



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**NELSON ELIAS ANDRADE JUNIOR**

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS EM PACIENTES  
HIPOTIROIDEOS EM TRATAMENTO**

RIO DE JANEIRO  
2008

**NELSON ELIAS ANDRADE JUNIOR**

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS EM PACIENTES  
HIPOTIROIDEOS EM TRATAMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos  
Thuler

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Lucia  
Elias Pires

RIO DE JANEIRO  
2008

616.8  
A553s      Andrade Junior, Nelson Elias,  
                  Sintomas depressivos e ansiosos em pacientes  
                  hipotiroideos em tratamento. / Nelson Elias Andrade Junior -  
                  Rio de Janeiro, 2008.

58 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler.  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Lucia Elias Pires.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do  
Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,  
Mestrado em Neurologia, 2008.

1. Sintomas depressivos. 2. Sintomas ansiosos. 3.  
Hipotireoidismo. I. Thuler, Luiz Claudio Santos. II. Pires, Maria  
Lucia Elias. III. Universidade Federal do Estado do Rio de  
Janeiro. IV. Título.

**NELSON ELIAS ANDRADE JUNIOR**

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS EM PACIENTES  
HIPOTIROIDEOS EM TRATAMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Rozenthal  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Fernanda Miguens Castelar Pinheiro

## **DEDICATÓRIA**

À minha esposa pelo amor incondicional e paciência, quando muitas vezes o convívio familiar foi prejudicado em detrimento de estudos e aperfeiçoamento científico.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus.

Ao professor Luiz Claudio Santos Thuler, pela paciência e por acreditar que seria possível quando até eu mesmo duvidava.

À professora Maria Lúcia Elias Pires pelo exemplo de profissionalismo e dedicação à Endocrinologia.

## RESUMO

Objetivo: Estudar a ocorrência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com hipotireoidismo tratadas e verificar se existe associação entre tais sintomas e o hipotireoidismo, comparando com um grupo de controle. Métodos: Foi realizado um estudo do tipo caso-controle, no período de julho de 2006 a março de 2008, no qual foram avaliados 100 pacientes (50 hipotireoideos e 50 eutireoidianos) quanto à presença de sintomas depressivos e ansiosos, utilizando-se as escalas de ansiedade e de depressão de Beck. O programa utilizado para a análise estatística foi o SPSS, versão 14. As comparações entre as variáveis contínuas foram feitas por meio do teste de Mann-Whitney. Para comparação de proporções entre dois grupos foram utilizados os testes Qui-quadrado e exato de Fisher, conforme a indicação. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Resultados: No que se refere às variáveis demográficas e epidemiológicas, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com hipotireoidismo primário e controles saudáveis. Quanto aos sintomas depressivos a ocorrência pareceu maior nos casos (28%) quando comparados aos controles (16%), mas a um grau não significativo ( $p = 0,15$ ). Com relação aos sintomas ansiosos observou-se que 40% dos casos apresentaram ansiedade contra 14% dos controles ( $p = 0,003$ ). A presença concomitante de ansiedade e depressão foi cinco vezes maior entre os casos do que entre os controles (20% versus 4%;  $p = 0,01$ ). Conclusão: O estudo apontou para uma maior probabilidade de pacientes com hipotireoidismo apresentarem sintomas ansiosos e depressivos quando comparados aos controles saudáveis, sugerindo a existência de uma associação entre tais sintomas e o hipotireoidismo.

Palavras-chave: Sintomas depressivos. Sintomas ansiosos. Hipotireoidismo.

## ABSTRACT

Objective: Study the prevalence of depressive and anxiety symptoms in treated hypothyroid patients comparing to a control group. Methods: It was performed a case control study, from July 2006 to March 2008, evaluating 100 patients (50 hypothyroid and 50 euthyroid) about the presence of depressive and anxiety symptoms using Beck Depression Scale and Beck Anxiety Scale. Statistical analysis was performed using software SPSS version 14.0. The comparisons between continuous variables were analyzed by Mann-Whitney test. To compare proportions between two groups it was used Chi-Square or Fisher exact tests, when indicated. Level of significance was set at  $p < 0.05$ . Results: There is no demographic or epidemiologic difference between hypothyroid and euthyroid subjects. Depressive symptoms seemed to occur more in cases (28%) compared to controls (16%), but a level not significant ( $p = 0,15$ ). Analyzing anxiety symptoms it was observed that 40% of cases had clinical anxiety compared with 14% of controls ( $p = 0003$ ). The concomitant presence of anxiety and depression was five times greater among cases than among the controls (20% versus 4%,  $p = 0.01$ ). Conclusion: This clinical case control study shown greater probability to develop anxiety and depressive symptoms in hypothyroid when compared with euthyroid patients.

Key words: Depressive symptoms. Anxiety symptoms. Hypothyroidism.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Importância do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide na etiopatogenia da depressão .....	19
Gráfico 1	Distribuição dos valores de TSH nos pacientes hipotiroideos (N=50) .....	34
Gráfico 2	Distribuição das doses diárias de levotiroxina nos pacientes hipotiroideos (N=50) .....	34
Gráfico 3	Comparação dos valores de TSH entre casos e controles (N=100) .....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e epidemiológicas dos casos (N=50) .....	32
Tabela 2	Descrição das características relacionadas aos sintomas depressivos e ansiosos dos casos (N=50) .....	33
Tabela 3	Comparação entre casos e controles das características demográficas e epidemiológicas (N=100) .....	35
Tabela 4	Comparação entre casos e controles para a presença de sintomas depressivos e ansiosos (N=100) .....	36
Tabela 5	Análise da frequência dos sintomas depressivos e ansiosos conforme os níveis de TSH nos casos (N=50) .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D II	Deiodinase tipo II
D III	Deiodinase tipo III
DSM IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
HT	Hormônio Tireoidiano
HHT	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide
HSC	Hipotiroidismo subclínico
HUGG	Hospital Univesitário Gaffreé e Guinle
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
$rT_3$	Triiodotironina reverso
SNC	Sistema Nervoso Central
$T_4$	Tetraiodotironina
$T_{4L}$	Tiroxina livre
$T_3$	Triiodotironina
TRH	Hormônio liberador de tireotrofinas
TSH	Hormônio Estimulador da Tireóide

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	13
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	14
4	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	15
4.1	DEPRESSÃO E ANSIEDADE .....	15
4.2	AS IODOTIRONINAS E OS TRANSTORNOS DO HUMOR E ANSIEDADE ..	18
4.3	HIPOTIROIDISMO .....	20
4.4	OS NEUROTRANSMISSORES E O HIPOTIROIDISMO .....	23
4.5	ESCALAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE DE BECK .....	24
4.5.1	<b>Conceitos gerais</b> .....	24
4.5.2	<b>Ansiedade</b> .....	26
4.5.2.1	<i>Definição Constitutiva</i> .....	26
4.5.2.2	<i>Definição Operacional</i> .....	27
4.5.3	<b>Depressão</b> .....	27
4.5.3.1	<i>Definição Constitutiva</i> .....	27
4.5.3.2	<i>Definição Operacional</i> .....	27
5	<b>METODOLOGIA</b> .....	29
5.1	DESENHO DO ESTUDO .....	29
5.2	VARIÁVEIS .....	31
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	31
5.4	DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS .....	32
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	39
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	41
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	48
	<b>ANEXO A - Inventário Beck de Ansiedade (Casa do Psicólogo, 2001)</b> .....	50
	<b>ANEXO B - Inventário Beck de Depressão (Casa do Psicólogo, 2001)</b> .....	52
	<b>ANEXO C - Questionário de Entrevista Clínica</b> .....	55
	<b>ANEXO D - Aprovação do CEP/HUGG</b> .....	58

## 1 INTRODUÇÃO

Embora existam algumas evidências de que discretas alterações tireoidianas predisponham a casos de depressão, a associação entre anormalidades específicas envolvendo a tireóide e quadros depressivos permanece pouco compreendida. Serão destacados nesta revisão os principais achados envolvendo os quadros depressivos e a função tireoidiana, com especial atenção na participação das monoaminas cerebrais nessa relação. Segundo a revisão de Boswell, Anfinson e Nemeroff (1997), a prevalência de sintomas depressivos no hipotiroidismo é de aproximadamente 50%, sendo que a depressão clínica ocorre em mais de 40 % das pessoas afetadas. O papel da função tireoidiana nas doenças depressivas é pouco claro. Em populações psiquiátricas, a taxa de hipotiroidismo clínico varia de 0,8% a 8%. Alterações comportamentais estão comprovadamente associadas ao hipotiroidismo há mais de 50 anos, independentemente da severidade da doença, quer no mixedema, quer no hipotiroidismo sub-clínico (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

O conhecimento da participação do papel do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) na resposta neuro-endócrina das doenças psicossomáticas avançou muito na última década, não tanto pelos conhecimentos da anátomo-fisiologia, mas, principalmente, pelas descobertas na área da farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos psicoterápicos (ESPOSITO; PRANGE; GOLDEN, 1997). Paralelamente, nas últimas 4 décadas, desde a substituição, em 1960, do extrato dissecado de tireóide purificada por levotiroxina sintética, muitas modificações têm ocorrido na prática clínica da terapia de reposição hormonal tireoidiana. A partir de 1980 após o surgimento de novos testes de imunoensaio, para detecção do TSH sérico, estabeleceu-se que a reposição de levotiroxina deveria manter-se em padrões os mais fisiológicos possíveis na busca incessante de imitar a fisiologia do HHT, resultando em redução de até 100 mcg/dia das doses anteriormente utilizadas (BAHLS; CARVALHO, 2004). Apesar de todos estes avanços parece haver um aumento do número de pacientes insatisfeitos com a terapia de reposição hormonal tireoidiana utilizada, por esta não prover melhoras significativas dos sintomas depressivos e de ansiedade no hipotiroideo. Em uma pesquisa clínica (SARAVANAN et al., 2002) feita na Inglaterra, 26,47% dos 204 pacientes declararam não terem apresentado nenhuma melhora dos sintomas psiquiátricos, mesmo após início da

THT. Em resposta a este fato, existem alternativas, como o uso de liotironina associada ou não a levotiroxina ou aumento da dose de levotiroxina para níveis supra- fisiológicos, para potencializar o tratamento antidepressivo em pacientes refratários ao tratamento usual, mesmo que esses não possuam doença tiroídiana evidente (BONO et al., 2004). Em outro estudo foi demonstrada melhora global da atividade neurológica funcional pela Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com 18-fluoro-deoxi-glicose em 10 pacientes do sexo feminino, eutiroidianas com depressão bipolar, após início da terapia de reposição hormonal com levotiroxina sintética em doses variadas (HOWLAND, 1993).

O achado de que a depressão pode coexistir com várias outras doenças auto-ímmunes sugere que o próprio quadro depressivo pode causar alterações no sistema imune, ou que a depressão é na verdade a própria doença auto-ímmune. Estudos de imuno-histoquímica comprovam o papel do hipotálamo mais especificamente do HHT em células gliais do núcleo mediano infundibular do terceiro ventrículo (FEKETE; LECHAN, 2007), com alterações em receptores específicos para hormônios tiroídianos e enzimas a ele relacionadas.

Finalmente trabalhos demonstraram uma maior prevalência de depressão e ansiedade em grupos de pacientes com hipotiroidismo sub-clínico quando comparados aos controles eutiroidianos (SAIT GÖNEN et al., 2004) indicando necessidade de ensaios clínicos para avaliar uma possível melhora com uso de levotiroxina (BONO et al., 2004).

## 2 JUSTIFICATIVA

A relação causal entre hipotireoidismo e sintomas depressivos e ansiosos não está esclarecida, podendo ser tanto por uma condição específica do HHT como por uma superposição de patologias distintas com sintomas clínicos semelhantes.

