

VALÉRIA BAHDUR CHUEIRE

***ESTUDO DA PREVALÊNCIA DO HIPOTIROIDISMO
SUBCLÍNICO E SUA RELAÇÃO COM DEPRESSÃO
EM PACIENTES IDOSOS.***

Campinas

2000

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

VALÉRIA BAHDUR CHUEIRE

***ESTUDO DA PREVALÊNCIA DO HIPOTIROIDISMO
SUBCLÍNICO E SUA RELAÇÃO COM DEPRESSÃO
EM PACIENTES IDOSOS.***

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção do
título de Mestre em Clínica Médica, área de Clínica
Médica.*

Orientadora : Laura Sterian Ward

Co-Orientador : João Hamilton Romaldini

Campinas

2000

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	1/UNICAMP
	C471e
V.	Ex.
TOMBO BC	43685
PROC.	16-892101
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	09/02/01
N.º CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM-00153933-5

C471e

Chueire, Valéria Bahdur

Estudo da prevalência do hipotireoidismo subclínico e sua relação com depressão em pacientes idosos / Valéria Bahdur Chueire.
Campinas, SP : [s.n.], 2000.

Orientadores : Laura Sterian Ward, João Hamilton Romaldini
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipotireoidismo. I. Laura Sterian Ward. II. João Hamilton Romaldini. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

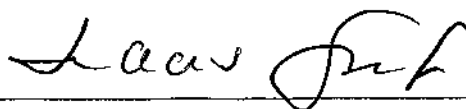
Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Profa.Dra. Laura Sterian Ward



Membros:

1.



2.



3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/11/00

AGRADECIMENTOS

À professora Laura Sterian Ward, pelos ensinamentos e por sua sensibilidade e delicadeza, durante toda nossa convivência .

Ao Ricardo Bahdur Chueire e à Carina Gonzalez Chueire, pela paciência e inestimável colaboração, sem as quais não seria possível a realização deste trabalho.

À Renata Bahdur Chueire, pela generosidade e pelo apoio técnico e moral.

À Eliane Perotta e Emanuela Torreão B. Silva, pela indispensável colaboração na coleta de dados nos hospitais da PUCC e da UNICAMP.

À Andréa Lúcia P. Damico, pela agradável convivência e pelo exemplo de bom relacionamento.

Ao Helymar C. Machado e Andréa Ferreira, responsáveis pela análise estatística deste trabalho.

À Lilian Renata Hinz, pela colaboração na realização das dosagens hormonais no laboratório do hospital da PUCC.

À Márcia Piva, pelo incentivo e colaboração na coleta de dados na PUCC.

Ao professor João Hamilton Romaldini, pela confiança e incentivo à minha formação acadêmica.

	PÁG.
RESUMO.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. Hipotireoidismo subclínico.....	22
1.1.1. Definição.....	22
1.1.2. Prevalência e epidemiologia.....	23
1.1.3. Diagnóstico.....	24
1.1.3.1. Importância do diagnóstico do hipotireoidismo subclínico.....	24
1.1.3.2. Métodos diagnósticos do hipotireoidismo subclínico.....	26
1.2. Depressão.....	27
1.2.1. Definição.....	27
1.2.2. Prevalência e epidemiologia.....	29
1.3. Relação entre hipotireoidismo Subclínico e depressão.....	30
2. OBJETIVOS.....	31
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
3.1. Metodologia.....	38
3.2. Metodologia estatística.....	39
4. RESULTADOS.....	41
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	51
6. CONCLUSÃO.....	59
7. SUMMARY.....	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Distribuição dos valores de TSH sérico em U/L nos 3 grupos estudados. Grupo I (indivíduos com TSH elevado), grupo II (indivíduos com depressão) e grupo III (indivíduos idosos controle)..	43
Tabela 2: Prevalência, em números absolutos, de pacientes com diferentes níveis de TSH, entre os portadores de depressão, comparada com os pacientes sem depressão.....	44
Tabela 3: Prevalência de depressão nos diferentes níveis de TSH nos indivíduos dos grupos I (portadores de TSH elevado), II (portadores de depressão) e III (idosos controle). Na última linha calculamos o percentual representado pelo número de portadores de depressão com TSH elevado em relação ao total de pacientes do respectivo grupo.....	45

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Frequência de deprimidos, nos diferentes grupos, em relação ao nível de TSH.....	46
Figura 2: Percentagem de diferentes níveis de TSH entre os indivíduos portadores de depressão.....	47
Figura 3: Prevalência de indivíduos portadores de TSH normal, hipotireoidismo clínico e hipotireoidismo subclínico entre os portadores de depressão e os indivíduos sem depressão.....	48
Figura 4: Painel superior: distribuição dos valores de T4-L nos 131 pacientes estudados. Painel inferior: curva ROC.....	50
Figura 5: Esquema de hipótese fisiopatogênica da correlação entre hormônios tireoidianos e depressão.....	56

RESUMO

A relação entre hipotireoidismo e distúrbios afetivos, particularmente na população de idosos, é conhecida há muitos anos. No entanto, estudos da prevalência desta associação ainda são escassos em nosso meio. Para investigar a associação entre hipotireoidismo subclínico e depressão, que ainda é controversa, nós examinamos 3 grupos de indivíduos acima de 60 anos de idade. O Grupo I consistia de 252 pacientes (184 mulheres e 68 homens) com níveis elevados de TSH sérico. O Grupo II era composto de 71 pacientes (45 mulheres e 26 homens) encaminhados da psiquiatria por depressão. O Grupo III consistia de 203 pacientes (148 mulheres e 55 homens) sem diagnóstico prévio de doença tireoidiana ou distúrbio do humor. Todos os pacientes foram examinados cuidadosamente e classificados, de acordo com o CID-10, para distúrbios do humor. Todos tiveram seu TSH sérico medido por ensaios sensíveis (sensibilidade funcional de 0.05 mU/L, coeficientes de variação intra e interensaio de 3.2% e 5.7%, respectivamente e valores normais de 0.38-4.5 mU/L; Stratus-Baxter e Immulite, DPC). Os níveis de T4 livre foram determinados por ensaio fluoro-enzimo-imunométrico (valores normais: 0.74-2.0 ng/dL; Stratus-Baxter e Immulite, DPC). Níveis elevados de TSH sérico (11.6+/-14.8 mU/L) foram observados em 65/203 (32%) pacientes da população de idosos controle (grupo III). Entre esses pacientes, 42/65 (65%) tinham concentrações normais de T4 livre (1.23+/-0.98 ng/dL), não apresentavam manifestação clínica de hipotireoidismo, e portanto foram considerados portadores de hipotireoidismo subclínico. Depressão foi observada em 124 pacientes e foi mais freqüente nos pacientes com hipotireoidismo subclínico (36/124: 29%) do que nos portadores de hipotireoidismo clínico (24/124: 19%; Qui-quadrado, $p=0.001$). Anticorpos anti-Tg e/ou anti-TPO (medidos por IRMA; Sero Diagnostics) foram positivos em 18% dos pacientes idosos do grupo- controle e em 14.5% dos pacientes deprimidos. Mulheres que não recebiam reposição hormonal para a menopausa também apresentavam depressão com maior freqüência do que aquelas que recebiam (Qui-quadrado; $p<0.001$). A análise de curva ROC mostrou que níveis séricos de TSH acima de 4,5 mU/L diagnosticavam hipotireoidismo com sensibilidade de 76% e especificidade de 85%. Nossos resultados sugerem que devemos, periodicamente, dosar TSH e avaliar distúrbios do humor em indivíduos acima de 60 anos de idade, especialmente em mulheres que não recebem terapia de reposição hormonal para menopausa.

1. INTRODUÇÃO

A relação entre função tiroidiana e transtornos do humor tem sido objeto de considerável investigação desde que foi descrita, pela primeira vez, no século XIX (GULL,1874). Pacientes com hipotireoidismo exibem muitos dos sintomas de depressão e, em contrapartida, pacientes deprimidos apresentam características que lembram o hipotireoidismo (HENESSEY & JACKSON, 1996; JACKSON,1998). Desde o relato feito em 1888, à Sociedade Clínica de Londres (REPORT,1888) de que mixedema poderia resultar em mania, melancolia ou psicose, suspeitava-se de uma relação entre ambas as doenças, mas o fato de que o hipotireoidismo pode levar à depressão e que esta pode ser revertida com a administração de hormônio tiroidiano, foi claramente evidenciado por Asher há pouco mais de 50 anos (ASHER,1949). O reconhecimento da ‘loucura mixedematosa’ como uma entidade clínica, encorajou os clínicos a explorar a eficácia dos hormônios tiroidianos no tratamento da depressão (FLACH, CELIAN, RAWSON,1958). Em 1969, Prange *et al.* demonstraram que a administração de T3 reduzia a latência de início e potencializava os efeitos terapêuticos dos antidepressivos tricíclicos, fatos estes confirmados por vários outros estudos posteriores (PRANGE, WILSON, RABON,1969; WHEATLEY,1972; FEIGHNER *et al.*,1972; GOODWIN *et al.*,1982). Uma explicação para este efeito reside na ação do T3, sintetizando receptores de norepinefrina em nível cerebral (PRANGE *et al.*,1969). Este mecanismo pode refletir um hipotireoidismo central num contexto de eutireoidismo sistêmico (PRANGE *et al.*,1969).

Com a disponibilidade de ensaios ultra-sensíveis para medir o TSH sérico, nos últimos anos, surgiu uma nova entidade: ‘disfunção tiroidiana subclínica’, também chamada de ‘hipotireoidismo subclínico’ ou ‘falência tiroidiana mínima’, a qual tem sido cada vez mais encontrada na prática médica diária (WOEBER,1997). Trata-se de um aumento de tirotrofina (TSH), na presença de níveis normais de tiroxina livre (T4-L). Pode ou não estar associada a sintomas sutis e não específicos de deficiência hormonal tiroidiana. A prevalência desta condição aumenta com a idade e é mais elevada em mulheres (4 a 17%) que em homens (2 a 7%) (DANESE *et al.*,1996). O hipotireoidismo subclínico (HSC) é considerado o estágio inicial de uma falência tiroidiana, pois uma significativa proporção de pacientes, com níveis aumentados de TSH e anticorpos antitiroidianos positivos, desenvolvem hipotireoidismo manifesto com o passar do tempo (TUNBRIDGE *et al.*,1981; GORDIN & LAMBERG,1981). Várias publicações têm relatado níveis de anticorpos

antitiroidianos em taxas mais elevadas (de 9 a 20%) em pacientes psiquiátricos, com depressão ou outros sintomas afetivos, do que na população em geral (TUNBRIDGE *et al.*,1977; GOLD, POTTASH, EXTEIN,1982; NEMEROFF *et al.*,1983; REUS *et al.*,1986; HAGGERTY *et al.*,1987; OKAMURA *et al.*,1987). Isto sugere que a disfunção da glândula tireóide, particularmente o HSC, possa ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de desordens afetivas. Embora as típicas manifestações somáticas da deficiência tiroidiana estejam usualmente ausentes no HSC, tem sido proposto que o mesmo pode dividir com o 'hipotiroidismo manifesto' ou 'hipotiroidismo clínico' (HC), a capacidade de causar depressão (GOLD, POTTASH, EXTEIN,1981; HAGGERTY *et al.*,1993).

