., 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*, 2014. 3(2): p. 76-94.
2. Gawlik, A., et al., Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: is it clinically relevant? *Int J Endocrinol*, 2015. 2015: p. 691071.
3. Salerno, M., et al., Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. 12(12): p. 734-746.
4. Vigone, M.C., et al., Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *J Endocr Soc*, 2018. 2(9): p. 1024-1039.
5. Crisafulli, G., et al., Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: p. 109.
6. Gallizzi, R., et al., Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? *Ital J Pediatr*, 2018. 44(1): p. 25.
7. Sridhar, M., et al., Subclinical Hypothyroidism: A Prospective Observational Study from Southern India. *Indian Pediatr*, 2018. 55(3): p. 219-221.
8. Alvarez Casano, M. and J.P. Lopez Sigüero, Review of the natural course of subclinical hypothyroidism and study of its costs. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2019. 66(9): p. 550-554.
9. Ergin, Z., et al., Follow-up in children with non-obese and non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018. 31(10): p. 1133-1138.
10. Salerno, M., N. Imbroda, and D. Capalbo, MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE Subclinical hypothyroidism in children. *Eur J Endocrinol*, 2020. 183(2): p. R13-R28.
11. Valenzise, M., et al., Analysis of the factors affecting the evolution over time of subclinical hypothyroidism in children. *Ital J Pediatr*, 2017. 43(1): p. 2.
12. Wasniewska, M., et al., Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur J Endocrinol*, 2015. 173(6): p. 801-8.
13. Such, K., et al., Evaluation of Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Single-Center Study. *Int J Endocrinol*, 2016. 2016: p. 1671820.
14. AlAaraj, N., et al., Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study. *Acta Biomed*, 2019. 90(8-S): p. 36-42.
15. Sangun, O., et al., The Effects of Six-Month L-Thyroxine Treatment on Cognitive Functions and Event-Related Brain Potentials in Children with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015. 7(2): p. 102-8.
16. Kocaaslan Atli, S., et al., Auditory event-related potentials demonstrate early cognitive impairment in children with subclinical hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019. 32(7): p. 689-697.
17. Capalbo, D., et al., Cognitive Function in Children With Idiopathic Subclinical Hypothyroidism: Effects of 2 Years of Levothyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. 105(3).
18. Kumar, S., et al., Levothyroxine supplementation for obesity-associated thyroid dysfunction in children: a prospective, randomized, case control study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2019. 25(3): p. 107-113.
19. Niranjan, U. and N.P. Wright, Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children? *BMJ*, 2016. 352: p. i941.
20. Farghaly, H.S., et al., Epicardial Fat Thickness in Children with Subclinical Hypothyroidism and Its Relationship to Subclinical Atherosclerosis: A Pilot Study. *Horm Res Paediatr*, 2019. 92(2): p. 99-105.
21. Dahl, A.R., et al., Mild subclinical hypothyroidism is associated with paediatric dyslipidaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018. 89(3): p. 330-335.
22. Arslan, D., et al., Evaluation of cardiovascular risk by growth-differentiation factor-15 and tissue Doppler imaging in children with subclinical hypothyroidism. *Endocrine*, 2019. 65(3): p. 601-607.
23. Ruminska, M., et al., Serum TSH level in obese children and its correlations with atherogenic lipid indicators and carotid intima media thickness. *J Ultrason*, 2018. 18(75): p. 296-301.
24. Greggio, N.A., et al., Subclinical hypothyroidism in paediatric population treated with levothyroxine: a real-world study on 2001-2014 Italian administrative data. *Endocr Connect*, 2017. 6(6): p. 367-374.