### 3 OBJETIVOS

- GERAL

Estudar a ocorrência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com hipotireoidismo.

- ESPECÍFICOS

1. Determinar a prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com hipotireoidismo;

2. Comparar a prevalência desses sintomas em um grupo de casos com aquela observada em um grupo controle de pacientes eutiroidianos;

3. Estudar a associação entre os níveis de TSH (hormônio estimulador da tireóide) e os sintomas depressivos;

4. Estudar a associação entre os níveis de TSH (hormônio estimulador da tireóide) e os sintomas de ansiedade.



## 4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1 DEPRESSÃO E ANSIEDADE

A depressão e ansiedade são manifestações psiquiátricas que freqüentemente coexistem, porém o mais comum é que pacientes ansiosos evoluam para quadros depressivos (BONO et al., 2004).

A depressão é uma condição médica prevalente, com forte tendência à cronificação e recorrência (RUMI; ORTIZ; MARCOLIN, 2004). É considerada o principal transtorno do humor e está freqüentemente associada à incapacitação funcional e comprometimento da saúde física, ocorrendo não raro associação com outras doenças. Os pacientes deprimidos apresentam limitação de sua atividade e bem-estar além de uma maior utilização de serviços de saúde (PENNINX et al., 1999). Dractu, Costa Ribeiro e Calil (1987) relataram que até 50% dos casos de depressão não são detectados pelo médico clínico e quando o são, freqüentemente, o tratamento é realizado de forma inadequada ou os pacientes não são acompanhados de forma correta. A prevalência de depressão é duas a três vezes mais freqüente nas mulheres do que em homens, atingindo de 3 a 12 % da população em geral, podendo chegar a 22 % em pacientes internados em unidade hospitalar (HAGNELL et al., 1982).

Há pouco mais de duas décadas já era estimado que a depressão seria considerada a primeira causa de incapacitação nos países em desenvolvimento, através de uma escala global para comparação de várias doenças. Quando comparada às principais condições médicas crônicas, ela só poderia ser igualada em incapacitação, às doenças isquêmicas cardíacas graves (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Sempre que a natureza psicológica do problema não é evidente, quando os sintomas são desproporcionais à situação que os provoca ou a suspeita de depressão ocorre em pessoas sem história prévia de transtorno do humor, deve-se realizar uma história clínica minuciosa e um exame físico acurado, acompanhados de exames laboratoriais direcionados às situações clínicas que mais comumente podem cursar com sintomas depressivos (PAYKEL, 1985). Assim, uma avaliação laboratorial com a realização de um hemograma completo, dosagem de uréia e creatinina, perfil hepático (TGO, TGP, Gama-GT), avaliação tireoidiana (T4 livre,

TSH, anti-TPO) e exame qualitativo de urina, podem ajudar a elucidar a etiologia do quadro depressivo e servem para descartar condições físicas que possam explicar o surgimento dos sintomas depressivos como anemias, infecções virais, doenças hepáticas entre outras, nesses casos a eliminação dos fatores causais pode resultar no desaparecimento dos sintomas.

A característica essencial de um episódio depressivo maior é a sua duração. Um período mínimo de duas semanas é necessário para que se estabeleça o diagnóstico, durante os quais deve existir humor deprimido ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades (HALES; YUDOFKY, 2006). O indivíduo também deve experimentar pelo menos quatro sintomas adicionais, extraídos de uma lista que inclui: diminuição da energia, alterações do sono e atividade psicomotora; alterações no apetite ou peso; sentimentos de desvalia ou culpa; dificuldade para pensar, se concentrar ou tomar decisões, ou pensamentos recorrentes sobre morte ou ideação suicida, planos ou tentativas de suicídio (ZUNG, 1972).

Embora não existam parâmetros biológicos ou fisiológicos para avaliar as manifestações clínicas da depressão, vários questionários com critérios operacionais são utilizados para diagnosticar a depressão. O mais utilizado na atualidade é o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

O tratamento farmacológico dos episódios agudos de depressão maior e distímia ou da terapia de manutenção deverá ser iniciado com uso de um antidepressivo adequado, levando-se em consideração características individuais do paciente como tipo de transtorno de humor, idade, condições clínicas, uso concomitante de outros medicamentos, além de custo e experiência do médico. Não é objetivo do presente estudo, abordar as formas de tratamento medicamentoso para depressão e patologias correlatas, porém, sempre que necessário, o paciente deverá ser encaminhado a um profissional com experiência no tratamento e na condução de casos refratários aos tratamentos iniciais (SOUZA, 1999).

A ansiedade é comumente secundária à situação de ameaça; trata-se, portanto, de uma resposta natural do ser humano que teve papel preponderante na sobrevivência da espécie. A ansiedade se manifesta clinicamente por sintomas cardiovasculares (palpitação), gastrintestinais (náusea e diarreia), autonômicos, (sudorese) e neurológico (cefaléia), sempre relacionada a fatos futuros, uma vez que

se trata de sentimento antecipatório, e colabora para adaptação a situações de risco (ORMEL et al., 1991). A ansiedade abrange sensações de medo; porém diferencia-se deste, pois no medo o paciente tem idéia exata do risco. É o caso do rato que evita aproximar-se do gato, pois sabe o risco que ele oferece. Na ansiedade o paciente evita o fenômeno estressor, mas não pode identificar o risco real, por exemplo, o paciente fica ansioso toda vez que vai dirigir, tornando impossível entrar em um automóvel. A ansiedade aguda sendo assim caracteriza-se por ser desproporcional ao risco tanto no aspecto quantitativo (intensidade) quanto no qualitativo (duração e interferência com as atividades de vida diária), se manifestando pelo estado permanente de alerta. A fisiopatologia dos fenômenos ansiosos se inicia com estímulos sensoriais que a partir do tálamo e de regiões próximas ao hipocampo leva à liberação de catecolaminas, que irão atuar por vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e gabaérgicas (NUTT; BELL; MALIZIA, 1998). Uma das explicações da fisiopatogenia da ansiedade, diz respeito a uma alteração funcional na via dopaminérgica, uma vez que existe uma diminuição na densidade de receptores para dopamina na região estriatal em pacientes com ansiedade (MILLAN; LEJEUNE; GOBERT, 2000). Tal fato pode ser explicado por uma redução do número de sinapses ou dos locais de recaptção de dopamina por neurônio nestas regiões. Acredita-se que os efeitos extrapiramidais eventualmente presentes em pacientes em uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina deve-se à modulação do sistema dopaminérgico ocasionado por estes medicamentos. O tratamento dos transtornos ansiosos é realizado com benzodiazepínicos associados ou não com antidepressivos (SCHMIDT et al., 2008).

## 4.2 AS IODOTIRONINAS E OS TRANSTORNOS DO HUMOR E ANSIEDADE

A busca de associação direta entre o cérebro e o funcionamento da tireóide é muito antiga. Surgiu primeiramente, em 1873, quando Gull demonstrou a associação de psicose e mixedema (ESPOSITO; PRANGE; GOLDEN, 1997). Asher em 1949, não somente confirmou esta assertiva, como alertou que quadros melancólicos na vigência de hipotireoidismo poderiam ser revertidos com uso de hormônio tireoidiano. Desde então, vários estudos surgiram demonstrando que os hormônios tireoidianos são fundamentais para o desenvolvimento normal do sistema nervoso central (SNC). São eles que regulam a cito-arquitetura neuronal e sinaptogênese durante o desenvolvimento embrionário, e seus receptores encontram-se fartamente distribuídos no SNC (MORREALE DE ESCOBAR; ESCOBAR DEL REY, 1999).

A importância dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento cerebral normal é evidente nos estudos de regiões onde ocorre deficiência endêmica de iodo. O déficit na ingestão deste mineral durante a gestação leva não somente ao retardo mental do feto como também a defeitos neurológicos como espasticidade, ataxia e surdo-mudez (MORREALE DE ESCOBAR; ESCOBAR DEL REY, 1999).

A forma peculiar com a qual as iodotironinas agem na depressão ainda não está totalmente explicada, contudo, a condição tireoidiana exerce influência importante nas vias cerebrais de sinalização intracelular e mudanças dos níveis de seus hormônios podem apresentar efeitos diretos no funcionamento cerebral.

Estudos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) em pacientes com depressão relatam algumas alterações descritas a seguir: a) aumento do nível plasmático de tiroxina (T<sub>4</sub>) em 20% a 30% dos casos; b) aumento do nível plasmático de anticorpos antitireoidianos em 15% dos casos; c) resposta diminuída da tireotropina (TSH) ao teste do hormônio liberador de tireotropina (TRH) em 25% dos casos; e d) aumento no líquido cefalorraquidiano de TRH. A relação entre estas anormalidades, as principais monoaminas cerebrais e os subtipos de quadros depressivos é complexa e ainda não permite o estabelecimento de hipóteses diretas de compreensão (BAHLS; CARVALHO, 2004).

Andersen e outros (2002) sugerem que em pacientes deprimidos o nível de T<sub>4</sub> está anormalmente elevado, em torno de 30% dos casos, tanto no plasma como no líquido céfalo-raquidiano havendo correlação direta entre o nível deste hormônio

e o grau de depressão. Além disso, os valores tendem a retornar ao normal após início do tratamento antidepressivo. Uma possível explicação bioquímica para este mecanismo reside no fato de ocorrer uma hipercortisolemia durante os episódios depressivos. Tal excesso de cortisol levaria a uma ativação dos neurônios hipotalâmicos produtores do TRH com aumento da produção de  $T_4$  pela tireóide (JURURENA; CLEARE; PARIANTE, 2004).

O  $T_3$  é outra iodotironina muito importante na fisiologia do eixo HHT com correlação na depressão, porém poucos estudos demonstraram alteração desta fração hormonal em pacientes deprimidos, talvez porque várias condições clínicas podem levar a alterações do nível de  $T_3$ , como a desnutrição, fome, estresse, associação com outras doenças e até mesmo o uso concomitante de medicamentos. Tal fato torna a interpretação dos níveis de  $T_3$  difícil, pois ele pode apresentar-se normal ou reduzido (KIRKEGAARD; KORNER; FABER, 1990).

Atualmente sabe-se que em pacientes deprimidos a conversão de  $T_4$  em  $T_3$  deixa de ser feita pela desidrodinase II (DII), devido aos altos níveis de cortisol e passa a ser realizada pela desidrodinase III (DIII), que converte o  $T_4$  em  $T_3$  reverso ( $rT_3$ ) que é uma forma metabolicamente inativa (FEKETE; LECHAN, 2007). Além disso, o próprio  $rT_3$  age numa alça de feedback negativa diminuindo os níveis de DII (Figura 1).