Em nosso meio, faltam estudos de prevalência de anormalidades da função tiroidiana, particularmente em idosos, faixa etária justamente bastante atingida pelas desordens afetivas (WOEBER,1997). Tampouco encontram-se relatos de associação destas duas patologias.

1.1. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

1.1.1. Definição

'Subclínico', literalmente, quer dizer sem sintomas ou sinais clínicos de doença. De fato, o relato de sintomas depende da extensão da sensibilidade (e ansiedade?) do paciente, e, o achado dos sinais, da experiência do médico. Como critérios clínicos são muito imprecisos, a falência tiroidiana mínima é melhor definida pelos exames laboratoriais (KOUTRAS,1999). Assim, o termo HSC é usado para definir um estado em que coexistem níveis séricos normais de T4-L e concentrações elevadas de TSH (não excedendo a 20mU/L), num paciente com sintomas e sinais clínicos discretos ou ausentes (EVERED *et al.*,1973). Por definição, este paciente não deve estar se recuperando de uma síndrome do doente grave eutiroidiano ou síndrome do T3 baixo (WOEBER, 1997). Esta condição clínica é atribuída à próxima e linear relação existente entre TSH e T4-L séricos, implicando que pequenas mudanças no T4-L, mesmo dentro do seu intervalo de

normalidade, levam a grandes alterações das concentrações de TSH, geralmente fora da sua faixa normal (SPENCER *et al.*,1990). Sabemos que 32% dos casos de valores limítrofes para o TSH, isto é, valores subnormais ou supranormais, encontrados nos exames laboratoriais em nosso meio, podem ser imputados à síndrome do doente grave eutiroidiano (WARD, SANTOS, FERNANDES,1998).

1.1.2. Prevalência e epidemiologia

A prevalência do aumento do TSH é significativamente mais elevada em mulheres que em homens e em idosos mais do que em adultos jovens (VANDERPUMP *et al.*,1995). No estudo de Whickham (prospectivo por 20 anos), publicado em 1995 por estes autores, a incidência de hipotireoidismo foi de 0.35% ao ano nas mulheres e 0.06% ao ano nos homens. A idade média ao diagnóstico estava entre 58 e 59 anos, mas a probabilidade de desenvolver hipotireoidismo se elevou nitidamente com a idade, atingindo 1.4% ao ano das mulheres entre 75 e 80 anos de idade. Este estudo também mostrou claramente o valor preditivo dos anticorpos antitireoidianos e da concentração plasmática de TSH. Para mulheres com hipotireoidismo subclínico, mas sem anticorpos, o risco relativo de desenvolver hipotireoidismo era de 8, nos vinte anos de seguimento do grupo estudado; este risco era semelhante ao das mulheres com anticorpos presentes e TSH normal. Já as mulheres com TSH elevado e anticorpos presentes possuíam um risco relativo de 38. Mais ainda, mesmo dentro dos níveis de normalidade do método, 0.5-4.5mU/L, uma concentração elevada de TSH (>2mU/L) estava associada a um maior risco de desenvolver hipotireoidismo com ou sem anticorpos positivos no decorrer de 20 anos (VANDERPUMP *et al.*,1995). Woeber encontrou uma prevalência de TSH elevado excedendo os 10% em mulheres acima dos 60 anos (WOEBER,1997). Relata-se, igualmente, elevação de TSH em 2,9% da população masculina hígida, acima de 60 anos e em 5,7% de uma população do Reino Unido com características similares (PARLE *et al.*,1991; SAWIN *et al.*,1985). A prevalência desta patologia em mulheres com mais de 60 anos eleva-se a 11,6% (PARLE *et al.*,1991), e a 13,6% (SAWIN *et al.*,1985). Na população em geral, o HSC tem alta prevalência, afetando de 6 a 7,5% das mulheres e 2,5 a 3% dos homens (TUNBRIDGE *et al.*,1977;SAWIN *et al.*,1985), e o hipotireoidismo clínico(HC) desenvolve-se numa taxa de 5

a 10% ao ano, em tais indivíduos (GORDIN & LAMBERT,1975; ENGLER *et al.*,1991). Indivíduos que possuem anticorpos antitiroidianos positivos apresentam um risco de desenvolver hipotiroidismo franco de 2 a 5% ao ano (TUNBRIDGE *et al.*,1977; MOJIMINIYI *et al.*,1995). No idoso, uma alta prevalência de hipotiroidismo clínico é observada (ROSENTHAL *et al.*,1987).

As causas comuns de HSC são as mesmas do HC, usualmente a tiroidite auto-imune, também chamada de Tiroidite de Hashimoto. Outros casos são associados com prévio tratamento de hipertiroidismo, tanto com cirurgia quanto com radioiodoterapia, ou drogas antitiroidianas. Cirurgia e radioiodoterapia podem levar a uma massa tiroidiana funcional um pouco abaixo do normal, portanto a uma falência tiroidiana mínima. Entretanto muitos pacientes são perfeitamente eutiroidianos imediatamente após o tratamento e desenvolvem o HSC mais tarde, podendo então progredir para um HC. Em tais casos, a co-existência de um lento processo auto-imune destrutivo pode se associar e também contribuir para a progressão ao HC. O mesmo processo pode explicar o hipotiroidismo após drogas antitiroidianas ou sem qualquer tratamento. Em áreas suficientes de iodo, a tiroidite crônica auto-imune é a causa mais comum dos casos de HSC espontâneo (WOEBER, 1997). Em termos epidemiológicos, sabe-se que esta prevalência varia de região para região, segundo as características próprias da população, as diferentes incidências da tiroidite linfocítica, o uso de drogas que interferem no metabolismo hormonal e a ingesta de iodo (TUNBRIDGE *et al.*,1977; SAWIN *et al.*,1985; PARLE *et al.*,1991; ELTE, MUDDE, KRUSEMAN,1996; WOEBER,1997) .

1.1.3. Diagnóstico

1.1.3.1. Importância do diagnóstico do HSC

A entidade HSC freqüentemente causa controvérsias na sua abordagem, por não haver um consenso de que esta desordem represente uma forma leve de hipotiroidismo, ou seja meramente uma anormalidade bioquímica. Por outro lado, um persistente aumento limítrofe do TSH e a presença de anticorpos antitiroidianos são características bioquímicas utilizadas para identificar indivíduos em progressão para o hipotiroidismo manifesto, podendo ser tratados para evitar esta progressão (MOJIMINIYI *et al.*, 1995). A importância

de se estabelecer o diagnóstico de HSC está na possibilidade de se iniciar precocemente um tratamento seguro, relativamente fácil e barato, contra uma condição que, potencialmente, leva a conseqüências clínicas importantes. À primeira vista isso pode parecer paradoxal, já que as concentrações de T4-L são normais e não há sintomas evidentes de hipotireoidismo. Entretanto muitos pacientes apresentam sintomas não específicos, como ganho de peso, cansaço e fraqueza. Tais sintomas, em geral, regredem após o tratamento com levotiroxina. Além do mais, as concentrações de hormônios tireoidianos (HT) circulantes não necessariamente se correlacionam com o impacto metabólico nos tecidos-alvo. Sabemos que alguns pacientes, com severo hipotireoidismo bioquímico, mostram somente sinais clínicos menores, enquanto outros, com níveis hormonais moderadamente diminuídos, podem exibir francas manifestações (STAUB *et al.*,1992).

Dentre os aspectos mais relevantes no efeito do HSC está aquele produzido nos lípides. Embora em estudos mais antigos, não se tenha encontrado evidências da associação entre HSC e mudanças no perfil lipídico (BELL *et al.*,1985), trabalhos mais recentes revelam uma correlação evidente: quando os níveis de TSH sobem acima de 10 mU/L ocorre aumento da concentração sérica de LDL e de lipoproteína-a, acompanhados de diminuição da concentração de HDL, o que pode representar fator de risco importante para doença aterosclerótica e coronariana (COOPER *et al.*,1984; STAUB *et al.*,1992; FRANKLYN *et al.*,1993; MIURA *et al.*,1994; KUNG, PANG, JANUS,1995; ROMALDINI *et al.*,1996). A contraprova desta constatação é o fato de que em estudos longitudinais, o tratamento de portadores de HSC com levotiroxina resulta em aumento do HDL sérico e, em alguns casos, diminuição do LDL (COOPER *et al.*,1984; FRANKLYN *et al.*,1993; MIURA *et al.*,1994; ROMALDINI *et al.*,1996). Disfunção miocárdica também tem sido descrita num subgrupo de pacientes com HSC e, considerando-se que o hipotireoidismo induz, da mesma forma, a uma menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, torna-se imperioso proceder rapidamente ao diagnóstico e tratamento da doença, principalmente em faixas etárias mais avançadas (STAUB *et al.*,1992; ELTE *et al.*1996; ROMALDINI *et al.*,1996, SURKS & OCAMPO,1996). Outros efeitos periféricos relacionados ao HSC são disfunção muscular, níveis plasmáticos de prolactina aumentados, infertilidade e menorragia, polineuropatia (MISIUNAS *et al.*,1995; ELTE *et al.*1996; MONZANI *et al.*,1997). Somam-se a esses, vários sintomas não específicos como cansaço

e ganho de peso, que quando estão associados ao HSC, regridem após o tratamento com reposição hormonal (ELTE *et al.* 1996) .

A relação entre HSC e distúrbios afetivos é mais controversa e será abordada mais adiante.

1.1.3.2. Métodos diagnósticos do HSC

A concentração sérica de TSH é um bom parâmetro de função tireoidiana, sendo o teste indicado pela American Thyroid Association, assim como pela maioria das associações mundiais, voltadas para a avaliação e recomendação de testes laboratoriais para “screening” populacional (KLEE & HAY, 1997). Entretanto, o TSH elevado também pode significar resistência aos hormônios tireoidianos, patologia bastante rara (KLEE & HAY, 1997). Mais frequentes são as anormalidades do TSH causadas pelas mudanças na regulação dopaminérgica do mesmo, secundárias ao uso de certas drogas como carbonato de lítio e amiodarona (WARD *et al.*, 1995; KLEE & HAY, 1997). Alguns autores atribuem ainda a elevação do TSH ao envelhecimento, disfunção hipofisária e desnutrição (MORI *et al.*, 1988).

Algumas análises da função tireoidiana em idosos hígidos relataram níveis basais de TSH tanto normais quanto alterados (ROBUSCHI *et al.*, 1987; VAN COVERDEN *et al.*, 1989; MANCIET *et al.*, 1995). Entretanto, trabalhos mais recentes, utilizando ensaios sensíveis para a mensuração do TSH, sugerem que o idoso mantém níveis de TSH dentro dos parâmetros da normalidade (DAVEY, 1997). Assim, existem defensores da introdução do “screening” para hipotireoidismo, usando TSH na rotina da avaliação de todo indivíduo acima de determinada idade (ORDAS & LABBATE, 1995; DANESE *et al.*, 1996). Alguns autores preconizam que a avaliação do HSC torna-se mais sensível quando é complementada com o teste de estímulo, usando-se o hormônio liberador da tirotrófina (teste do TRH), particularmente em pacientes deprimidos (KRAUS *et al.*, 1997). A resposta exacerbada do TSH ao TRH foi encontrada, com prevalência de 38%, em pacientes com depressão, com níveis basais normais de TSH séricos, contra 6%

de prevalência do mesmo teste positivo na população em geral (KRAUS *et al.*,1997). Entretanto , estes mesmos autores questionam se o teste do TRH poderia ser considerado um “gold standard” do HSC , uma vez que não se sabe exatamente se há correlação entre a positividade deste teste e tal diagnóstico (KRAUS *et al.*,1997). Estudos em nosso meio indicam que, com o uso de ensaio sensível para TSH podemos diagnosticar, corretamente, 94% dos indivíduos atendidos em um hospital geral. Com o acréscimo da dosagem de T4-L, nosso índice de acerto diagnóstico sobe a 99,6% (WARD *et al.*,1995). Assim, possuímos as ferramentas para diagnosticar precocemente e, eventualmente, tratar o HSC.