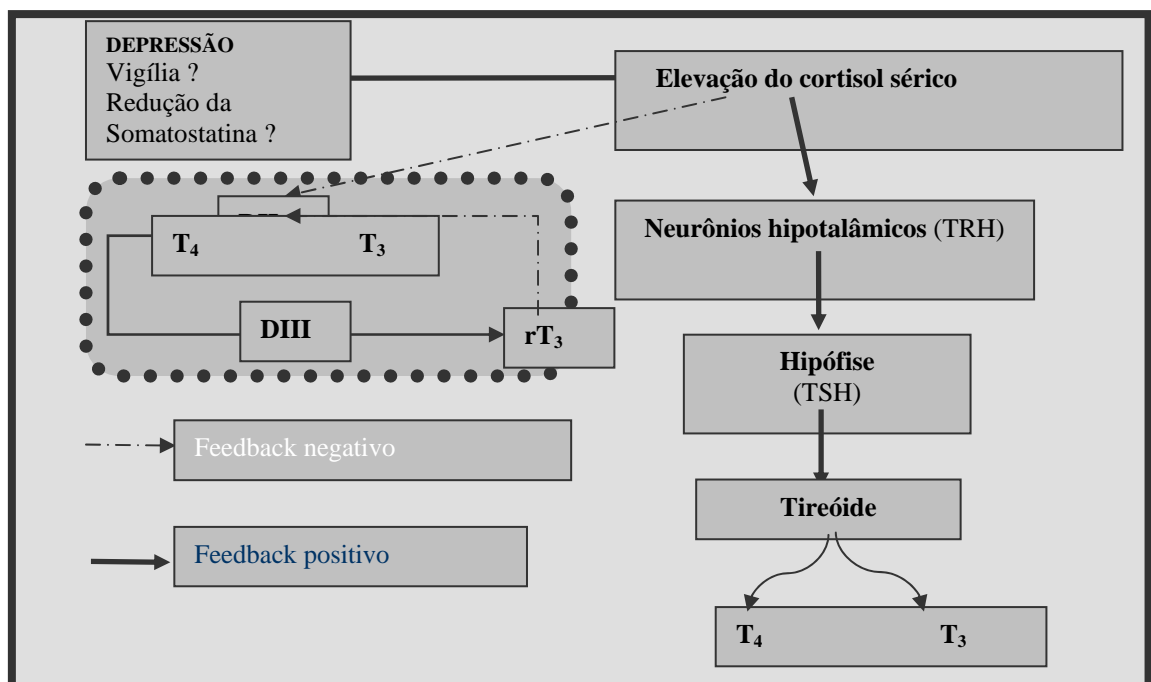


Figura 1: Importância do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide na etiopatogenia da depressão

A transtiretina (TTR) é uma das proteínas séricas transportadoras de T<sub>4</sub> e representa entre 10 a 25% das proteínas do LCR (HATTERER, 1993). A afinidade do T<sub>4</sub> pela TTR é de 39,3% comparado com somente 1,4% para o T<sub>3</sub>, demonstrando certa especificidade no transporte de T<sub>4</sub> para o cérebro. Uma pesquisa investigou esta proteína em transtornos depressivos e encontrou níveis significativamente diminuídos de TTR em pacientes com depressão maior refratária em relação ao grupo controle, sugerindo que os baixos níveis desta proteína transportadora poderiam causar um "hipotiroidismo cerebral" acompanhado de concentrações periféricas de hormônios tireoidianos dentro da faixa de normalidade (KIRKEGAARD; KORNER; FABER, 1990). Com a menor disponibilidade de hormônios tireoidianos no cérebro, ocorre um aumento da produção hipotalâmica de TRH, resultando nos valores aumentados de TRH no LCR e na resposta diminuída do TSH ao TRH.

#### 4.3 HIPOTIROIDISMO

O hipotiroidismo é definido como uma síndrome clínica na qual existe produção deficiente de hormônios tireoidianos pela tireóide ou resistência à ação destes hormônios, causando lentificação dos processos metabólicos do organismo. A causa mais freqüente é a tireoidite crônica auto-imune (doença de Hashimoto), mas o hipotiroidismo pós-cirúrgico e a ablação tireoidiana com iodo radioativo também são causas comuns. Ele acomete predominantemente as mulheres, 4,6% da população geral, e pode chegar a 12,3% em mulheres acima dos 35 anos (SICHIERI et al., 2007). O hipotiroidismo pode ser classificado em:

- (1) primário, quando decorrente de uma produção insuficiente de hormônios por falência da tireóide;
- (2) secundário, devido à deficiência de TSH hipofisário;
- (3) terciário, devido à deficiência de TRH ou ainda,
- (4) pode ser devido à resistência periférica à ação dos hormônios tireóides, uma condição rara, em que alterações nos receptores hormonais periféricos, conduzem a reduzida resposta dos tecidos às altas taxas de hormônios circulantes (GREENSPAN; GARDNER, 2006).

O hipotiroidismo primário responsável por mais de 95% dos casos, em sua

maioria, se deve a processos auto-imunes dos quais o mais comum é a tiroidite de Hashimoto. Outras causas comuns são as tireoidectomias totais ou subtotais, realizadas para tratamento da doença de Graves ou bócio nodular e tratamento do hipertireoidismo com iodo radioativo (BASKIN et al., 2002).

O diagnóstico do hipotireoidismo primário é firmado pela combinação de concentrações séricas elevadas de TSH e de níveis séricos baixos de T4 livre. Os níveis séricos de T3 são variáveis e podem estar dentro da variação normal. No hipotireoidismo secundário, os níveis séricos de T4 livre podem estar baixos, mas o TSH sérico não estará elevado. Nesses casos, pode ser necessário diferenciar as doenças hipofisárias e hipotalâmicas e, para isso, o teste do TRH é o mais esclarecedor. A inexistência de resposta do TSH ao TRH indica deficiência hipofisária. Uma resposta parcial ou “normal” sugere que a função hipofisária esteja preservada, mas que exista uma anormalidade na secreção hipotalâmica do TRH. Na resistência periférica aos hormônios tireoidianos os exames laboratoriais demonstram níveis elevados de T4, T4 livre, T3 e TSH normal ou aumentado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA, 2006).

A secreção do TSH é pulsátil e possui um ritmo circadiano com os pulsos de secreção ocorrendo entre 22h e 4h da madrugada, sendo seus níveis médios entre cerca de 1,3 e 1,4mU/L, com limites inferiores entre 0,3 e 0,5mU/L e limites superiores entre 3,9 e 5,5mU/L. Variações na concentração sérica de TSH podem ser atribuídas a esta secreção pulsátil e a liberação noturna do TSH (GRAF; CARVALHO, 2002). Nos pacientes em uso de levotiroxina sódica em dose fisiológica pode-se esperar normalização dos níveis de TSH após 6 a 8 semanas de uso da medicação.

O hipotireoidismo sub-clínico (HSC) é definido pela presença de TSH elevado com níveis de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> dentro da normalidade e ausência de sintomas clínicos manifestos. A chance de evoluir para hipotireoidismo franco é de 12 a 20% (MEIER et al., 2001). Atenção especial deve ser dada ao exame clínico e a história do paciente, assim como a ocorrência de outras comorbidades como dislipidemias, indicando nesses casos o tratamento do HSC com levotiroxina. Pacientes com HSC também podem apresentar melhora em testes cognitivos após início de terapia (COOPER et al., 1984). Pacientes com valores de TSH maiores que 10 mUI/ml ou entre 5 e 10 mUI/ml apresentando bócio, anticorpo anti-peroxidase positivo e associações com outras doenças clínicas deverão fazer uso de levotiroxina.

As manifestações clínicas do hipotiroidismo estão mais freqüentemente relacionadas à duração e gravidade da doença. Os sintomas físicos e psicológicos no hipotiroidismo estão listados abaixo.

Intolerância ao frio	Cefaléia
Sudorese diminuída	Parestesias
Sonolência	Surdez
Pele fria, pálida, ressecada	Tontura / Zumbido no ouvido
Cansaço/ fadiga	Hiporreflexia profunda
Aumento de peso	Déficit cognitivo, de atenção e memória
Menorragia/ hipermenorréia	Depressão
Reflexo aquileu lento	Psicoses
Bradycardia	Distúrbios bipolares
Raciocínio Lento	
Cãibras/formigamento	
Edema periorbitário / mixedema	
Cabelos ressecados	
Rouquidão	
Diminuição da acuidade auditiva	
Bócio	

O diagnóstico do hipotiroidismo é facilmente realizado através do exame laboratorial de dosagem do TSH e do T4 livre. Para identificar a causa do hipotiroidismo poderão ser solicitados outros exames como a dosagem de anticorpos anti-tiroidianos, ultra-sonografia da tireóide, cintilografia tireoidiana com ou sem captação de iodo radioativo.

O tratamento é realizado com a reposição hormonal com levotiroxina sódica, sendo a dose utilizada determinada de acordo com as necessidades de cada paciente. A dose média de reposição no adulto é de 1,6 mcg/kg de peso corporal, iniciando-se com doses de 50mcg/dia e efetuando-se aumentos progressivos após avaliação de parâmetros determinados pelo exame físico como freqüência de pulso e melhora dos sintomas. Em cardiopatas e idosos a reposição deve ser iniciada com doses menores e os aumentos devem ser mais graduais até atingir a dose plena para manter o TSH dentro da normalidade. A medicação deverá ser administrada sempre pela manhã, em jejum, evitando-se a administração com alimentos para não causar diminuição da absorção e alteração da farmacodinâmica da substância (FREITAS; LIMA, 2001).

Pacientes com outras patologias concomitantes, principalmente aqueles com



doenças cardíacas, pulmonares e diabetes mellitus devem ser acompanhados mais de perto, da mesma forma que os menores de 18 anos e gestantes que requerem maiores cuidados com o seguimento e controle da função hormonal.

#### 4.4 OS NEUROTRANSMISSORES E O HIPOTIROIDISMO

A serotonina é um dos neurotransmissores importantes no controle das funções cerebrais superiores e tem íntima relação com o controle do eixo HHT (ATTERWILL, 1981). A principal relação surgiu quando se demonstrou uma redução da sensibilidade dos receptores da serotonina, em animais de laboratórios com hipotiroidismo induzido havendo posteriormente um aumento compensatório da densidade dos receptores para serotonina, sugerindo um fenômeno de down regulation (TEJANI-BUTT; YANG; KAVIANI, 1993). A aplicação de hormônios tireoidianos nestes animais levou a um aumento dos níveis de serotonina cortical e dessensibilização dos autoreceptores inibitórios serotoninérgicos, além de aumento da concentração de serotonina. A síntese e o “turnover” da serotonina cerebral em ratos estão diminuídos no hipotiroidismo e aumentados no hipertiroidismo (MORLEY, 1981). Finalmente, o uso de fluoxetina e desipramina, aumenta a atividade da D II, com conseqüente aumento da concentração de T<sub>3</sub> no LCR e SNC (FEKETE; LECHAN, 2007).

Pacientes com hipotiroidismo sub-clínico (HSC) freqüentemente apresentam alterações psiquiátricas mínimas como lentificação mental, desânimo, apatia e letargia (BONO et al., 2004). Tais alterações costumam estar presentes anos antes do aparecimento do quadro de hipotiroidismo franco. Pacientes deprimidos costumam apresentar índices de HSC que variam entre 15 e 20%, podendo responder de forma insuficiente à terapia com antidepressivos. Por outro lado, pacientes com HSC têm maior prevalência de depressão do que a população geral tornando-se um fator de risco para o desenvolvimento de depressão maior em mulheres após a menopausa, alcançado 56% de prevalência neste grupo contra 20% na população eutiroidiana (SAIT GÖNEN et al., 2004).

Alterações adrenérgicas ocorrem nas doenças tireoidianas. As catecolaminas como a noradrenalina têm importância na conversão de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> cerebral, fato evidenciado em estudos que demonstraram alta densidade de

receptores de hormônios tireoidianos nas regiões do *locus coeruleus*, com distribuição anterógrada, primeiro nas regiões corticais superiores com inervação noradrenérgica (GROSS; BRODDE; SCHUMANN, 1980).

Em pacientes e animais com hipertireoidismo foi observado um número aumentado de receptores beta-adrenérgicos nos linfócitos, acontecendo o inverso no hipotireoidismo. Estudos experimentais em cérebro de ratos demonstram que ocorre uma diminuição discreta na densidade cortical de receptores beta, alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub> no hipotireoidismo e um aumento no hipertireoidismo (SCHMIDT et al., 2008).

A hipótese de que ocorra hipotireoidismo central em quadros depressivos endógenos causados pela transformação de T<sub>4</sub> em rT<sub>3</sub> cerebral, sugere que a deficiência de T<sub>3</sub> no cérebro pode alterar a neurotransmissão noradrenérgica, provavelmente através de uma interconversão entre os receptores adrenérgicos, com predominância dos receptores alfa sobre os beta-adrenérgicos. Foi encontrada redução dos receptores beta-adrenérgicos em quadros de hipotireoidismo, sugerindo que os HT podem estimular a expressão destes receptores (GROSS; BRODDE; SCHUMANN, 1980).

Modelos animais de depressão refratária sustentam de forma consistente a participação de alterações tireoidianas, especialmente o hipotireoidismo, provavelmente mediado por alteração na função beta-adrenérgica. A implicação do sistema de neurotransmissão beta-adrenérgica na patogênese da depressão refratária associada ao hipotireoidismo está cada vez mais evidente em estudos em animais, porém, ainda existe a necessidade de replicação destes achados em estudos sistemáticos (BAHLS; CARVALHO, 2004).

A deficiência de noradrenalina não pode explicar algumas alterações no eixo HHT encontradas na depressão, especialmente o aumento do TRH no líquido. Todavia, esta hipótese é compatível com o efeito benéfico do T<sub>3</sub> no tratamento de alguns casos de depressão (ANDERSEN et al., 2002).

## 4.5 ESCALAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE DE BECK

### 4.5.1 Conceitos gerais

A necessidade de se mensurar numericamente a intensidade de uma doença, a eficiência de medicamentos, entre outras ações, já foi ressaltada, em

1879, por Francis Galton que escreveu *“until the phenomena of any branch of knowledge have been subjected to measurement and number, it cannot assume the status and dignity of a science”*. Particularmente no campo da pesquisa clínica, na qual muitas variáveis não podem ser controladas, poderia haver comprometimento dos seus resultados. Para ajudar a resolver essa questão, foram utilizadas escalas de avaliação que se tornaram fortes aliadas nas pesquisas clínicas concorrendo para a padronização do tratamento (JORGE, 1998).

As escalas de avaliação em psicoterapia tiveram seu início por volta dos anos 60 com o crescimento do uso de psicofármacos, onde para se comprovar a eficiência de um determinado medicamento era preciso mensurar numericamente sua ação (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996).

Uma das primeiras e mais conhecidas escalas universais utilizadas foi a DSM I, em 1952, propiciando um crescente interesse pela psicometria (MCCARTHY; GERRING, 1994). Uma dificuldade que surgiu já na segunda guerra mundial foi que muitos instrumentos de avaliação criados anteriormente não podiam ser tão facilmente transportados para outros idiomas para aplicação, uma vez que os sintomas ou sinais clínicos investigados sofriam distorções inequívocas da cultura, idioma ou linguagem adotados. Sendo assim, dados colhidos em um grupo de pacientes americanos com depressão não poderiam ser extrapolados para um grupo de brasileiros, por exemplo, por suas variações etnoculturais intrínsecas. Tais variações influenciadas por fatores socioculturais podem interferir até mesmo nas propriedades farmacológicas dos medicamentos (SMITH; LIN; MENDOZA, 1993).

A maioria das escalas de rastreamento ou instrumentos de avaliação em psicopatologia baseia-se na expressão verbal ou interpretação de um sintoma ou sinal por um determinado paciente. O conteúdo das questões das escalas de depressão e ansiedade freqüentemente reflete os sintomas de diagnóstico de depressão maior ou ansiedade generalizada, diferenciando-se por atribuir peso ou valores para cada sintoma. Devido ao grande número de escalas de rastreamento de síndromes psiquiátricas faz-se necessário adotar cuidados muito especiais no momento de escolher qual instrumento utilizar. Um destes cuidados reside no estabelecimento dos critérios de especificidade e sensibilidade. Para uma escala de rastreamento ou detecção precoce de uma patologia, a sensibilidade tem de ser maior que a especificidade (JORGE, 1998).

Na maioria dos casos as escalas de avaliação psicopatológica não se destinam a realizar diagnóstico clínico, uma vez que, ao responder sobre seus sintomas o doente tem uma visão diferente daquela observada pelo psiquiatra; o doente não se importa com o diagnóstico, mas sim para as conseqüências que os sintomas trazem ao seu viver diário (JORGE, 1998). Por esse motivo não tem sido objeto da maioria dos estudos fazer diagnóstico clínico de depressão ou ansiedade, mas sim efetuar uma medida geral de tendência de resposta emocional.

Sob ponto de vista de classificação, as escalas podem ser de auto-avaliação, preenchidas pelo paciente ou de hetero-avaliação quando preenchidas pelo pesquisador.

As escalas utilizadas neste estudo foram desenvolvidas pelo psiquiatra e professor Aaron Temkin Beck (1998). Tratam-se de escalas de auto-avaliação uma para depressão (BECK et al., 1961) e outra para ansiedade (BECK et al., 1988). A grande vantagem de serem utilizadas escalas de auto-avaliação reside no fato de que os pacientes estão em uma posição única para fornecer informações sobre seus sentimentos e humor.

#### **4.5.2 Ansiedade**

##### *4.5.2.1 Definição Constitutiva*

Existem dois conceitos distintos de ansiedade: (1) “ansiedade estado (A - STATE)” que se refere a um estado emocional transitório que pode variar de intensidade e flutuar durante um período de tempo, sendo caracterizada por sentimentos de tensão, apreensão e aumento da atividade do sistema nervoso autônomo; e (2) “ansiedade traço (A-TRAIT)” que é definida como diferenças individuais relativamente estáveis em predisposição ansiogênica para responder a situações percebidas como ameaçadoras.

#### 4.5.2.2 *Definição Operacional*

Os níveis de ansiedade foram operacionalizados por meio do “Questionário de Ansiedade de Beck” (ANEXO A) (BECK, 1998). Esta é uma escala composta por 21 itens dispostos sistematicamente avaliando áreas clínicas da psicologia como humor, estado de alerta, sintomas somáticos, cognição e comportamento. É solicitado ao paciente para indicar o quanto ele foi incomodado por cada sintoma durante a última semana, colocando um “X” no espaço correspondente da coluna próxima a cada sintoma. Cada sintoma é avaliado como nada ou ausente, fraco, moderado ou intenso, atribuindo os valores 0, 1, 2 ou 3 respectivamente. A pontuação máxima que poderá ser obtida por cada entrevistado é 63 pontos e a mínima é zero, valores acima de 20 indicam um grau de ansiedade moderado, podendo ser indicativo de ansiedade clinicamente detectável.

#### 4.5.3 **Depressão**

##### 4.5.3.1 *Definição constitutiva*

Estado de humor que pode contemplar uma, algumas ou todas as categorias a seguir: sentimento de tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, insatisfação consigo próprio, sentimento de culpa, sentimento de punição, desgosto consigo próprio, auto-acusação, idéias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança de imagem corporal, dificuldades em trabalhar e perda da libido.

##### 4.5.3.2 *Definição Operacional*

A depressão foi operacionalizada por meio da adaptação brasileira do Questionário de Depressão de Beck (ANEXO B) (BECK, 1998), validado para língua portuguesa. Este instrumento compõe-se de 21 categorias, a saber: sentimento de tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, insatisfação consigo próprio, sentimento de culpa, sentimento de punição, desgosto consigo próprio, auto-acusação, idéias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança de imagem

corporal, dificuldade em trabalhar, distúrbios de sono, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e perda de libido. No caso desta escala, sintomas cognitivos como desesperança, idéias de culpa e desamparo, representam mais de 50% do total. Estas categorias são avaliadas em uma escala de quatro ou cinco pontos. As afirmativas recebem pontos que variam de 0 a 3. O escore total, que potencialmente varia de 0 a 63, é obtido através do somatório dos pontos alcançados em cada um dos 21 itens. Quanto maior for o escore, mais elevado é o nível de depressão. Geralmente entrevistados com valores até 10 pontos são considerados como padrões de normalidade, aqueles que apresentarem valores maiores que 10 e menores ou iguais a 20 são classificados com distímicos e pacientes com pontuação maior que 20 provavelmente possuem depressão clínica estabelecida.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, no município do Rio de Janeiro, no período de julho de 2006 a março de 2008. Após submissão ao Comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, foram selecionadas, no ambulatório de Endocrinologia do referido hospital, 50 pacientes para o grupo de casos, que preenchiam os seguintes critérios de inclusão:

- Sexo feminino;
- Hipotireoidismo primário, independente da causa;
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Amostra de sangue para dosagem do TSH coletada até 8 semanas antes do dia de aplicação dos questionários;
- Estar em uso regular de Levotiroxina sódica, por um período mínimo de três meses, em uma das seguintes preparações comerciais: Syntroid®, Puran T4®, Euthyrox®.
- Não estar hospitalizado.

Para o grupo controle foram selecionadas pacientes do ambulatório de clínica médica, acompanhantes de pacientes, visitantes e funcionárias do HUGG, com os seguintes critérios de inclusão:

- Sexo feminino;
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Ausência de história pessoal anterior de doença tireoidiana;
- TSH com valores de 0,4 a 4,0  $\mu\text{UI/ml}$ , com amostra coletada até 8 semanas antes do dia de aplicação dos questionários;

Nos dois grupos foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- Uso regular de medicação antidepressiva ou ansiolítica em um período de até seis meses anterior ao estudo, ou qualquer outro tipo de medicamento com ação no sistema nervoso central, inclusive glicocorticóides;
- Gravidez;
- Doença aguda;
- Alcoolismo.

As pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A) e foram submetidas à entrevista clínica, utilizando o questionário de entrevista clínica (ANEXO C) à coleta de sangue venoso periférico para a realização do teste laboratorial de função tireoidiana (TSH) e a testes psicológicos.

Os controles responderam aos questionários e realizaram coleta de sangue venoso periférico no mesmo dia. As amostras de sangue foram processadas após calibração para evitar-se qualquer erro pré-analítico. Foi utilizado o aparelho *Imulite*® que opera pela técnica de quimioluminescência de terceira geração, com valores de referência de 0,4 - 4,0  $\mu$ UI/mL e variações intra-ensaio e interensaio, respectivamente de 3,8% - 12,5% e 4,6% -12,5% (SAPIN et al., 1996). A venopunção foi realizada pela manhã em todos pacientes observando-se período mínimo de 4 h de jejum. A secreção tireoidiana de  $T_3$  e  $T_4$  é regulada pela secreção hipofisária de TSH de forma log-linear (NUTT; BELL; MALIZIA, 1998; MILLAN; LEJEUNE; GOBERT, 2000) assim, quaisquer alterações nos níveis de hormônios tireoidianos podem levar a enormes alterações nas concentrações séricas de TSH, fazendo do TSH o melhor método para se quantificar alterações discretas da função tireoidiana.

Os pacientes hipotiroideos, também em número de 50, responderam aos questionários após a análise do TSH, realizado pela técnica de eletroquimioluminescência, com valores de referência de 0,3 a 5,0 mcUI/mL para padrão de normalidade. Os instrumentos de avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos foram, respectivamente, a Escala de Depressão de Beck e a Escala de Ansiedade de Beck, ambos validados na língua portuguesa (DRATCU; COSTA RIBEIRO; CALIL, 1987; GORENSTEIN; ANDRADE, 1996). Os questionários são de auto aplicação sendo, portanto necessário aos pacientes a capacidade de leitura e interpretação. Sendo assim, foram excluídos aqueles pacientes sem escolaridade e os que, mesmo sabendo ler, foram incapazes de interpretar ou entender o que leram. Mesmo sendo de auto-aplicação teve-se o cuidado de padronizar a abordagem inicial ao paciente, evitando-se auto-sugestão ou interferência nas respostas. O médico pesquisador teve conhecimento de quais pacientes compunham o grupo de casos e quais eram os controles.