O “screening” para HSC tem maior relevância em certas populações como: mulheres acima de 40 anos, indivíduos que se submeteram a tratamento de hipertireoidismo, pacientes em uso de amiodarona ou lítio, portadores de distúrbio afetivo bipolar do tipo cicladador rápido ou de depressão refratária (WEETMAN,1997).

1.2. DEPRESSÃO

1.2.1. Definição

Transtornos do humor ou afetivos são condições nas quais a perturbação fundamental é uma alteração do humor ou do afeto, no sentido de uma depressão (com ou sem ansiedade associada) ou de uma elação (que significa elevação, altivez, arrogância). A alteração do humor, em geral, é acompanhada de uma modificação do nível global de atividade, e a maioria dos outros sintomas são, quer secundários a estas alterações do humor e da atividade, quer facilmente compreensíveis no contexto dessas alterações. A maioria desses transtornos tende a ser recorrente, e a ocorrência dos episódios individuais pode, freqüentemente, estar relacionada com situações ou fatos estressantes (BARROS *et al.*,1999). O risco de suicídio é alto, atingindo 15% dos casos, e o seu curso comumente é crônico (KAPLAN, SADOCK, GREBB,1997).

Firmar o diagnóstico de depressão nem sempre é tarefa fácil. A doença manifesta-se através de um amplo espectro que varia de sentimentos leves e passageiros, tais como sensação de tristeza transitória, chegando a manifestações severas de abandono e falta de esperança. Para normatizar uma conduta adequada, é importante classificar o episódio depressivo (CID-10). Assim, fala-se em depressão quando, pelo menos por duas semanas, ocorre agrupamento dos seguintes sintomas:

Grupo I	Grupo II
Humor depressivo	Pessimismo
↓ da energia e fadigabilidade	Baixa auto-estima
↓ do interesse/prazer em atividades agradáveis	Idéias de auto-acusação e de culpa
	↓ da atenção e do poder de concentração
	↓ (ou aumento) do apetite
	↓ (ou aumento) do sono
	Ideação suicida

Classifica-se o episódio depressivo em:

- Leve: quando ocorrem 2 sintomas do grupo I e 2 sintomas do grupo II;
- Moderado: quando ocorrem 2 sintomas do grupo I e 3 sintomas do grupo II;
- Grave: quando ocorrem 3 sintomas do grupo I e 4 ou mais sintomas do grupo II.

Para episódios depressivos de qualquer grau de gravidade, uma duração de pelo menos duas semanas é usualmente requerida para o diagnóstico, mas períodos mais curtos podem ser razoáveis se os sintomas são graves e de início rápido. Alguns dos sintomas acima podem ser marcantes e desenvolver aspectos característicos que são amplamente considerados como tendo uma significância clínica especial. Os exemplos mais típicos destes sintomas ‘somáticos’ são: perda de interesse ou prazer em atividades que são

normalmente agradáveis; falta de reatividade emocional a ambientes e eventos normalmente prazerosos; acordar pela manhã, 2 ou mais horas antes do horário habitual; depressão pior pela manhã; evidência objetiva de retardo ou agitação psicomotora (percebida ou relatada por outras pessoas); marcante perda de apetite; perda de peso (frequentemente definida como 5% ou mais do peso corporal no mês anterior); marcante perda da libido.

Fala-se em transtorno afetivo bipolar, quando ocorrem 2 ou mais episódios nos quais o humor e o nível de atividade do indivíduo estão profundamente perturbados, sendo que este distúrbio consiste, em algumas ocasiões, na elevação do humor e no aumento da energia e da atividade (hipomania ou mania) e, em outras, no rebaixamento do humor e na redução da energia e da atividade (depressão) (BARROS *et al.*,1999). Alguns pacientes bipolares são chamados de cicladores rápidos, quando apresentam 4 ou mais episódios de mania-depressão / ano. O termo unipolar é usado em substituição à depressão maior , e ocorre em paciente sem história pessoal ou familiar de mania. A idade de início e a gravidade, a duração e a frequência dos episódios de depressão são altamente variáveis.

1.2.2. Prevalência e epidemiologia

A prevalência da depressão é assustadoramente elevada. Cerca de 15 a 17% dos indivíduos terá pelo menos um episódio depressivo ao longo de sua vida (BLAZER *et al.*,1994; KAPLAN *et al.*,1997). Estima-se que de 5 a 9% dos pacientes atendidos em ambulatório tenham depressão e um número significativamente mais elevado apresente transtornos menores, mas com significação clínica (BRODY *et al.*,1998). Apesar da maioria dos médicos de atenção primária reconhecer e atender a estes casos, estima-se que os episódios não detectados constituem 35 a 50% do total (WELLS,1994). Estudos epidemiológicos demonstram que 6 a 8% dos pacientes de centros de atenção primária têm depressão maior e que as mulheres são mais vulneráveis a esta doença (BLAZER *et al.*,1994). Embora o pico de incidência de depressão em mulheres seja considerado entre 35 e 45 anos, sabe-se hoje que a depressão é muito mais comum em idosos do que fora previamente considerado (TUCKER,1988; WILLIAMS,1988). Depressão refratária aos medicamentos antidepressivos é observada em 15 a 30% dos pacientes tratados em centros

de saúde mental (THASE & KUPFER, 1987) e, segundo Howland, estes mesmos pacientes apresentam taxa de HSC acima de 50% (HOWLAND,1993).

1.3. RELAÇÃO ENTRE HSC E DEPRESSÃO

Vários estudos recentes sugerem relação entre HSC e depressão (JOFFE & LEVITT,1992; HAGGERTY *et al.*,1993; MONZANI *et al.*,1993). Mais recentemente, realizou-se um estudo prospectivo com 2792 idosos, moradores de uma comunidade no sudeste da França para investigar uma possível relação entre HSC, alterações do humor e da cognição (MANCIET *et al.*,1995). Encontraram 26 idosos (6,1%) com TSH acima de 4,5 mU/L, dos quais 68,1% apresentavam T4-L normal e foi mais prevalente na população feminina. Os valores mais altos da escala usada para diagnosticar e medir depressão (escala de Hamilton) foram encontrados em indivíduos com níveis aumentados de TSH, mostrando uma associação positiva entre hipotireoidismo (franco ou subclínico) e sintomas depressivos(MANCIET *et al.*,1995) .

2. OBJETIVOS

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a prevalência do hipotireoidismo clínico e subclínico e sua eventual relação com depressão em uma comunidade mista de pacientes ambulatoriais, com idade igual ou superior a 60 anos. Procuramos identificar uma possível diferença de prevalência entre os sexos e a associação destas patologias com outras condições existentes na população investigada. Também objetivamos verificar se nossos exames de rotina são adequados para o diagnóstico de hipotireoidismo.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

3.CASUÍSTICA E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada em pacientes ambulatoriais acima de 60 anos do Hospital e Maternidade Celso Pierro, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (HMCP-PUCC) e do Hospital das Clínicas, da Universidade de Campinas (HC-UNICAMP).

Os pacientes foram divididos em 3 grupos:

No Grupo I, havia 252 indivíduos, sendo 184 mulheres e 68 homens, que foram selecionados através dos registros de exames de função tiroidiana, realizados pelos Laboratórios de Fisiologia e Patologia Clínica do HC-UNICAMP e de Análises Clínicas do HMCP-PUCC. Selecionamos todos os indivíduos acima de 60 anos de idade, que apresentavam níveis de TSH acima dos valores normais de referência do método de dosagem utilizado, encaminhados num período de 2 anos. Tais pacientes tiveram seus prontuários cuidadosamente revisados e, quando havia dúvidas quanto ao seu estado tiroidiano e/ou presença de depressão, eles eram reconvocados para exame físico, avaliação de sintomas depressivos e dosagens hormonais. No Grupo II, havia 71 pacientes, sendo 45 mulheres e 26 homens, que foram, prospectivamente, encaminhados através dos Ambulatórios de Depressão e Distúrbios Afetivos da UNICAMP e PUCC. O critério para seleção deste grupo foi o de serem maiores de 60 anos de idade, portadores de distúrbios afetivos com diagnóstico de depressão e terem sido encaminhados ao ambulatório num período consecutivo de 6 meses. Solicitaram-se exames de função tiroidiana a todos. No Grupo III, havia 203 pacientes, sendo 148 mulheres e 55 homens acima de 60 anos de idade, sem diagnóstico prévio de patologia tiroidiana ou de transtornos do humor, encaminhados para tratamento de outras patologias como cardiopatia, hipertensão, diabetes mellitus, etc. Todos os pacientes tiveram exames de função tiroidiana solicitados e foram examinados quanto a eventuais sintomas de depressão, utilizando-se os critérios do CID-10. Em caso de dúvidas no diagnóstico, recorremos à opinião de profissionais da Psiquiatria, encaminhando os pacientes para avaliação ambulatorial.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelas Comissões de Ética de ambas as Universidades. Cada paciente ao ser submetido à avaliação clínica e psiquiátrica, assinou um termo de consentimento, autorizando a coleta dos exames.

3.1. METODOLOGIA

As dosagens laboratoriais foram realizadas dentro da rotina dos laboratórios de ambos os hospitais. Todas as amostras foram colhidas antes das 9h. Dosamos TSH, T4-L, e anticorpos antitireoperoxidase (Ac anti-TPO) e anti-tireoglobulina (Ac anti-Tg).

O TSH foi medido por ensaios sensíveis (sensibilidade funcional de 0,05 mU/L): Stratus II System – enzimoimunofluorescente – Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,38 a 4,5 mU/L; o coeficiente de variação intra e interensaio foi de 3,51 e 10,1% para os controles mais baixos, 3,2 e 5,7% para os controles médios, e 3,0 e 5,0% para os controles mais elevados; Immulite – quimioluminescente – DPC, Los Angeles, CA, EUA, valores normais entre 0,4 e 4,5 mU/L; o coeficiente de variação intra e interensaio foi de 13,1 e 17,5% para os controles mais baixos, 6,2 e 10% para os controles médios, e 4,5% e 8% para os controles mais elevados; Elecsys 2010 – eletroquimioluminescente- Boehringer-Mannheim, Germany, valores normais entre 0,27 e 4,5 mU/L; o coeficiente de variação intra e interensaio deste último método foi de 8,6 e 8,7% para os controles mais baixos, 1,8 e 3,6% para os controles médios, e 1,5 e 1,8% para os controles mais elevados.

T4 L: Stratus II System – enzimoimunofluorescente – Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,74 e 2,1 ng/dl. O coeficiente de variação intra e interensaio foi de 5,5 e 9,4% para os controles mais baixos, 3,0 e 3,8% para os controles médios, e 2,1 e 4,02% para os valores mais elevados; Immulite – quimioluminescente – DPC, Los Angeles, CA, EUA, valores normais entre 0,8 e 1,9ng/dl; o coeficiente de variação intra e interensaio foi de 8,2 e 9,1% para os controles mais baixos, 5,2 e 10,9% para os controles médios, e 8,1 e 9% para os controles mais elevados; Elecsys 2010 – eletroquimioluminescente – Boehringer-Mannheim, Germany, valores normais entre 1,01 e 1,79 ng/dl ; o coeficiente de variação intra e interensaio deste método foi de 1,6 e 3,5% para os controles mais baixos, 1,7 e 3,3% para os controles médios , e 2,9 e 6,6% para os controles mais elevados.

Ac anti-TPO : Biodata - imuno-radiométrico – Serono Diagnostics, Roma, IT, valores positivos acima de 500 U/ml; Immulite – quimioluminescente – EURO-DPC, Llanberis, Gwynedd, UK, valores positivos acima de 35 UI/ml .

Ac anti-Tg: Biodata – ensaio imuno-radiométrico – Serono Diagnostics, Roma, IT, valores positivos acima de 500 UI/ml; e aglutinação com partículas de gelatina sensibilizadas com tireoglobulina, valores positivos = soro reagente.

Consideramos os pacientes como portadores de hipotireoidismo subclínico (HSC) quando possuíam valores de TSH acima do limite da normalidade, mas abaixo de 20mU/L e níveis normais de T4-L. Chamamos de portadores de hipotireoidismo clínico (HC) os que apresentavam valores de TSH acima de 20mU/L, com ou sem T4-L diminuído, com ou sem anticorpos antitireoidianos presentes, ou aqueles que apresentavam TSH acima do limite superior da normalidade, porém abaixo de 20mU/L com T4-L diminuído e sintomas de hipotireoidismo, e/ou anticorpos antitireoidianos positivos.

Para o diagnóstico de transtornos do humor levou-se em consideração a Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

Para o estudo dos parâmetros de função tireoidiana, foram utilizados dados de apenas 131 indivíduos que não estavam em uso de qualquer medicação que pudesse influenciar o estado tireoidiano (como amiodarona, lítio, hormônios tireoidianos ou drogas antitireoidianas).

3.2. METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Para descrever o perfil da amostra, fizeram-se tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis contínuas. Para verificar a diferença de distribuição de frequência das variáveis categóricas, entre os 3 grupos, foram feitas tabelas de contingência e utilizados os testes de associação do Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para verificar a relação entre níveis de TSH e depressão e, conseqüentemente, os riscos relativos ou *odds ratio* , utilizou-se a análise de

regressão logística para resposta dicotômica – modelo logito. Para verificar a correlação entre os níveis de TSH e de T4-L utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman. Considerando-se o valor de TSH como padrão-ouro, delineamos a curva ROC (Receiver Operator Characteristic Curve) para encontrar os níveis de T4-L em que poderíamos maximizar tanto a sensibilidade como a especificidade do teste no diagnóstico de hipotireoidismo. Foram consideradas significativas as diferenças, cujos testes tiveram p com valor menor que 5%, ou seja, $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

A análise dos 3 grupos mostrou que eles eram similares em relação à distribuição por idade e por sexo, com predomínio de mulheres em todos (em torno de 70% dos pacientes). A distribuição dos valores de TSH encontrados está representada na tabela 1.

Tiroidite de Hashimoto pôde ser estabelecida como causa diagnóstica do TSH elevado em 45 pacientes do grupo I. Outros 31 casos haviam sido submetidos a cirurgia de tiróide e 11 pacientes haviam sofrido terapia com radiodo. Já no grupo II (deprimidos), havia 7 casos de Tiroidite de Hashimoto, e 1 caso de hipotireoidismo pós terapia com radiodo.

Tabela 1. Distribuição dos valores de TSH sérico em mU/L nos 3 grupos estudados. Grupo I (indivíduos com TSH elevado), grupo II (indivíduos com depressão) e grupo III (indivíduos idosos controle).

TSH(mU/L)	GI	GII	GIII
0,38 < TSH < 4,5	0	49	138
4,5 < TSH < 10	129	10	29
10 ≤ TSH < 20	66	4	13
TSH ≥ 20	57	8	23
TOTAL	252	71	203

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Quando consideramos todos os deprimidos, somando ao grupo II os outros 53 pacientes dos outros grupos também diagnosticados como deprimidos, num total de 124 casos, a incidência de níveis elevados de TSH entre os deprimidos é de 63 casos, perfazendo um percentual de 51% de todos os pacientes deprimidos. A distribuição dos níveis de TSH entre os deprimidos comparada aos não-deprimidos está representada na tabela 2.

Tabela 2. Prevalência, em números absolutos, de pacientes com diferentes níveis de TSH sérico entre os portadores de depressão comparada com os pacientes sem depressão.

Níveis de TSH (mU/L)	COM DEPRESSÃO	SEM DEPRESSÃO
Normal	61	126
4.5 < TSH < 10	34	134
10 ≤ TSH < 20	12	71
TSH ≥ 20	17	71
TOTAL	124	402

A prevalência de níveis elevados de TSH na população controle (grupo III) foi de 32% (65/203), e destes, 44% eram portadores de valores abaixo de 10 mU/L. Dos 203 indivíduos deste grupo, 35 tiveram diagnóstico de Tiroidite de Hashimoto, 5 de hipotiroidismo pós cirúrgico e 4 hipotiroidismo pós iodoterapia.

Foram considerados portadores de HSC 230 pacientes do total de 339 portadores de TSH elevado, ou seja 68% dos casos. E do total de 124 pacientes portadores de depressão, 36 pacientes também apresentavam HSC, ou seja 29% dos casos.

Depressão foi constatada em 24 pacientes (9%) do grupo I e em 29 pacientes do grupo III, isto é 14% de todos os idosos sem diagnóstico prévio de patologia tiroidiana ou de depressão. Estes pacientes perfazem, juntamente com os 71 indivíduos do Grupo II, um total de 124 pacientes deprimidos. Deste total de pacientes com depressão, 88 eram

mulheres, numa relação de 2,44 mulheres para cada homem afetado. A tabela 3 mostra a prevalência de depressão nos diferentes níveis de TSH nos indivíduos com TSH elevado do grupo I, no grupo II e nos indivíduos com TSH acima do limite normal do grupo controle de idosos (grupo III).

Tabela 3. Prevalência de depressão nos diferentes níveis de TSH nos indivíduos dos grupos I (portadores de TSH elevado), II (portadores de depressão) e III (idosos controle). Na última linha calculamos o percentual representado pelo número de portadores de depressão com TSH elevado em relação ao total de pacientes do respectivo grupo.

Depressão	Grupo I	Grupo II	Grupo III
TSH (Um/L)	N	N	N
4.5 < TSH < 10	14	10	10
10 ≤ TSH < 20	4	4	4
TSH ≥ 20	6	8	3
TOTAL	24/252 (9,5%)	22/71 (31%)	17/203 (8%)

A figura 1 ilustra a distribuição de indivíduos deprimidos nos 3 grupos subdivididos em relação aos níveis de TSH.

% de depressivos

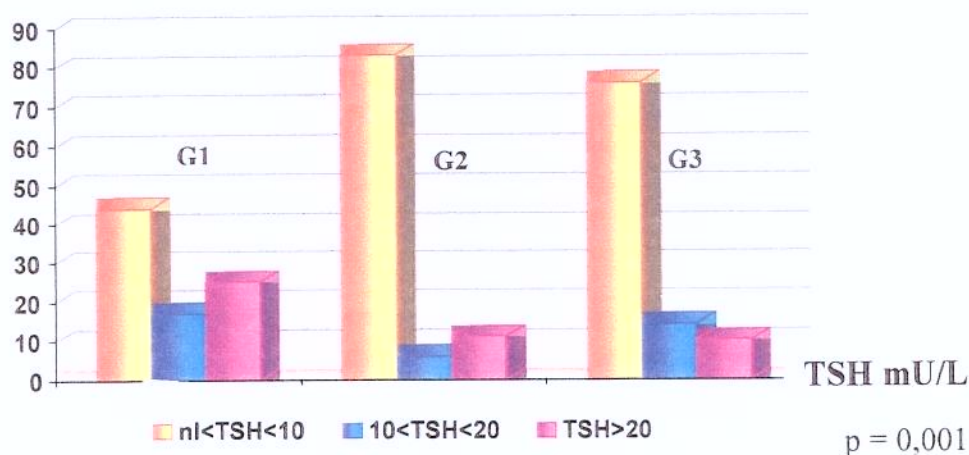


Figura 1. Frequência de deprimidos nos diferentes grupos em relação ao nível de TSH.

Anticorpos anti-TPO e/ou anti-Tg foram detectados em 18% da população de idosos controle, em 25% da população de idosos com TSH elevado (encontrados nos diversos grupos) e em 14,5% da população de deprimidos (encontrados no diversos grupos). Comparação dos níveis de anticorpos antitiroidianos entre os grupos mostrou maior prevalência nos pacientes no grupo I ($X^2 = 0.09$; $p=0.001$), onde estavam agrupados os pacientes selecionados a partir de níveis elevados de TSH. O diagnóstico de Tiroidite de Hashimoto pode ser estabelecido em 87 pacientes, sendo 45 do grupo I (18% dos casos de TSH elevado), 7 pacientes do grupo II (10% dos deprimidos) e 35 pacientes do grupo III (17% do grupo controle).

Quando analisamos a prevalência de depressão em portadores de hipotireoidismo, encontramos uma nítida correlação entre estas condições, estatisticamente significativa quando consideramos os pacientes com hipotireoidismo subclínico (36

deprimidos de 230 portadores de HSC, ou seja 16% - X^2 ; $p=0.001$). A figura 2 ilustra a distribuição percentual de níveis de TSH entre os indivíduos deprimidos deixando evidente a grande prevalência de anormalidades de TSH entre os portadores de depressão.

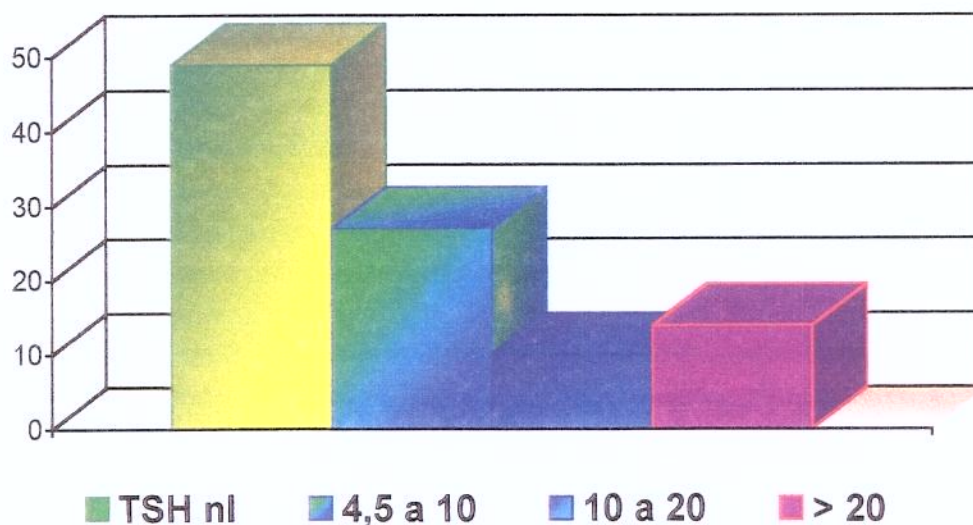


Figura 2. Percentagem de diferentes níveis de TSH (medido em mU/L), entre os indivíduos portadores de depressão.