## 5.2 VARIÁVEIS

As características demográficas e epidemiológicas avaliadas foram:

- raça/cor: utilizando-se da metodologia do IBGE, classificados em brancos, negros, pardos e amarelos;
- idade: sendo considerada a idade completa, em anos, no dia da aplicação do questionário;
- menopausa: estabelecido como menopausadas todas as mulheres amenorréicas por no mínimo 12 meses anterior a aplicação do questionário;
- índice de massa corporal (IMC): calculado dividindo-se o peso em quilos (Kg) pela altura em metros (m) ao quadrado ( $IMC = \text{peso} / [\text{altura} \times \text{altura}]$ );
- etilismo: considerou-se etilista todo paciente que informou ingerir uma ou mais doses de qualquer bebida alcoólica por dia, segundo classificação da OMS;
- estado civil: o paciente informava por ocasião se era casado, separado ou divorciado, solteiro ou viúvo;
- situação profissional: foi considerado que trabalha todo paciente com salário ou atividade fixa; aqueles com atividade doméstica não profissional, aposentados e os desempregados foram alocados no grupo que não trabalha.
- ansiedade: para escala de ansiedade de Beck foram considerados alterados os pacientes que apresentaram pontuação maior ou igual a 20 e normais aqueles com pontuação menor ou igual a 19 (ANDRADE; GORESTEIN, 1998).
- depressão: na escala de depressão de Beck, pacientes com pontuação até 10 foram considerados normais, aqueles com valores entre 11 e 20 como possuidores de leve alteração de humor ou distímicos e os com valores maiores que 20 como prováveis pacientes depressivos (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996).

## 5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o programa SPSS, versão 14.0, para a análise estatística. A variável TSH, originalmente medida numa escala contínua, foi reduzida a uma escala ordinal, com dois níveis (faixa 1:  $\leq 5,0 \mu\text{UI/mL}$ ; faixa 2:  $> 5,0 \mu\text{UI/mL}$ ). Foram

calculadas as prevalências relativas de depressão e de ansiedade por meio da razão das prevalências dessas condições entre casos e controles. As comparações entre variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste de Mann-Whitney. Para comparação de proporções entre dois grupos foram utilizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados como estatisticamente significativos.

O estudo foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e foram respeitadas as recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

#### 5.4 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

Foram selecionados 136 pacientes dos quais 100 (50 hipotiroideos e 50 eutiroidianos) preencheram os critérios de inclusão e exclusão propostos para o estudo.

Tabela 1: Características demográficas e epidemiológicas dos casos (N=50)

<b>Variável</b>	<b>Valor</b>
Idade, média ( $\pm$ DP)	47,7 ( $\pm$ 10,3)
Raça/Cor, N° (%)	
Branca	32 (64)
Parda	12 (24)
Negra	6 (12)
Estado Civil, N° (%)	
Casada	32 (64)
Solteira	8 (16)
Divorciada/Separada	7 (14)
Viúva	3 (6)
Escolaridade, N° (%)	
1° Grau incompleto	9 (18)
1° Grau completo/2° Grau incompleto	9 (18)
2° Grau completo ou superior	32 (64)
Etilismo, N° (%)	
Sim	4 (8)
Não	46 (92)
Trabalho, N° (%)	
Sim	31 (62)
Não	19 (38)
IMC, média ( $\pm$ DP)	27,5 ( $\pm$ 5,7)
Obesidade, N° (%)	
Sim	32 (64)
Não	18 (36)
Menopausa, N° (%)	
Sim	20 (40)
Não	30 (60)

Os dados demográficos e epidemiológicos dos casos encontram-se resumidos na tabela 1, a média de idade dos casos foi de 47,7 com desvio padrão de  $\pm 10,3$ . Considerando-se o total dos casos, 64% eram de pacientes de cor branca e casadas; pouco menos de um terço (32%) referia escolaridade superior ou segundo grau completo, 92% não faziam uso diário de qualquer bebida alcoólica, e 64% apresentavam sobrepeso ou obesidade com índice de massa corporal maior ou igual a 25 Kg/m<sup>2</sup>. Ainda no grupo de casos, das 50 pacientes hipotiroideas, 62% informaram ter trabalho fixo, e 60% declararam estar na menopausa.

As variáveis relacionadas aos sintomas depressivos e ansiosos dos casos são demonstradas na tabela 2, onde se vê que as médias dos valores das escalas de Beck para esses sintomas foram respectivamente 13,3 ( $\pm DP= 9,5$ ) e 16,9 ( $\pm DP= 11,6$ ). A estratificação desses valores em categorias diagnósticas mostrou que 54% dos pacientes hipotiroideos relataram oscilações de humor consideradas normais, 18% tiveram alterações leves a moderadas caracterizando distímia e 28% apresentavam valores compatíveis com alterações graves sugerindo depressão. Quanto aos valores da escala de ansiedade, observou-se que 40% das pacientes apresentaram sintomas compatíveis com ansiedade moderada ou grave.

Tabela 2: Descrição das características relacionadas aos sintomas depressivos e ansiosos dos casos (N=50)

<b>Variável</b>	<b>Valor</b>
Escala de sintomas depressivos, média ( $\pm DP$ )	13,3 (9,5)
Escala de sintomas ansiosos, média ( $\pm DP$ )	16,9 (11,6)
Variação na escala de sintomas depressivos, N° (%)	
Normal	27 (54)
Distímico	9 (18)
Deprimido	14 (28)
Variação na escala de sintomas ansiosos, N° (%)	
Sim	20 (40)
Não	30 (60)

Os gráficos 1 e 2 informam respectivamente os valores de TSH e dose de levotiroxina utilizada pelos pacientes hipotiroideos. Observa-se que o valor mediano de TSH foi de 1,81mcU/mL, variando entre 0,35mcU/mL e 9,65mcU/mL;

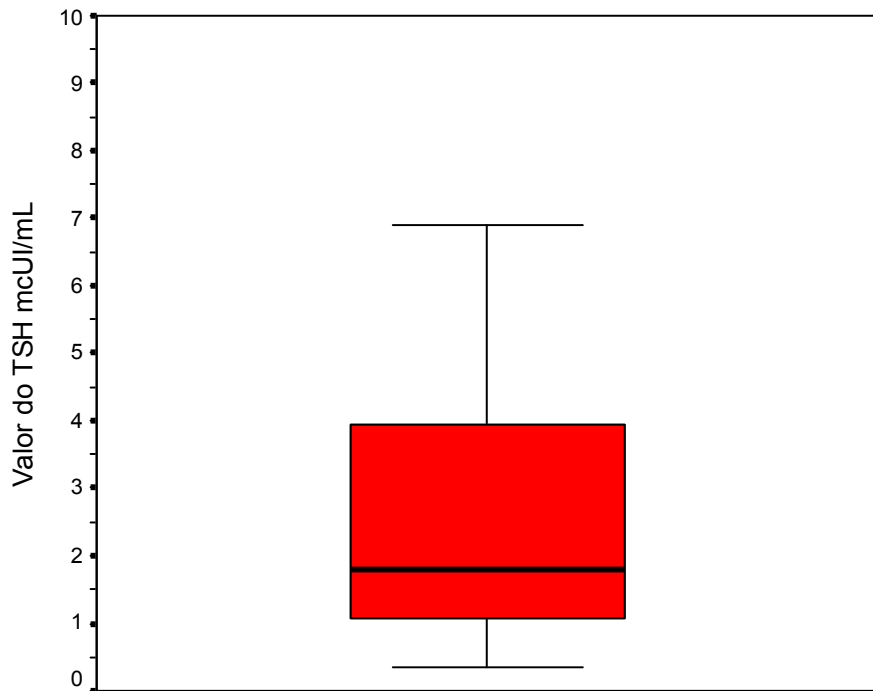


Gráfico 1: Distribuição dos valores de TSH nos pacientes hipotiroideos (N=50)

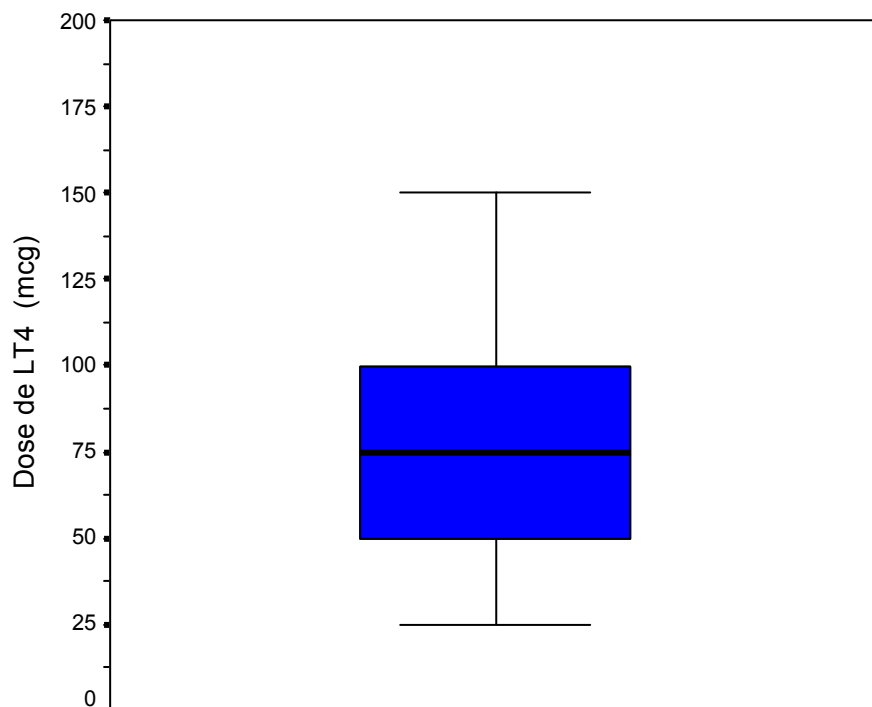


Gráfico 2: Distribuição das doses diárias de levotiroxina nos pacientes hipotiroideos (N=50)

Quanto à dose de levotiroxina, os valores variaram de 25mcg a 175mcg, sendo o valor mediano de 75mcg.

Comparando-se os casos e os controles, quanto às características demográficas e epidemiológicas, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) em nenhum dos itens relacionados, conforme está demonstrado na tabela 3, sugerindo tratar-se de populações homogêneas com relação a esses aspectos.

Tabela 3: Comparação entre casos e controles das características demográficas e epidemiológicas (N=100)

<b>Variável</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Valor de p</b>
Idade, média ( $\pm$ DP)	47,7 ( $\pm$ 10,3)	45,6( $\pm$ 10,0)	0,30
Raça/Cor, N° (%)			
Branca	32 (64)	33 (66)	0,97
Parda	12 (24)	11 (22)	
Negra	6 (12)	6 (12)	
Estado Civil, N° (%)			
Casada	32 (64)	29 (58)	0,59
Solteira	8 (16)	10 (20)	
Divorciada/Separada	7 (14)	10 (20)	
Viúva	3 (6)	1 (2)	
Escolaridade, N° (%)			
1° Grau incompleto	9 (18)	7 (14)	0,24
1° Grau completo/ 2° Grau incompleto	9 (18)	4 (8)	
2° Grau completo ou superior	32 (64)	39 (78)	
Etilismo, N° (%)			
Sim	4 (8)	10 (20)	0,07
Não	46 (92)	40 (80)	
Trabalho, N° (%)			
Sim	31 (62)	37 (74)	0,14
Não	19 (38)	13 (26)	
IMC, média ( $\pm$ DP)	27,5 ( $\pm$ 5,7)	26,8 ( $\pm$ 5,6)	0,52
Obesidade, N° (%)			
Sim	32 (64)	30 (60)	0,42
Não	18 (36)	20 (40)	
Menopausa			
Sim	20 (40)	15 (30)	0,20
Não	30 (60)	35 (70)	

Na comparação entre os dois grupos quanto aos sintomas depressivos (tabela 4), os pacientes foram classificados de duas formas, conforme os valores das variáveis numéricas obtidas em: normais, distímicos ou depressivos e com depressão e sem depressão. Não houve diferença estatisticamente significativa na intensidade dos sintomas depressivos quando foram comparados os valores obtidos para os casos e os controles ( $p=0,30$  e  $p=0,15$ , respectivamente) conforme a

classificação utilizada. Vale ressaltar que apesar de não haver diferença estatística entre hipotiroideos e eutiroidianos, quanto aos sintomas depressivos, a prevalência relativa foi de 1,75, indicando uma chance de apresentar depressão 75% maior nos pacientes hipotiroideos.

Com relação aos sintomas ansiosos, utilizando-se a Escala de Beck, observou-se que 40% dos casos apresentaram escores elevados de ansiedade, sugerindo ansiedade clínica, contra 14% dos controles ( $p=0,003$ ). Além disso, a prevalência relativa para sintomas ansiosos foi de 2,85, indicando um aumento de quase 3 vezes na probabilidade de se observar ansiedade clínica nos pacientes hipotiroideos quando comparados aos eutiroideanos.

Quando analisada a prevalência de pacientes com ansiedade e depressão concomitantes (valores acima do ponto de corte simultaneamente nas duas escalas), foram encontrados 12 casos, sendo 10 no grupo de hipotiroideos e 2 no grupo controle,. Esse fato indica uma possibilidade cinco vezes maior de se encontrar sintomas ansiosos e depressivos no grupo de hipotiroideos que no grupo controle ( $p= 0,01$ ).

Tabela 4: Comparação entre casos e controles para a presença de sintomas depressivos e ansiosos (N=100)

<b>Escala/Classificação</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Prevalência relativa</b>	<b>Valor de p</b>
Escala de depressão, N° (%)				
Normal	27 (54)	29 (58)	0,93	
Distímia	9 (18)	13 (26)	0,69	0,30
Depressão	14 (28)	8 (16)	1,75	
Depressão, N° (%)				
Sim	14 (28)	8 (16)	1,75	
Não (normal + distímicos)	36 (72)	42 (84)	0,86	0,15
Escala de ansiedade, N° (%)				
Sim	20 (40)	7 (14)	2,85	
Não	30 (60)	43 (86)	0,70	0,003*
Depressão e ansiedade, N° (%)	10 (20)	2 (4)	5,00	0,01*

(\*) Diferença estatisticamente significativa.

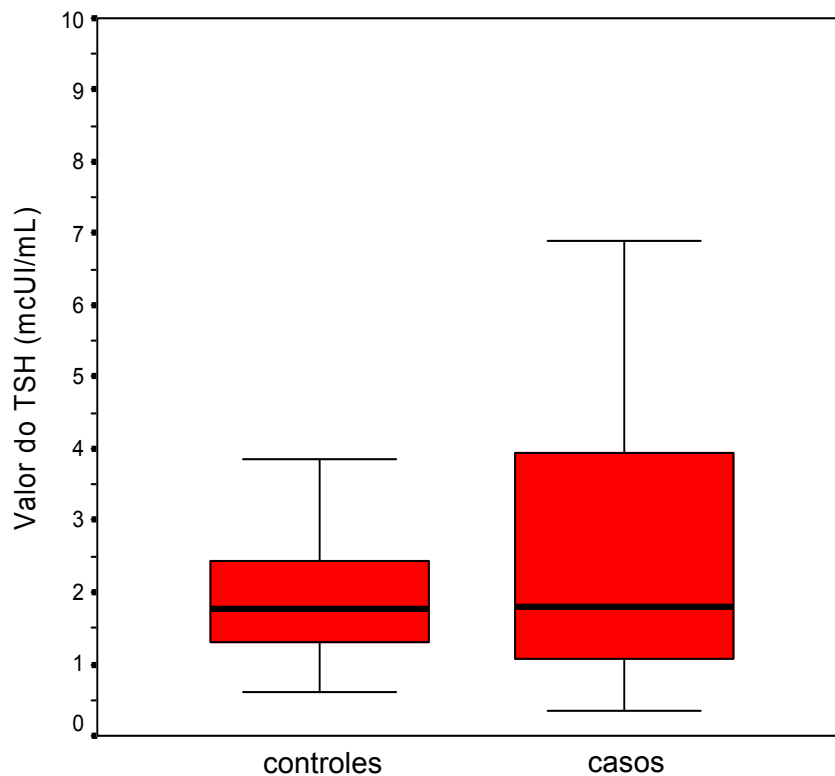


Gráfico 3: Comparação dos valores de TSH entre casos e controles (N=100)

A comparação dos valores de TSH, pode ser observado na figura 4, onde o valor do TSH variou de 0,58mcU/mL a 3,86mcU/mL, com mediana de 1,70 mcU/mL nos eutiroidianos e de 0,35mcU/mL e 6,91mcU/mL com mediana de 1,81mcU/mL nos pacientes hipotiroideos.

A análise da frequência dos sintomas depressivos e ansiosos conforme os níveis de TSH nos pacientes hipotiroideos é demonstrada na tabela 5. Pode ser notado que a presença de depressão e ansiedade foi semelhante entre pacientes com TSH normal e TSH elevado. Entretanto, observou-se que o percentual de deprimidos entre os pacientes com TSH menor ou igual a 5mcU/mL foi maior (29,50%) que entre aqueles com TSH maior que 5mcU/mL (16,70%). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma dessas comparações.

Tabela 5: Análise da frequência dos sintomas depressivos e ansiosos conforme os níveis de TSH nos casos (N=50)

Variável	TSH ≤ 5μUI/mL (N=44)	TSH > 5μUI/mL (N=6)	Valor de p
Escala de depressão N° (%)			
Normal	24 (54,50)	3 (50,00)	0,54
Distímia	7 (15,90)	2 (33,33)	
Depressão	13 (29,50)	1 (16,70)	
Depressão, N° (%)			
Sim	13 (29,50)	1 (16,70)	0,45*
Não (normal + distímicos)	31 (70,45)	5 (83,33)	
Escala de ansiedade N° (%)			
Sim	17 (38,64)	3 (50,00)	0,59
Não	26 (59,09)	3 (50,00)	

(\*) Teste exato de Fisher.



## 6 DISCUSSÃO

Os diferentes estudos que avaliaram a presença de alterações do humor em pacientes com hipotireoidismo apresentaram resultados contraditórios, pois em sua quase totalidade utilizaram critérios metodológicos muito distintos, não podendo, portanto, serem comparados. Provavelmente este fato decorre da diversidade das características clínicas dos pacientes hipotireoideos, da ausência de estudos comparando casos e controles e da grande quantidade de escalas para quantificar sintomas depressivos e ansiosos, muitas delas não traduzidas ou validadas para a língua portuguesa.

Neste estudo, a mediana do TSH foi de 1,81 mcU/mL nos pacientes hipotireoideos e de 1,70 mcU/mL nos pacientes eutiroidianos, resultados compatíveis com um outro estudo recentemente publicado (SICHIERI et al., 2007). Por outro lado, outros autores demonstraram haver maior prevalência de sintomas psiquiátricos em pacientes hipotireoideos quando comparados com controles (MUNJACK; PALMER, 1988; PLACIDI et al., 1998). Porém nestes estudos foi utilizada uma entrevista estruturada do Manual Estatístico de Transtornos Mentais.

No presente estudo foi observada uma prevalência 75% maior de sintomas depressivos entre os casos que entre os controles, embora a diferença entre os dois grupos não tenha sido estatisticamente significativa. Por outro lado, a prevalência de ansiedade foi quase três vezes maior entre os casos, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Sait Gonen e outros (2004), encontraram escores elevados de pontuação na Escala de Ansiedade de Beck em pacientes com hipotireoidismo sub-clínico sem uso de medicamentos quando comparados com pacientes eutiroidianos, demonstrando que a alta prevalência de sintomas ansiosos pode levar a uma piora na qualidade de vida, apontando para a necessidade de tratamento nestes pacientes. Em seu artigo Teixeira e outros (2006), apesar de não descreverem a etiologia do hipotireoidismo, demonstraram que 60,2% dos pacientes do sub-grupo com HSC apresentavam pesquisa positiva de anticorpos anti-tiroperoxidase, mesmo assim não foi evidenciada associação entre a presença do anticorpo e escore clínico anormal.

É importante destacar que, embora em nosso estudo não tenha sido observada uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de depressão entre casos e controles, estima-se que sua prevalência na população geral varie

entre 3 e 12 % (HAGNELL et al., 1982). Desta feita, a prevalência de depressão encontrada entre os pacientes hipotiroideos deste estudo (28%) mostrou-se 2,3 vezes mais elevada que o maior valor esperado para a população em geral. Nos controles a prevalência de depressão detectada foi um pouco mais elevada (16%) que aquela esperada na população sadia (3 a 12%), o que pode ter enviesado os resultados em direção a não comprovação da principal hipótese formulada que estabelecia haver associação entre depressão e hipotiroidismo.

Um grande problema na avaliação de sintomas depressivos e ansiosos por meio de escalas, em pacientes ambulatoriais, foi destacado em um excelente estudo (ANDRADE; GORESTEIN, 1998) de revisão onde se observou concomitância de sintomas depressivos e ansiosos, sendo quase impossível afirmar se um paciente é puramente depressivo ou ansioso. Isso pode explicar em parte não ter sido encontrado aumento significativo de prevalência de depressão no grupo de hipotiroideos em relação aos eutiroidianos. Porém quando analisada a frequência de sintomas depressivos e ansiosos simultaneamente (pontuação elevada nas duas escalas), observa-se que sua probabilidade é cinco vezes maior no grupo dos pacientes hipotiroideos que entre controles.

Não foi possível confirmar a hipótese de que o valor de TSH atue como variável influenciadora ou determinante de aumento de sintomas depressivos e ansiosos. Saravanan e outros (2002), também confirmaram, em um estudo multicêntrico envolvendo 597 pacientes hipotiroideos e 551 pacientes eutiroidianos, que independente do valor de TSH, os pacientes hipotiroideos apresentaram um maior prejuízo do bem estar psicológico quando pareados com controles do mesmo sexo e faixa etária, sem considerar outros fatores sócio-culturais. Engum e outros (2002) estudando pacientes hipotiroideos que tinham conhecimento de sua condição clínica também observaram risco aumentado desses pacientes apresentarem depressão ou ansiedade, independente dos valores de TSH, entretanto, quando os pacientes hipotiroideos subclínicos, sem terem conhecimento de sua condição clínica, foram comparados com pacientes eutiroidianos, não foi encontrada diferença estatística quanto à presença de alterações depressivas e ansiosas entre os grupos.

## 7 CONCLUSÃO

Em relação à ocorrência de sintomas depressivos e ansiosos em uma amostra de pacientes com hipotireoidismo, podemos dizer que:

1. A presença de sintomas depressivos e de sintomas ansiosos foi de 28% e 40%, respectivamente, entre pacientes com hipotireoidismo.
2. Quando analisados individualmente, os sintomas depressivos não foram mais freqüentes nos pacientes com hipotireoidismo. Por outro lado, os sintomas ansiosos predominaram nestes pacientes quando comparados aos controles, com função tireoidiana normal.
3. Quando analisados quanto à presença concomitante de sintomas depressivos e ansiosos, pacientes com hipotireoidismo apresentam significativamente maior taxa desses sintomas (5 vezes mais) quando comparados aos controles, sugerindo uma associação desses sintomas com a condição de hipotireoideo.
4. Não parece existir associação entre os níveis de TSH (hormônio estimulador da tireóide) e sintomas depressivos ou ansiosos; contudo, deve-se levar em consideração o tamanho amostral.
5. Os sintomas ansiosos mostraram-se mais freqüentes nos hipotireoideos, parecendo ser uma característica do hipotireoidismo, independente do grau de disfunção tireoidiana.