Vinte e quatro pacientes portadores de hipotireoidismo clínico apresentavam depressão ($24/124=19\%$), levando a uma correlação estatisticamente significativa de depressão também com HC ($X^2= 11,74$ $p=0.001$). A análise de regressão logística mostrou que o risco de um paciente apresentar depressão é 1.70 vezes maior em indivíduos que apresentam níveis de TSH acima do normal, mas abaixo de 10 mU/L, e de 0,59 vezes maior em indivíduos que apresentam níveis de TSH acima de 10 mU/L (Risco relativo = 1.70, IC 95% 0.371-0.938, $p= 0.025$). Por outro lado, portadores de HSC têm 0,360 vezes e os pacientes com HC têm 0,474 vezes mais chances de ter depressão do que os indivíduos sem hipotireoidismo (risco relativo de portadores de HSC apresentarem depressão = 0.360, IC 95% 0.226-0.573, $p= 0.0001$; risco relativo de portadores de HC apresentarem depressão = 0.474, IC 95% 0.277-0.813, $p= 0.0067$).

A figura 3 ilustra a relação entre a forma clínica de apresentação do hipotireoidismo e a presença de depressão.

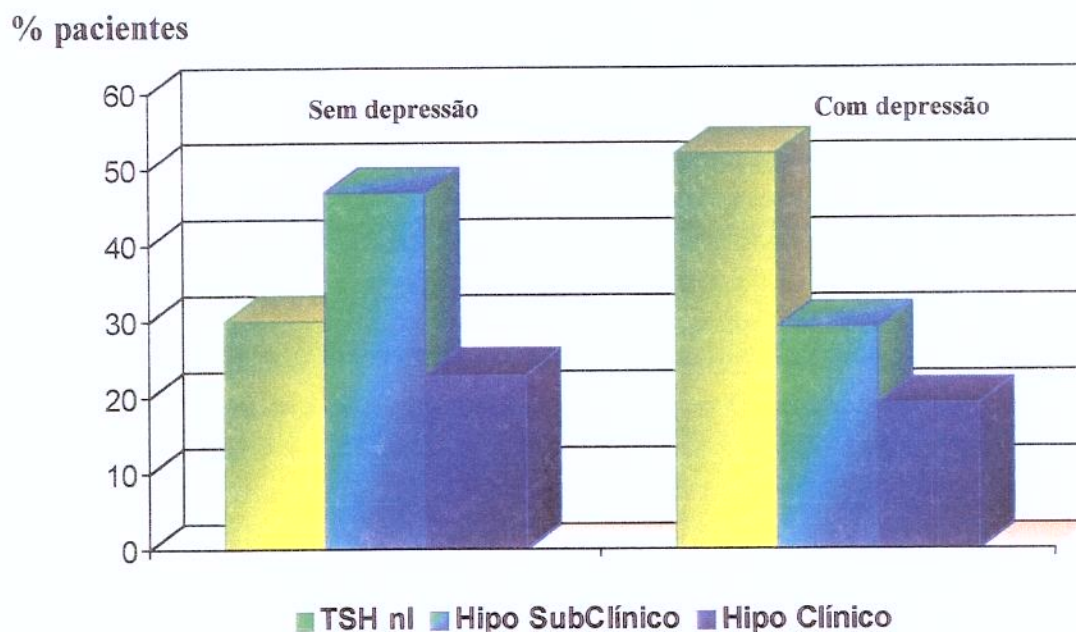


Figura 3. Prevalência (representada em percentual) de indivíduos portadores de níveis de TSH normal, hipotireoidismo clínico e hipotireoidismo subclínico entre os portadores de depressão e os indivíduos sem depressão.

Também verificamos que a depressão é mais comum na população feminina que não faz uso de terapia de reposição hormonal na menopausa, do que nas mulheres em reposição ($n=24$; $X^2=28,35$; $p<0.001$).

Finalmente, nossos resultados mostram que existe uma nítida correlação negativa entre os níveis de TSH e os de T4-L (coeficiente de correlação de Spearman $r = -0.59$; $p=0.0001$). Na tentativa de encontrarmos um nível de TSH sérico que pudesse sugerir hipotireoidismo, usamos a curva ROC que utiliza o gráfico da sensibilidade comparada com a especificidade (taxa de falsos-positivos) para estabelecer o ponto onde se maximiza tanto a sensibilidade como a especificidade. Para tanto utilizamos 131 pacientes com diferentes

níveis de TSH e que não estavam usando hormônio tireoidiano, drogas anti-tireoidianas, ou qualquer outra droga que pudesse interferir na avaliação do status tireoidiano. Verificamos que o ponto de corte adotado foi $T4-L \leq 1.1$ ng/dl, que fornece sensibilidade de 75.9% e especificidade de 85.4% para o achado de TSH acima do nível de normalidade. A figura 4 ilustra tal achado, mostrando que, quando os valores de TSH estão acima de 4,5 mU/L, o T4-L está abaixo de 1,1ng/dL em grande parte dos pacientes.

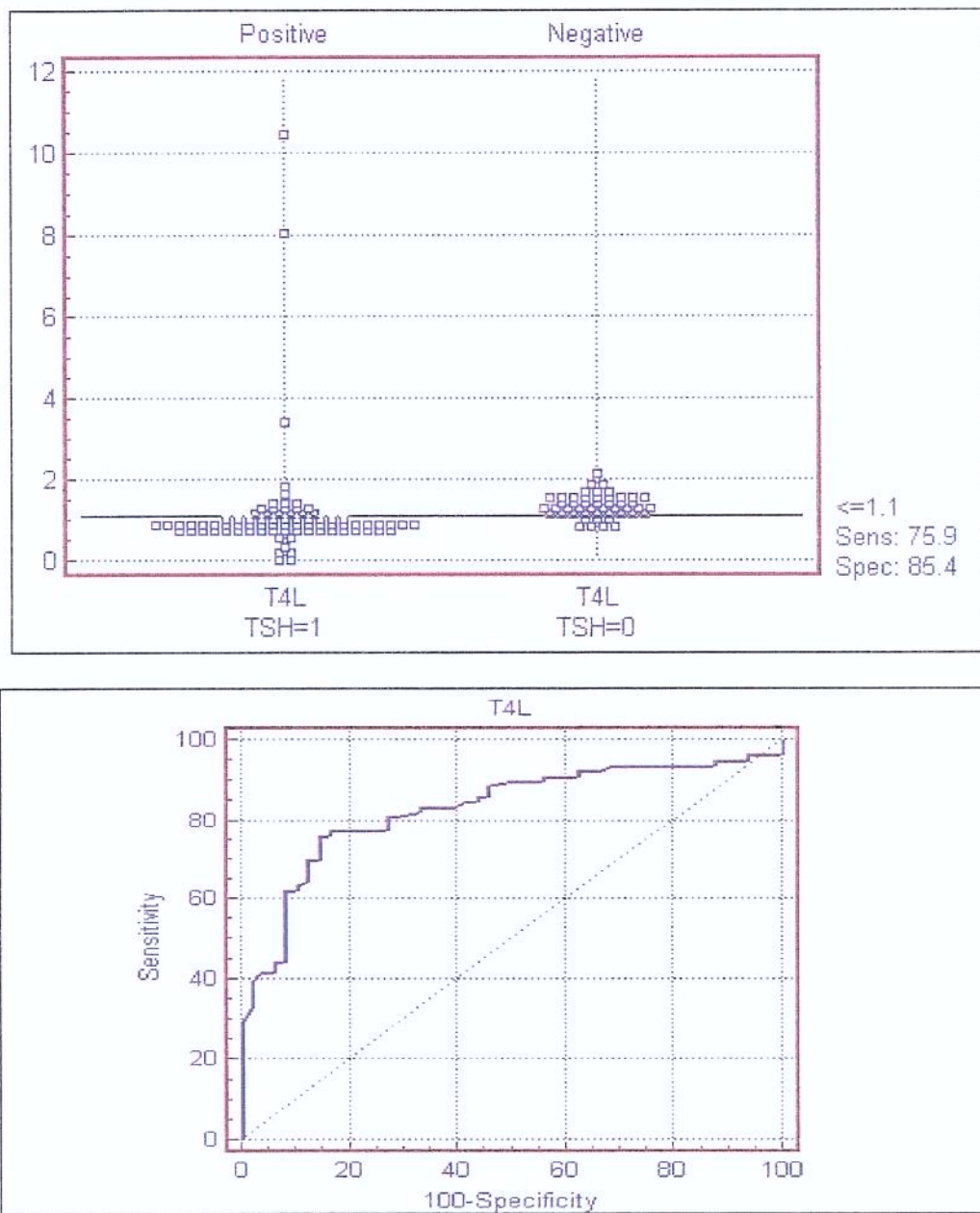


Figura 4. No painel superior está representada a distribuição dos valores de T4-L abaixo e acima de 1,1 ng/dL nos 131 pacientes estudados: TSH=1 corresponde ao TSH>4,5 mU/L e TSH=0 corresponde ao TSH<4,5 mU/L. No painel inferior apresentamos a curva ROC.

Figura 5.1. Mapa de localização da área de estudo.

Figura 5.2. Mapa de localização da área de estudo.

Figura 5.3. Mapa de localização da área de estudo.

Figura 5.4. Mapa de localização da área de estudo.