### Recomendações

Estudos futuros, incluindo um número maior de casos e controles além de pesquisas no campo da neuro-farmacologia poderão esclarecer melhor a relação entre hipotireoidismo e sintomas depressivos e ansiosos.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>th</sup> ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.

ANDERSEN, S.; PEDERSEN, K.M.; BRUUN, N.H.; LAURBERG, P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.*, [S.I.], v. 87, n. 3, p. 1068-1072, mar. 2002.

ANDRADE, L.H.S.G.; GORESTEIN, C. Aspectos Gerais das Escalas de Avaliação de Ansiedade. *Rev Psiqu Clin.*, [S.I.], v. 25, n. 6, p. 4-6, nov./dez. 1998.

ATTERWILL, C.K. Effects of acute and chronic triiodothyronine (T3) administration to rats on central 5-HT and dopamine-mediated behavioural responses and related brain biochemistry. *Neuropharmacol.*, [S.I.], v. 20, n. 2, p. 131-144, feb. 1981.

BAHLS; S.; CARVALHO, G.A. A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 26, n.1, p. 41-49, mar. 2004.

BASKIN, H.J.; COBIN, R.H.; DUICK, D.S.; GHARIB, H.; GUTTLER, R.B.; KAPLAN, M.M.; SEGAL, R.L.; AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocr Pract.*, [S.I.], v. 8, n. 6, p. 457-469, nov./dec. 2002.

BECK, T.A. *Terapia Cognitiva da Depressão*. Rio Grande do Sul: Artmed. 1998.

BONO, G.; FANCELLU, R.; BLANDINI, F.; SANTORO, G.; MAURI, M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand.*, [S.I.], v. 110, n. 1, p. 59-66, jul. 2004.

BOSWELL, E.B.; ANFINSON, T.H.; NEMEROFF, C.B. Depression associated with endocrine disorders. In: Robertson, M.M.; Katona, C.L.E. (Orgs.). *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley, 1997. p. 256-292.

COOPER, D.S.; HALPERN, R.; WOOD, L.C.; LEVIN, A.A.; RIDGWAY, E.C. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Medicine.*, [S.I.], v. 101, n. 1, p. 18-24, Jul. 1984.

DRATCU, L.; COSTA RIBEIRO, L.; CALIL, H.M. Depression Assessment in Brazil. The First Application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry*, [S.l.], v. 150, p. 797-800, jun. 1987.

ENGUM, A.; BJORO, T.; MYKLETUN, A.; DAHL, A.A. An association between depression, anxiety and thyroid function - a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand*, [S.l.], v. 106, n. 1, p. 27-34, jul. 2002.

ESPOSITO, S.; PRANGE, A. Jr.; GOLDEN, R.N. The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacol Bull*, [S.l.], v. 33, n. 2, p. 205-217, 1997.

FEKETE, C.; LECHAN, R.M. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: Role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Frontiers in Neuroendocrinology*, [S.l.], v. 28, n. 2-3, p. 97-114, aug/sept. 2007.

FREITAS, M.C.; LIMA, L.H. Diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo. In: VILAR, L.; CASTELLAR, E.; MOURA, E.; LEAL, E.; MACHADO, A.; TEIXEIRA, L.; CAMPOS, R. *Endocrinologia clínica*. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

GALTON, F. Psychometric experiments. *Brain*, v. 2, p. 149-162, 1879.

GORENSTEIN, C. ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Braz J Med Biol Res*, [S.l.], v. 29, n. 4, p. 453-457, apr. 1996.

GRAF, H.; CARVALHO, G.A. Fatores Interferentes na Interpretação de Dosagens Laboratoriais no Diagnóstico de Hiper e Hipotireoidismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 51-64, fev. 2002.

GREENSPAN, F.S.; GARDNER, D.G. *Endocrinologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. 521p.

GROSS, G.; BRODDE, O.E.; SCHUMANN, J.H. Decreased number of beta-adrenoreceptors in cerebral cortex of hypothyroid rats. *Eur J Pharmacol*, [S.l.], v. 61, n. 2, p. 191-194, jan. 1980.

HAGNELL, O.; LANKE, J.; RORSMAN, B.; OJESJO, L. Are we entering an age of melancholy? Depressive illnesses in a prospective epidemiological study over 25 years: the Lundby Study, Sweden. *Psychol Med.*, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 279-289, may. 1982.

HALES, R.E.; YUDOFKY, S.C. *Tratado de Psiquiatria Clínica*. Rio de Janeiro: Artmed, 2006.

HATTERER, J.A.; HERBERT, J.; HIDAKA, C.; ROOSE, S.T.; GORMAM, J.M. CSF Transthyretin in patients with depression. *Am J Psychiatry.*, v. 150, n. 5, p. 813-815, may. 1993.

HOWLAND, R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry.*, [S.l.], v. 54, n. 2, p. 47-54, feb. 1993.

JORGE, M.R. Adaptação transcultural de instrumentos de pesquisa em saúde mental. *Rev Psiq Clin.*, São Paulo, v. 5, n. 25, p. 233-239, 1998.

JURURENA, M.F.; CLEARE, A.J.; PARIANTE, C.M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticoides e sua importância na depressão. *Rev Bras Psiq.*, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 189-201, Sept. 2004.

KIRKEGAARD, C.; KORNER, A.; FABER, J. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in endogenous depression. *Biol Psychiatry.*, [S.l.], v. 27, n. 5, p. 472-476, mar. 1990.

MCCARTHY, L.P.; GERRING J.P. Revising Psychiatry's Charter Document. *Written Communication*, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 147-192, 1994.

MEIER, C.; STAUB, J.J.; ROTH, C.B.; GUGLIELMETTI, M.; KUNZ, M.; MISEREZ, A.R.; DREWE, J.; HUBER, P.; HERZOG, R.; MÜLLER, B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double-blind placebo-controlled trial. Basel Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab.*, [S.l.], v. 86, n. 10, p. 4860-4866, oct. 2001.

MILLAN, M.J.; LEJEUNE, F.; GOBERT, A. Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *J Psychopharmacol.*, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 114-138, jun. 2000.

MORLEY, J.E. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev.*, [S.I.], v. 2, n. 4, p. 396-436, 1981.

MORREALE DE ESCOBAR, G. ESCOBAR DEL REY, F. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.*, [S.I.], v. 341, n. 26, p. 2015-2016, dec. 1999.

MUNJACK, D.J.; PALMER, R. Thyroid hormone in panic disorder, panic disorder with agoraphobia and generalized panic disorder. *J Clin Psychiatric*, v. 49, n. 6, p. 229-231, jun. 1988.

NUTT, D.J.; BELL, C.J.; MALIZIA A.L. Brain mechanisms of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.*, [S.I.], v. 17, p. 4-11, 1998.

ORMEL, J.; KOETER, M.W.; VAN DEN BRINK, W.; VAN DE WILLIGE, G. Recognition, management and course of anxiety and depression in general practice. *Arch Gen Psychiatry.*, [S.I.], v. 48, n. 8, p. 700-706, aug. 1991.

PAYKEL, E.S. The clinical interview for depression. Development, reliability and validity. *J Affect Disord.*, [S.I.], v. 9, n. 1, p. 85-96, jul. 1985.

PENNINX, B.W.J.H.; GEERLINGS, S.W.; DEEG, D.J.H.; VAN EIJK, J.T.; VAN TILBURG, W.; BEEKMAN, A.T. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry.*, [S.I.], v. 56, p. 889-895, oct. 1999.

PLACIDI, G.P.; BOLDRINI, M.; PATRONELLI, A.; FIORE, E.; CHIOVATO, L.; PERUGI, C.; MARAZZIT, D. Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiology.*, [S.I.], v. 38, n. 4, p. 222-225, nov. 1998.

RUMI, D.O.; ORTIZ, B.B.; MARCOLIN, M.A. Estimulação magnética transcraniana de repetição associada a antidepressivo: início e intensidade da resposta antidepressiva. *Rev Psiq Clin.*, v. 31, n. 5, p. 231-237, 2004.

SAPIN, R.; D'HERBOMEZ, M.; GASSER, F.; SCHLIENGER, J.; WEMEAU, J. Evaluation of seven kits for TSH immunometric assay with luminescent tracer. *Immunoanalyse & Biologie Specialisee*, [S.I.], v. 11, n. 6, p. 379-387, 1996.

SAIT GÖNEN, M.; KISAKOL, G.; SAVAS CILLI, A.; DIKBAS, O.; GUNGOR, K.; INAL, A.; KAYA, A. Assessment of Anxiety in Subclinical Thyroid Disorders. *Endocr J.*, [S.I.], v. 51, n. 3, p. 311-315, jun. 2004.

SARAVANAN, P.; CHAU, W.F.; ROBERTS, N.; VEDHARA, K.; GREENWOOD, R.; DAYAN, C.M. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol(Oxf)*, [S.l.], v. 57, p. 577-585, nov. 2002.

SCHMIDT, N.B.; KEOUGH, M.E.; HUNTER, L.R.; FUNK, A.P. Physical Illness and Treatment of Anxiety Disorders: A Review. In: ZVOLENSKY, M.J.; SMITS, J.A.J. (Orgs.). *Anxiety In Health Behaviors And Physical Illness*. New York: Springer, 2008. p. 341-366.

SICHERI, R.; BAIMA, J.; MARANTE, T.; VASCONCELLOS, M.T.; MOURA, A.S.; VAISMAN, M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clinical Endocrinology*, [S.l.], v. 66, n. 6, p. 803-807, jun. 2007.

SMITH, M.; LIN, K.; MENDOZA, R. Non-biological issues affecting psychopharmacotherapy: Cultural considerations. In: LIN, K.; POLAND, R.; NAKASAKI, G. (Orgs.), *Psychopharmacology and Psychobiology of Ethnicity*. Washington: American Psychiatric Press, 1993.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA. Doenças da Tireóide: Avaliação do Hormônio Tiroestimulante (TSH). *Rev Assoc Med Bras*, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 198-1999, 2006.

SOUZA, F.G.M. Tratamento da Depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 18-23, mai. 1999.

TEIXEIRA, P.F.S.; REUTERS, V.S.; ALMEIDA, C.P.; FERREIRA, M.M.; WAGMAN, M.B.; REIS, F.A.A.; COSTA, A.J.L.; VAISMAN, M. Avaliação clínica e de sintomas psiquiátricos no hipotireoidismo sub clínico. *Rev Assoc Med Bras*, [S.l.], v. 52, n. 4, p. 222-228, jul./ago. 2006.

TEJANI-BUTT, S.M.; YANG, J.; KAVIANI, A. Time course of altered thyroid states on 5-HT<sub>1A</sub> receptors and 5-HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis. *Neuroendocrinology*, [S.l.], v. 57, n. 6, p. 1011-1018, jun. 1993.

TENG, C.T.; HUMES, E.C.; DEMETRIO, F. N. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiq Clin*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 149-159, mai/jun. 2005.



WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression. Disponível em:  
[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/). Acesso em:  
02 de out. 2007.

ZUNG, W.W. The Depression Status Inventory: an adjunct to the Self-Rating  
Depression Scale. J Clin Psychol., [S.l.], v. 28, n. 4, p. 539-543, oct. 1972.

## **APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica**

**Projeto: A associação entre depressão, ansiedade e hipotireoidismo.**

Pesquisador : Nelson Elias Andrade Junior

A depressão é uma doença que cursa com alteração do humor em forma de tristeza, muitas vezes acompanhada por ansiedade, e no qual podem ocorrer outros sintomas como sensação de vazio, desinteresse, restrição da comunicação e do contato geral, alteração do apetite ou do sono, sentimento de culpa e idéias de morte.

O hipotireoidismo é um distúrbio resultante da deficiente produção ou ação dos hormônios da tireóide. Pode ser responsável pelo cansaço, fala e pensamento lento, depressão, pele fria e áspera, ganho de peso, intolerância ao frio entre outros sintomas.

Este estudo tem como objetivo principal identificar se a depressão está ou não associada ao hipotireoidismo.

Durante consulta de rotina você será submetida a um exame clínico, exame de sangue para dosagem do TSH e a dois questionários específicos.

Estes procedimentos ajudarão na obtenção de dados para o melhor cuidado da sua saúde. Os riscos associados a esses procedimentos são mínimos, tendo em vista que o único exame invasivo é a punção venosa para coleta do sangue, a qual poderá provocar leve desconforto durante o exame. Após os exames você será comunicado sobre os resultados encontrados. Os dados coletados nessa pesquisa serão confidenciais e usados apenas para análise estatísticas dos resultados.

Você tem a liberdade de recusar, participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo para o seu cuidado.

Eu, \_\_\_\_\_ compreendi o objetivo deste estudo e dou o meu consentimento para ser incluído no trabalho.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Eu confirmo que expliquei a natureza e o propósito deste estudo ao paciente acima citado e obtive seu consentimento.

Dr. \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Para maiores informações ou esclarecimentos favor entrar em contato pelos telefones:

Dr. Nelson : 96929323

CEP/ HUGG : 22645177

### ANEXO A - Inventário Beck de Ansiedade (Casa do Psicólogo, 2001)

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Indique o quanto você foi incomodado por cada sintoma durante a última semana, inclusive hoje colocando um X no espaço correspondente da coluna próxima a cada sintoma.

		Nada	Fraco Não me Incomodou muito	Moderadamente Foi muito Desagradável mas Conseguí agüentar	Muito Forte Eu quase não conseguí agüentar
1	Dormência ou formigamento				
2	Calores				
3	Pernas bambas				
4	Incapaz de relaxar				
5	Medo do pior acontecer				
6	Tonteira ou cabeça leve				
7	Coração batendo forte ou acelerado (palpitação)				
8	Inquieto(a)				
9	Aterrorizado(a)				
10	Nervoso(a)				
11	Sensação de sufocamento				
12	Mãos tremendo				
13	Trêmulo(a)				
14	Medo de perder o controle				
15	Dificuldade de respirar				
16	Medo de Morrer				

17	Assustado(a)				
18	Indigestão ou desconforto no abdômen				
19	Desmaio				
20	Rosto vermelho (com calores)				
21	Suores (não devido a calor)				

**ANEXO B - Inventário Beck de Depressão (Casa do Psicólogo, 2001)**

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Este questionário consiste de 21 grupos de afirmações. Depois de ter cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0,1, 2 ou 3) da afirmação, em cada grupo, que melhor descreva a maneira como você se sentiu na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, circule cada uma. Tenha o cuidado de ter todas as afirmações em cada grupo antes de fazer sua escolha.

- 0 Não me sinto triste**
  - 1 Sinto-me triste**
  - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso**
  - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar**
- 
- 0 Não estou especialmente desanimado em relação ao futuro
  - 1 Sinto-me desanimado quanto ao futuro
  - 2 Acho que nada tenho a esperar
  - 3 Acho que o futuro é sem esperança e tenho a impressão que as coisas não podem melhorar
- 
- 0 Não me sinto um fracasso**
  - 1 Acho que fracassei mais que uma pessoa comum**
  - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é uma porção de fracasso**
  - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo**
- 
- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
  - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes
  - 2 Não encontro prazer real em mais nada
  - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo
- 
- 0 Não me sinto especialmente culpado**
  - 1 Sinto-me culpado às vezes**
  - 2 Sinto-me culpado a maior parte do tempo**
  - 3 Sinto-me como se estivesse bem ruim e sem valor**
- 
- 0 Não acho que esteja sendo punido
  - 1 Acho que posso ser punido
  - 2 Creio que vou ser punido
  - 3 Acho que estou sendo punido
- 
- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo**
  - 1 Estou decepcionado comigo mesmo**
  - 2 Estou enojado de mim**
  - 3 Eu me odeio**

- 0 Não me sinto de qualquer modo pior do que os outros
- 1 Sou crítico em relação a mim devido as minhas fraquezas
- 2 Culpo-me sempre por minhas falhas
- 3 Culpo-me por tudo de mal que acontece

- 0 Não tenho qualquer idéia de me matar**
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as colocaria em prática**
- 2 Gostaria de me matar**
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade**

- 0 Não choro mais do que o habitual
- 1 Choro mais agora do que costumava
- 2 Agora, choro o tempo todo
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que queira

- 0 Não sou mais irritado agora do que já fui**
- 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava**
- 2 Atualmente, sinto-me irritado todo o tempo**
- 3 Absolutamente não me irrita as coisas que costumavam me irritar**

- 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas
- 1 Interesse-me menos do que costumava nas pessoas
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas
- 3 Perdi todo o meu interesse nas pessoas

- 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto sempre tomei**
- 1 Adio as minhas decisões mais do que costumava**
- 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes**
- 3 Não consigo mais tomar decisões**

- 0 Não sinto que minha aparência esteja pior do que costumava ser
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos
- 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
- 3 Considero-me feio(a)

- 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem como antes**
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa**
- 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa**
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho**

- 0 Durmo tão bem quanto de hábito
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava
- 2 Acordo 1-2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldades para voltar a dormir
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade em voltar a dormir

- 0 Não fico mais cansado do que de hábito**
- 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava**
- 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa**
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa**

- 0 Meu apetite não está pior do que de hábito
- 1 Meu apetite não está tão bom quanto costumava ser
- 2 Meu apetite está muito pior agora
- 3 Não tenho mais nenhum apetite

**0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum, ultimamente**

- 1 Perdi mais de 2,5 Kg**
- 2 Perdi mais de 5,0 Kg**
- 3 Perdi mais de 7,0 Kg**

**Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ( )**

**Não ( )**

**0 Não me preocupo mais do que o de hábito com minha saúde**

- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre**
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso**
- 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa**

0 Não tenho notado qualquer mudança recente no meu interesse sexual

- 1 Estou menos interessado em sexo do que costumava
- 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente
- 3 Perdi completamente o interesse em sexo.



## ANEXO C - Questionário de Avaliação Clínica

**UNIVERSIDADE DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO**  
 Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS  
 Programa de Pós-Graduação em Neurologia - PPGNEURO

DATA:			REGISTRO HUGG:		
<b>INFORMAÇÕES DO PACIENTE</b>					
Nome:		Data de nascimento:		Raça / Cor:	
		Idade:		<input type="checkbox"/> Branco. <input type="checkbox"/> Pardo. <input type="checkbox"/> Negro. <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Indígena	
				Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
Estado civil			Escolaridade		
<input type="checkbox"/> Casado. <input type="checkbox"/> Divorciado. <input type="checkbox"/> Solteiro. <input type="checkbox"/> Separado <input type="checkbox"/> Viúvo			<input type="checkbox"/> Nunca estudou. <input type="checkbox"/> 1º Grau incompleto. <input type="checkbox"/> 1º Grau completo. <input type="checkbox"/> 2º Grau incompleto <input type="checkbox"/> 2º Grau completo. <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo.		
Endereço residencial:			Número:	Complemento:	Bairro:
Cidade:	Estado:	CEP:	Telefone:		
				Residencial:	Celular:
Profissão:		Email:			
Situação Profissional:			Peso :	Altura:	IMC:
<input type="checkbox"/> Trabalha. <input type="checkbox"/> Aposentado. <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Estudante <input type="checkbox"/> Outros. ....					
<b>ENTREVISTA CLÍNICA – HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA</b>					
Já realizou ou realiza tratamento psiquiátrico?		<input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não.		(caso marque sim, especificar abaixo)	
Já realizou ou realiza tratamento neurológico?		<input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não.		(caso marque sim, especificar abaixo)	
Ano	Motivo	Hospital			
Uso de antidepressivos nos últimos 6 meses ?		<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	(caso marque sim, especificar abaixo)	
Uso de calmantes (tranquilizantes) nos últimos 2 meses ?		<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	(caso marque sim, especificar abaixo)	
Uso de hormônios tireoidianos nos últimos 6 meses ?		<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	(caso marque sim, especificar abaixo)	
Uso de glicocorticóides nos últimos 6 meses ?		<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	(caso marque sim, especificar abaixo)	

Medicamento	Forma e tempo de uso	Uso atual
		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
Alergias à medicações:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (caso marque sim, especificar abaixo)	
Nome da medicação	Reação ocorrida	
Valor do TSH :		
Data :		

### ENTREVISTA CLÍNICA – HISTÓRIA SOCIAL

Uso de substâncias psicoativas:

Drogas ilícitas	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Tipo :	Tempo/ duração (em anos):
Bebidas Alcoolicas	No seu dia a dia, quantas doses de bebida alcoolica você toma por dia, por exemplo: uma lata de cerveja, um copo de vinho, um coquetel, uma dose de licor ou cachaça, vodka ou wisky?		
<input type="checkbox"/> Nenhuma. <input type="checkbox"/> Uma. <input type="checkbox"/> Duas. <input type="checkbox"/> Três ou mais.			

### ENTREVISTA CLÍNICA – HISTÓRIA FAMILIAR

	IDADE	PATOLOGIAS IMPORTANTES*		IDADE	PATOLOGIAS IMPORTANTES*
<b>PAI</b>			Filhos	( M ( F	
Mãe				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
<b>AVÔ</b> <i>Materno</i>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F			<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
<b>AVÓ</b> <i>Materno</i>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F				
<b>AVÔ</b> <i>Paterno</i>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F				
<b>AVÓ</b> <i>Paterno</i>	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F				

\* atenção especial à doenças endócrinas (hipo/hipertiroidismo) e doenças psiquiátricas (depressão e ansiedade).

SINAIS E SINTOMAS DE HIPOTIROIDISMO										
Sinas clínicos gerais	Não	1+	2+	3+	Sinais neuro psiquiátricos	Não	1+	2+	3+	
Intolerância ao frio					Cefaléia					
Sudorese diminuída					Parestesias					
Sonolência					Surdez					
Pele fria, pálida, ressecada					Tontura/ Zumbida ouvido					
Cansaço/ fadiga					Hiporreflexia profunda					
Aumento de peso					Déf .cogn. cálculo, atenção e memória					
Menorragia/ hipermenorréia					Depressão					
Reflexo aquileu lento					Psicoses					
Bradycardia FC:					Distúrbios bipolares					
Raciocínio Lento					Astenia , adinamia					
Cãibras/formigamento					Fala lenta					
Edema periorb mixedema					Constipação intestinal					
Cabelos ressecados					Queda de cabelo					
Rouquidão					Unhas fracas					
Diminuição da acuidade auditiva					Galactorréia					
Bócio					Anorexia					

Não: ausente ou não relatado; Leve: 1+; Moderado: 2+; Acentuado: 3+;

## ANEXO D - Aprovação do CÉP/HUGG



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP / N° 001 / 2008

Rio de Janeiro, 24 de janeiro de 2008

À

**Ilm° Sr. Nelson Elias Andrade Junior**  
*Pesquisador Responsável*

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 24 de janeiro de 2008, o projeto "*Sintomas depressivos e ansiosos em pacientes hipotiroideos ambulatoriais*", de número 56/2007 - CEP/HUGG, foi analisado e **APROVADO**, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho**  
Coordenador do CEP/HUGG