5. *DISCUSSÃO DOS RESULTADOS*

Encontramos, à semelhança do que é relatado na literatura mundial, uma incidência bastante elevada de hipotireoidismo nos indivíduos idosos do grupo controle e também no grupo de idosos deprimidos. Em trabalho realizado anteriormente, havíamos encontrado um percentual de 11.3% de níveis subnormais ou supranormais dentre todas as dosagens feitas na UNICAMP durante o ano de 1992 (WARD *et al.*, 1998). Níveis acima do limite de normalidade do método, mas abaixo de 10mU/L compunham 5.2% de todas as dosagens. Também demonstramos, em estudos anteriores, que apenas 20% dos portadores de níveis de TSH supranormal podem ser classificados como portadores de hipotireoidismo subclínico sendo 32% doentes graves portadores de doenças não-tiroidianas que afetam o estado tiroidiano principalmente por interferir na deiodinação periférica do T4 (WARD *et al.*, 1998). Assim, é possível que parte de nossos pacientes, no presente trabalho, apresentassem níveis de TSH elevados por serem portadores de doenças severas não-tiroidianas, a chamada Síndrome do T3 baixo (WARD *et al.*, 1995 e 1998). Devemos ressaltar que 22% dos pacientes encontrados no grupo de idosos sem diagnóstico prévio eram portadores de hipotireoidismo clínico. Outros autores também encontraram níveis de TSH elevados em idosos, particularmente quando institucionalizados (LIVINGSTON *et al.*, 1987; OKAMURA *et al.*, 1987). Este achado demonstra a necessidade de se realizar a suspeita diagnóstica e, conseqüentemente, dosar o TSH de indivíduos acima de 60 anos de idade. “Screenings” populacionais, nesta faixa etária, têm-se mostrado interessantes também do ponto de vista do seu custo-benefício, particularmente para grupos de risco (WEETMAN, 1997). Depressão, também conforme o esperado, foi achada com frequência tanto na população de indivíduos com TSH elevado como entre os idosos sem anormalidades tiroidianas. Recente publicação mostra que depressão ocorre em 12% dos pacientes geriátricos. Esta percentagem eleva-se para 62% nos idosos negligenciados ou abandonados (DYER, 2000). Estes números são realmente preocupantes, quando transpostos ao nosso meio onde, como sabemos, na região sudeste do país, a mais desenvolvida região brasileira, 16% da população apresenta estado de pobreza, definido pelo SUS como menos de ½ salário mínimo de renda *per capita* (IBGE, 1999).

Nossos dados mostram que realmente existe uma associação entre hipotireoidismo e depressão, sendo que há maior risco para os portadores de hipotireoidismo desenvolverem depressão. De forma particularmente interessante, esta associação ocorre

tanto com HSC quanto com o HC. Vários estudos recentes também descrevem a relação entre HSC e depressão, mas a causa desta associação ainda é obscura (HAGGERTY *et al.*, 1993; MONZANI *et al.*, 1993; JOFFE & COHEN, 1998). Smith & Ain, em 1995, valendo-se da espectrofotometria por ressonância magnética, relataram um aumento da taxa de fosfocreatina sobre o fosfato inorgânico, na região frontal do cérebro, em resposta ao tratamento do hipotireoidismo. Sabe-se que, em pacientes com depressão existe uma diminuição do metabolismo da glicose e do fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal, tanto medial quanto dorsolateral (MARANGELL *et al.*, 1997). Em um interessante estudo, Marangell *et al.* valeram-se da tomografia por emissão de pósitrons para medir o fluxo sanguíneo cerebral e o metabolismo cerebral da glicose em pacientes portadores de depressão e de distúrbio afetivo bipolar, além disso os mesmos autores relacionaram estes dados à função do eixo hipófise-tiróide, e ainda dosaram os níveis séricos de TSH destes pacientes. A partir desse protocolo, concluíram por uma proporção inversa entre os níveis séricos de TSH e o fluxo sanguíneo cerebral, bem como o consumo cerebral de glicose. Esses autores relataram também uma correlação entre o grau de depressão, medido pela Hamilton Rating Scale for Depression, os níveis de TSH e o fluxo sanguíneo cerebral : quanto mais severa a depressão, menor o fluxo sanguíneo cerebral e maior a concentração plasmática de TSH (MARANGELL *et al.*, 1997). Embora os resultados sejam aparentemente consistentes, a maior crítica a tal estudo é que não foi usado um grupo-controle, de modo que se torna difícil analisar os parâmetros neuroendócrinos obtidos nos pacientes deprimidos. Outra descrição interessante da função tireoidiana, em pacientes deprimidos, foi feita por De Mendonça *et al.* em 1996, em que através das dosagens de T3 livre, T4 livre e TSH basais de indivíduos com depressão, porém sem tratamento medicamentoso anti-depressivo, comparadas com as de indivíduos saudáveis, com idade média de 45 anos, os autores observaram que TSH e T3 livre estavam significativamente mais baixos, enquanto o T4-L estava levemente aumentado no grupo de portadores de depressão. Encontrou-se, igualmente, uma relação entre níveis mais baixos de T3 e de TSH e formas mais graves de depressão. Ao discutir sobre o porquê de se haver encontrado T3 baixo e T4 relativamente elevado, os autores sugerem que, em pacientes deprimidos, poderia haver um déficit de transformação do T4-L em T3. Os achados de De Mendonça entretanto, não foram reproduzidos por Dorn *et al.*, num estudo realizado em adolescentes

com depressão, nos Estados Unidos em 1996. Os autores descrevem concentrações significativamente diminuídas de T4-L, quando comparados ao grupo-controle, e encontram uma correlação positiva entre sintomas obsessivo-compulsivos, distúrbios de atenção e concentrações mais baixas de T4-L. Apesar de De Mendonça e Dorn estudarem populações diferentes em vários aspectos e de não terem obtido resultados idênticos, seus trabalhos apontam para um desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide em pacientes com depressão, explicitando-se nos achados de baixa concentração de T4-L (DORN *et al.*, 1996) ou de T3-L (DE MENDONÇA *et al.*, 1996).

SEROTONINA E NEUROTRANSMISSÃO

A reduzida neurotransmissão da serotonina (5-HT) é um defeito neuroquímico amplamente considerado como potencial causa de depressão (MAES & MELTZER, 1995). Vários estudos sugerem que o sistema serotoninérgico pode ser significativamente influenciado pelo *status* tiroidiano. Níveis circulantes de 5-HT são aumentados em ratos hipertiroideos (NOLL *et al.*, 1988) e humanos (UPADHYAHA *et al.*, 1992). O tratamento da tirotoxicose diminuiu a 5-HT plasmática com uma forte correlação positiva entre 5-HT e concentrações de T3 (UPADHYAHA *et al.*, 1992). Níveis cerebrais de 5-HT são similarmente afetados. A síntese e o “turnover” deste neurotransmissor estão diminuídos no hipotiroidismo (SINGHAL, HRDINA, RASTOGI, 1975), e aumentados no hipertiroidismo (RASTOGI & SINGHAL, 1976; ATTERWILL, 1981). Além disso, a densidade do receptor 1^A da 5-HT é aumentada em ratos hipotiroideos, atribuível a “up-regulation” do receptor, secundária à diminuição da 5-HT nos níveis sinápticos (TEJANI-BUTT, YANG, KAVIANI, 1993). Cleare *et al.*, em 1995, partindo da premissa de que uma hipoatividade dos circuitos serotoninérgicos no SNC está relacionada à depressão maior, estudaram o efeito do D-isômero da fenfluramina (D-FEN), um agonista central ativo da 5-HT em 20 voluntários: 50% eutiroideos e 50% hipotiroideos. O pico de resposta do cortisol e prolactina ao D-FEN foi reduzido nos indivíduos hipotiroideos, mas não em indivíduos normais. Após descartar outros fatores que pudessem levar à pouca resposta dos níveis de cortisol e prolactina detectados, os autores concluíram por um déficit de origem cerebral, ou seja, uma atividade serotoninérgica diminuída em nível hipotalâmico ou acima deste, nos 10 pacientes hipotiroidianos em estudo, e dos quais 40% eram deprimidos (CLEARE,

MCGREGOR, O'KEANE, 1995). Estes resultados sugerem que pacientes com hipotireoidismo têm deficiência de serotonina, o que pode contribuir para a depressão. A partir daí, pode-se concluir por um limiar mais baixo dos hipotiroideos ao desenvolvimento de depressão, o que é coerente com os sintomas depressivos no hipotireoidismo e com a maior incidência de hipotireoidismo subclínico em portadores de desordens afetivas. De acordo com estes dados, a administração de HT a pacientes com depressão poderia ser benéfica por seus efeitos no metabolismo da serotonina no SNC. A figura 5 mostra, esquematicamente, a maneira como se supõe que os níveis hormonais tireoidianos interagem com o sistema límbico na gênese dos distúrbios afetivos.

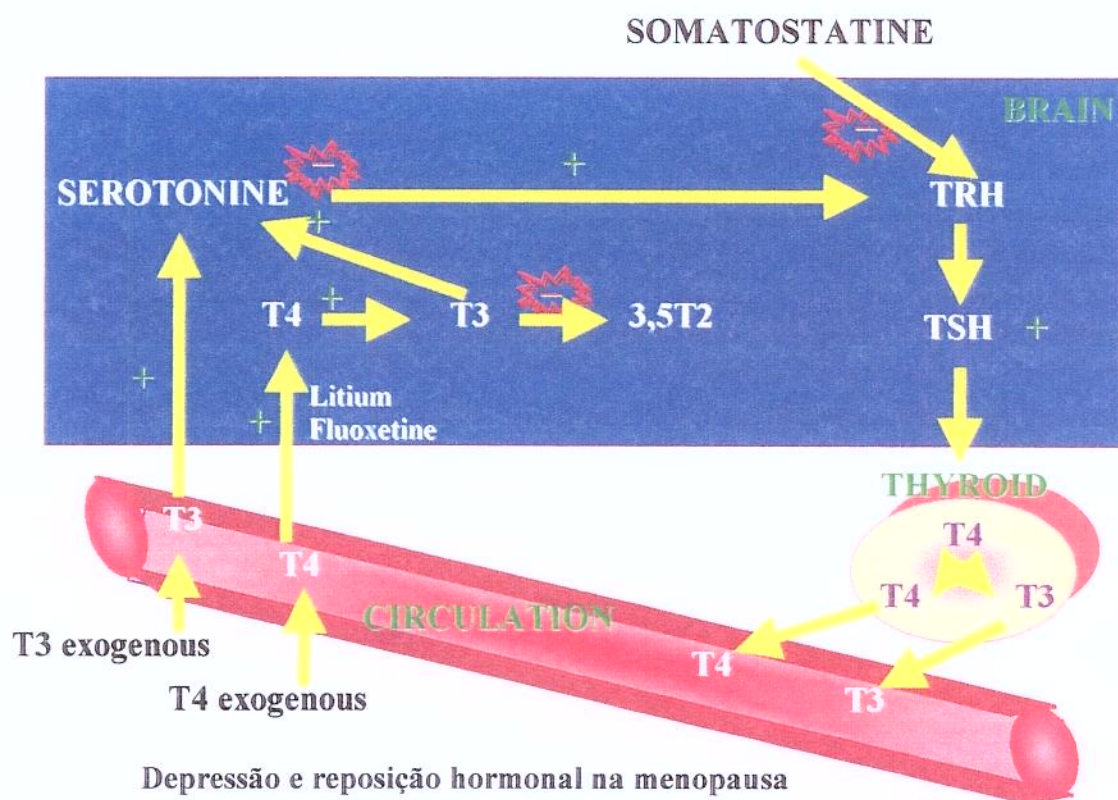


Figura 5. Esquema de hipótese fisiopatológica da correlação entre hormônios tireoidianos e depressão.

Existem muitos estudos na literatura sobre os efeitos dos estrógenos e de outros hormônios gonadais sobre o sistema nervoso central. Uma metanálise destes estudos revela que realmente a terapia de reposição hormonal diminui sintomas depressivos em mulheres menopausadas (ZWEIFEL & OBRIEN, 1997). Existem importantes limitações na interpretação destes resultados. A relação entre esteróides gonadais e os neurotransmissores cerebrais também ainda é pouco compreendida. O estrógeno modula a função serotoninérgica e, portanto, pode interferir nos mecanismos fisiopatogênicos da depressão (JOFFE & COHEN, 1998). Nossos dados demonstram que o uso de terapia de reposição hormonal realmente influencia a incidência de depressão, que é nitidamente mais elevada em mulheres que não fazem uso desta reposição (X^2 ; $p=0.001$). Assim, estes resultados corroboram as observações de literatura médica sobre a influência benéfica da terapia de reposição hormonal também nos transtornos do humor (EPPERSON, WISNER, YAMAMOTO, 1999).

6. CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram que o hipotireoidismo é muito freqüente em nosso meio, assim como a depressão.

Ambas as doenças atingem particularmente as mulheres idosas, em especial aquelas que não fazem uso de reposição hormonal para a menopausa.

As doenças associam-se e o risco de depressão é maior em portadores de hipotireoidismo.

A dosagem de TSH é um bom parâmetro de função tireoidiana nesses pacientes.

Acreditamos que o clínico deve estar atento para distúrbios do humor e deve realizar investigação periódica da população de idosos solicitando dosagem de TSH sérico, principalmente nas mulheres e sobretudo naquelas que não fazem uso de reposição hormonal da menopausa.

1. The first part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $f(x)$ defined by the equation

2. In the second part, we consider the problem of the construction of the function $f(x)$ for the case when the function $f(x)$ is defined by the equation

3. The third part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $f(x)$ defined by the equation

7. SUMMARY

4. The fourth part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $f(x)$ defined by the equation

In order to investigate the association between subclinical hypothyroidism and depression, that still remains controversial, we examined people over 60 years divided into three groups of patients. Group I consisted of 252 patients (184 females, and 68 males) with high serum TSH levels. Group II was composed of 71 patients (45 females and 26 males) referred to psychiatry for depression. Group III consisted of 203 patients (148 females and 55 males) with no previous diagnosis of thyroid or mood disease. All patients were clinically examined and classified according to CID-10 for mood disturbance and had serum TSH measured by sensitive assays (functional sensitivity of 0.05 mU/L, intra and interassay coefficient of variation 3.2% and 5.7%, respectively, and normal values of 0.38-4.5 mU/L; Stratus-Baxter and Immulite, DPC). Free T4 levels were determined by fluorometric enzyme immunoassay (normal values: 0.74-2.0 ng/dL; Stratus-Baxter and Immulite, DPC). High serum TSH levels (11.6 ± 14.8 mU/L) were observed in 65/203 (32%) patients of the elderly control population (group III). Among these patients, 42/65 (65%) had normal free T4 concentrations (1.23 ± 0.98 ng/dL), no clinical manifestation of hypothyroidism, and thus were considered to present subclinical hypothyroidism. Depression was observed in 124 patients and was more frequent in the subclinical (36/124: 29%) than in the clinical hypothyroid patients (24/124: 19%; Chi-square, $p=0.001$). Serum TgAb and/or TPOAb (measured by an IRMA method; Serono Diagnostic) were positive in 18% of the control elder patients and in 14.5% of the depressed patients. Women that did not receive hormone therapy for menopause were also more frequently depressed than those who did receive (Chi-square; $p<0.001$). The ROC curve analysis showed a sensitivity of 76% and specificity of 85% in the diagnosis of hypothyroidism when the serum TSH value was higher than 4.5 mU/L. Our results suggest TSH as well as mood disturbance screening should be periodically performed in people older than 60, especially in women who do not receive hormone therapy for menopause.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASHER, R.- Myxoedematous madness. **Br Med J**, **22**:555-562, 1949.
- ATTERWILL, C.K.- Effect of acute and chronic triiodothyronine administration to rats on central 5-HT and dopamine-mediated behavioural response and related brain biochemistry. **Neuropharmacology**, **20**:131-144, 1981.
- BELL, G.M.; TODD, W.T.A.; FORFAR, J.C.; MARTYN, C.; WATHEN, C.G.; GOW, S.; RIEMERSMA, R.; TOFT, A.D.- End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. **Clin Endocrinol**, **22**:83-89, 1985.
- BARROS, S.M.P.;ARRIGUCCI, D.J.; FORATTINI, O.P.; CORRÊA, T.G., ed. – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 , São Paulo, ed USP, décima revisão, 1999.
- BLAZER, D.G.; KESSLER, R.C.; Mc GONALE, K.A.; SWARTZ, M.S. -The prevalence and distribution of major depression in a national community sample : The National Comorbidity Survey . **Am J Psychiatry**, **151**:979-989, 1994.
- BRODY, D.S.; HAHN, S.R.; SPITZER, R.L.; KROENKE, K.; LINZER, M.; DE GRUY, F.V.; WILLIAMS, J.B.- Identifying patients with depression in the primary care setting . A more efficient method . **Arch Int Med**, **158**(22):2469-75, 1998.
- CLEARE, A.J.; MCGREGOR, A.; O'KEANE, V.- Neuroendocrine evidence for an association between hypotiroidism, reduced central 5-HT activity and depression. **Clin Endocrinol**, **43**:713-719, 1995.
- CONOVER, W.J.- Practical Nonparametric Statistics. New York: John Wiley & Sons, 1971.
- 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 Med**,**101**:18-24,1984.

- DANESE, M.D.; POWE, N.R.; SAWIN, C.T.; LANDERSON, P.W.- Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. **JAMA**, 276:285-292, 1996.
- DAVEY, R.- Thyroxine, thyrotropin, and age in a euthyroid hospital patient population. **Clin Chem**, 43:2143-2148, 1997.
- DE MENDONÇA, L.C.A.; VANDEL, S.; BONIN, B.; BERTSCHY, G.; BIZOUARD, P. - Étude de la fonction thyroïdienne chez les déprimés. **L'Encéphale**, 22:85-94, 1996.
- DORN, L.D.; BURGESS, E.S.; DICHEK, H.L.; PUNTAM, F.W.; CHROUSOS, G.P.; GOLD, P.W.- Thyroid hormones concentrations in depressed and nondepressed adolescents: group differences and behavioral relations. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 35(3):299-306, 1996.
- DYER, C.B.- Depression and dementia in mistreated older people. **J Am Geriatr**, 48:205-8, 2000.
- ELTE, J.W.F.; MUDDE, A.H.; KRUSEMAN, A.C.N. - Subclinical thyroid disease **Postgrad Med J**, 72:141-146, 1996.
- ENGLER, H.; STAUB, J.J.; ALTHAUS, B.; RYFF-DE LÈCHE, A.; VIOLLIER, E.; GIRARD, J.- Follow-up of 120 patients with subclinical hypothyroidism over more than 10 years: risk factors for overt disease analysed by life-table analysis. In: Gordon A, Gross J, Hennemann G, ed. **Progress in Thyroid Research**. Rotterdam:Balkema,1991; 227-229.
- EPPERSON, C.N.; WISNER, K.L.; YAMAMOTO, B.- Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. **Psychosom Med**, 61(5):676-97, 1999.
- EVERED, D.C.; ORMSTON, B.J.; SMITH, P.A.; HALL, R.; BIRD, T.- Grades of Hypothyroidism. **B M J**, 1:657-662, 1973.
- EVERITT, B.S.- The Cambridge Dictionary of Statistics in the Medical Sciences. New York: Cambridge University Press, 1995.

- FEIGHNER, J.P.; KING, L.J.; SCHUCKIT, M.A.; CROUGHAN, J.; BRISCOE, W.-
Hormonal potentiation of imipramine and ECT in primary depression. **Am J Psychiatry**, **28**:1230-1234, 1972.
- FLACH, F.F.; CELIAN, C.I.; RAWSON, R.W.- Treatment of psychiatric disorders with triiodothyronine. **Am J Psychiatry**, **114**:824, 1958.
- FLEISS, J.L.- Statistical Methods for Rates and Proportions. New York: Wiley & Sons , 2nd ed, 1981.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. Epidemiologia Clínica – Elementos Essenciais. Porto Alegre: Artes Médicas, 3^a ed, 1996.
- FRANKLYN, J.Á.; DAYKIN, J.; BETTERIDGE, E.A.; HUGHES, E.A.; HOLDER, R.; JONES, S.R.; SHEPPARD, M.C.- Thyroxine replacement therapy and circulating lipids concentrations. **Clin Endocrinol**, **38**:453-459, 1993.
- GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.C.; EXTEIN, I.- “Symptomless” autoimmune thyroiditis in depression . **Psychiatry Res**, **6**:261-269, 1982.
- GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.C.; EXTEIN, I.- Hypothyroidism and Depression : evidence from complete thyroid function evaluation. **JAMA**, **245**:1919-1922, 1981.
- GOODWIN, F.K.; PRANGE, A.J.J.; POST, R.M.; MUSCETTOLA, G.; LIPTON, M.A.- Potentiation of antidepressant effects by triiodothyronine in tricyclic non responders. **Am J Psychiatry**, **139**:34-38, 1982.
- GORDIN, A. & LAMBERG, B.A.- Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis: a long-term follow-up study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, **15**:537-543, 1981.
- GORDIN, A. & LAMBERG, B.A.- Natural course of symptomless autoimmune thyroiditis. **Lancet**, **2**:1234-1238, 1975.

- GULL, W.- On a cretinoid state supervening in adult life in women. **Transactions of the Clinical Society of London**, 7: 180-185, 1874.
- HAGGERTY, J.J.; SIMON, J.S.; EVANS, D.L.; NEMEROFF, C.B.- Relationship of serum TSH concentration and antithyroid antibodies to diagnosis and DST response in psychiatric inpatients. **Am J Psychiatry**, 144:1491-1493, 1987.
- HAGGERTY, J.J.; STERN, R.A.; MASON, G.A.; BECKWITH, J.; MOREY, C.E.; PRANGE, A.J.J.- Subclinical Hypothyroidism: a modifiable risk factor for Depression ? **Am J Psychiatry**, 150:508-510, 1993.
- HENESSEY, J.V. & JACKSON, I.M.D.- The interface between thyroid hormones and psychiatry. **The Endocrinologist**, 18:214-223, 1996.
- HOSMER, D.M. & LEMESHOW, S.- Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, 1989.
- HOWLAND, R.H.- Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. **J Clin Psychiatry**, 54(2):47-54, 1993.
- HULLEY, S.B. & CUMMINGS, S.R.- Designing Clinical Research: An Epidemiological Approach. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE / Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios – PNAD. **Indicadores socioeconômicos básicos para 1999**, Publicação de 01/02/1999. Ministério da Saúde, Rede Interagencial de Informações para a Saúde; Brasília <http://datasus.saude.gov.br/>
- JACKSON, I.M.D.- Thyroid axis and depression. **Thyroid** , 8:951-956, 1998.
- JOFFE, H. & COHEN, L.S.- Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge ? **Biol Psychiatry**, 44(9):798-811, 1998.
- JOFFE, R.T. & LEVITT, A.J.- Major depression and subclinical (grade II) hypothyroidism. **Psychoneuroendocrinology**, 17:215-221, 1992.

- KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J.; GREBB, J.Á.-Compêndio de Psiquiatria. Artes Médicas, 7ª ed., Porto Alegre , 1997.
- KLEE, G.G. & HAY, I.D.- Biochemical testing of thyroid function. Diagnostic evaluation update. In: **Endocrinol Metabol Clin North Am**, 26:763-775, 1997.
- KOUTRAS, D.A.- Subclinical Hypothyroidism. **Thyroid International** , 3:3-10, 1999.
- KRAUS, R.P.; PHOENIX, E.; EDMONDS, M.W.; NICHOLSON, I.R.; CHANDARANA, P.C.; TOKMAKEJIAN, S.- Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with "normal" baseline TSH. **J Clin Psychiatry**, 58(6):266-270, 1997.
- KUNG, A.W.; PANG, R.W.; JANUS, E.D.- Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism . **Clin Endocrinol**, 43:445-449, 1995.
- LIVINGSTON, E.H.; HERSHMAN J.M.; SAWIN C.T.; YOSHIKAWA T.T. -Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid tests in older hospitalized and ambulatory persons. **J Am Geriatr Soc**, 35:109-114, 1987.
- MAES, M. & MELTZER, H.Y.- The serotonin hypothesis of major depression. In: **Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress** (ed: Bloom, F.E. and Kupfer, D.J.). Raven Press, N.Y., 1995.
- MANCIET, G.; DARTIGUES, J.F.; DECAMPS, A.; BARBERGER-GATEAU, P.; LETENNEUR, L.; LATAPIE, M.J.; LATAPIE, J.L.- The PAQUID Survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the southwest of France . **Aging**, 24(3):235-241, 1995.
- MARANGELL, L.B.; KETTER, T.A.; GEORGE, M.S.; PAZZAGLIA, P.J.; CALLAHAN, A.M.; PAREKH, P.; ANDREASON, P.J.; HORWITZ, B.; HERSCOVITCH, P.; POST, R.M.- Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating levels to brain activity in mood disorders. **Am J Psychiatry**, 154 (2):224-230, 1997.
- MISIUNAS, A.; NIEPOMNISZCZE, H.; RAVERA, B.; FARAJ, G.; FAURE, E.- Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, 5:283-6, 1995.

- MIURA, S.; IITAKA, M.; YOSHIMURA, H.; KITAHAMA, S.; FUKASAWA, N.; KAWAKAMI, Y.; SAKURAI, S.; URABE, M.; SAKATSUME, Y.; ITO, K.- Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy . **Intern Med**, 33:413-417, 1994.
- MOJIMINIYI, A.O.; REGE, V.; BOLODEOKU, J.; WILCOX, A.H.; BARRON, J.L.- Thyroid autoantibodies and the response to thyrotropin releasing hormone in patients with subclinical hypothyroidism. **J Clin Pathol**, 48:463-465, 1995.
- MONZANI, F.; CARACCIO, N.; SICILIANO, G.; MANCA, L.; MURRI, L.; FERRANNINI, E.- Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, 82:3315-3318, 1997.
- MONZANI, F.; DEL GUERRA, P.; CARACCIO, N.; PRUNETI, C.A.; PUCCI, E.; LUISI, M.; BASCHIERI, L.- Subclinical Hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment . **Clin Investig**, 71:367-371, 1993.
- MORI, T.; YOKOTA, T.; AKAMIZU, T.; INOUE, D.; MIYAMOTO, M.; KOSUGI, S.; NISHINO, K.; SUGAWA, H.; NAKAMURA, H.; NAMIKAWA, M.; IMURA, H.- Significance of serum thyrotropin and plasma dopamine concentration in the regulation of thyroid function in elderly subjects. **Endocrinol Japon**, 35:469-476, 1988.
- NEMEROFF, C.B.; SIMON, J.S.; HAGGERTY, J.J.; EVANS, D.L.- Antithyroid antibodies in depressed patients. **Am J Psychiatry**, 142:840-843, 1983.
- NOLL, B.; GOKE, B.; WILLEMER, S.; RICHTER, G.; ARNOLD, G.- Influence of experimental hyperthyroidism on blood and myocardial serotonin in rats. **Res Exp Med (Berl)**, 188:433-442, 1988.
- OKAMURA, K.; NAKASHIMA, T.; UEDA, K.; INOUE, K.; OMAE, T.; FUJISHIMA, M.- Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan with special reference to prevalence and sex differences. **Int J Epidemiology**, 16:545-549, 1987.

- ORDAS, D.M. & LABBATE, L.A.- Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dystymia ? **Ann Clin Psychiatry**, 7(4):161-165, 1995.
- PARLE, J.V.; FRANKLYN, J.Á.; CROSS, K.W.; JONES, S.C.; SHEPPARD, M.V.- Prevalence and follow-up of abnormal TSH concentrations in elderly in the United Kingdom. **Clin Endocrinol**, 34:77-83, 1991.
- PRANGE, A.J.J.; WILSON, I.C.; RABON, A.M.- Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. **Am J Psychiatry**, 126:457-469, 1969.
- RASTOGI, R.B. & SINGHAL, R.L.- Influence of neonatal and adult hypothyroidism on behaviour and biosynthetic capacity for norepinephrine, dopamine and 5-HT in rat brain. **J Pharmacol and Experimental Therapeutics** , 198:609-618, 1976.
- Report on Myxoedema. **Transactions of the Clinical Society of London**, 21 (suppl): 18-54, 1888.
- REUS, U.I.; BERLAND, J.; GALANTE, M.; BECKER, N.- Autoimmune thyroiditis in female depressives. 41st Annual Meeting, Society of Biological Psychiatry, Washington, D.C. 1986.
- ROBUSCHI, G.; SAFRAN, M.; BRAVERMAN, L.E.; GNUDI, A.; ROTI, E.- Hypothyroidism in the elderly. **Endocr Rev**, 8:142-153, 1987.
- ROMALDINI, J.H.; BIANCALANA, M.M.; FIGUEIREDO, D.I.; FARAH, C.S.; MATHIAS, P.C.- Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibodies levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid**, 6:183-188, 1996.
- ROSENTHAL, M.J.; HUNT, W.C.; GARRY, P.J.I.; GOODWIN, J.S.- Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies as discriminant for therapy. **JAMA**, 258:209-213, 1987.

- SAWIN, C.T.; CASTELLI, W.P.; HERSHMAN, J.M.; MC NAMARA, P.; BACHARACH, P.- The Aging Thyroid: thyroid deficiency in the Framingham Study. **Arch Intern Med**, **145**:1386-1388, 1985.
- SIEGEL, S.- Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento. São Paulo: Mc Graw Hill, 1975.
- SINGHAL, R.L.; HRDINA, P.D.; RASTOGI, R.B.- Brain biogenic amines and altered thyroid function . **Life Sciences**, **17**:1617-1626, 1975.
- SMITH, C.D. & AIN, K.B.- Brain metabolism in hypothyroidism studied with 33P magnetic-ressonance spectroscopy. **Lancet**, **345**:619-620, 1995.
- SPENCER, C.A.; LO PRESTI, J.S.; PATEL, A.; GUTTLER, R.B.; EIGEN, A.; SHEN, D.; GRAY, D.; NICOLOFF, J.T.- Applications of a new chemiluminometric Thyrotropin assay to subnormal measurement. **J Clin Endocrinol Metab**, **70**:453-460, 1990.
- STAUB, J.J.; ALTHAUS, B.U.; ENGLER, H.; RYFF, A.S.; TRABUCCO, P.; MARQUARDT, K.; BURCKHARDT, D.; GIRARD, J.; WEINTRAUB, B.D.- Spectrum of suclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. **Am J Med**, **92**:631-642, 1992.
- SURKS, M.I. & OCAMPO, E.- Subclinical thyroid disease. **Am J Med**, **100**:217-23, 1996.
- TEJANI-BUTT, S.M.; YANG, G.; KAVIANI, A.- Time course of altered thyroid states on 5-HT 1^A receptors and 5-HT uptake sites in rat brain: an autoradiographic analysis. **Neuroendocrinology**, **57**:1011-1018, 1993.
- THASE, M.E. & KUPFER, D.J.- Characteristics of treatment-resistant depression. In: Zohar J, Belmaker RH, ed. **Treating Resistant Depression**. NewYork,NY: PMA Publishing , p.23-45, 1987.

- TUCKER, G.J.- Psychiatric disorders in medical practice. In: Wyngaarden, J.B.; Smith, L.H. Jr. (ed) **Cecil – Text-book of Medicine**, 18th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, p.2095, 1988.
- TUNBRIDGE, W.M.G.; BREWIS, M.; FRENCH, J.M.; APPLETON, D.; BIRD, T.; CLARK, F.; EVERED, D.C.; EVANS, G.J.; HALL, R.; SMITH, P.A.; STEPHENSON, J.; YOUNG, E.- Natural history of autoimmune thyroiditis . **Br Med J**, **282**:258-262, 1981.
- TUNBRIDGE, W.M.G.; EVERED, D.C.; HALL, R.; APPLETON, D.; BREWIS, M.; CLARK, F.; EVANS, G.J.; YOUNG, E.; BIRD, T.; SMITH, P.A.- The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham Survey . **Clin Endocrinol**, **7**:481-493, 1977.
- UPADHYAHA, L.; AGRAWAL, J.K.; DUBEY, G.P.; UDUPA, K.N.- Biogenic amines and thyrotoxicosis. **Acta Endocrinol**, **126**:315-318, 1992.
- VAN COEVERDEN, A.; LAURENT, E.; DECOSTER, C.; KERKHOFS, M.; NEVE, P.; VAN CAUTER, E.; MOCKEL, J.- Decreased basal and stimulated TSH secretion in healthy elderly men. **J Clin Endocrinol Metab**, **69**:177-184, 1989.
- VANDERPUMP, M.P.J.; TUNBRIDGE, W.M.G.; FRENCH, J.M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; EVANS, G.J.; HASAN, D.M.; HODGERS, H.; TUNBRIDGE, F.; YOUNG, E.- The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. **Clin Endocrinol**, **43**:55-68, 1995.
- WARD, L.S.; OLIVEIRA, L.C.; SANTOS, A.O.; FERNANDES, G.A.- Avaliação clínica de um ensaio sensível de TSH na definição do estado tireoidiano . **Arq Bras Endocrinol Metabol**, **32**(2):12-16, 1995.
- WARD, L.S.; SANTOS, A.O.; FERNANDES, G.A.- Prevalence and follow-up of borderline TSH levels in a general hospital. **Rev Bras Clin Terap**, **24**(4):147-151, 1998.

- WEETMAN, A.P.- Hypothyroidism : screening and subclinical disease. **B M J**, 314:1175-1178, 1997.
- WELLS, K.B.- Depression in general medical settings. Implications of three health policy studies for consultation-liaison psychiatry. **Psychosomatics**, 35(3):279-96, 1994.
- WHEATLEY, D.- Potentiation of amitriptyline by thyroid hormone. **Arch Gen Psychiatry**, 26:229-233, 1972.
- WILLIAMS, T.F.- Management of common problems in the Elderly . In: Wyngaarden, J.B.; Smith, L.H. Jr. (ed) **Cecil – Text-book of Medicine**, 18th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, p.29, 1988.
- WOEBER, K.A.- Subclinical thyroid dysfunction. **Arch Intern Med**, 157:1065-1068, 1997.
- ZWEIFEL, J.E. & OBRIEN, W.H.- A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. **Psychoneuroendocrinology**, 22(3):189-212, 1997; erratum: Nov, 22(8):655, 1997.