

*Miriam C. Oliveira
Arthur A. Pereira Filho
Tiago Schuch
Wilma Lucy Mendonça*

Disciplina de Endocrinologia e Nutrologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA), RS.

RESUMO

Apesar de na literatura o hipotireoidismo estar classicamente associado a distúrbios do humor, na prática clínica nem sempre esse fato recebe a devida atenção. Com o intuito de confirmar esta assertiva, foram revisados prontuários de 117 pacientes adultos, consultando em ambulatório de Endocrinologia, com diagnóstico de hipotireoidismo primário. A amostra é constituída por 9 homens (idade média 53,4 anos) e 108 mulheres (44,9 anos), com hipotireoidismo: pós-cirúrgico (n= 37), espontâneo clássico (n= 45) ou subclínico (n= 35). Os sintomas psiquiátricos pesquisados foram os utilizados no diagnóstico de transtornos depressivos pelo DSM-IV. Foram caracterizados 3 grupos de pacientes: com diagnóstico de depressão em acompanhamento psiquiátrico com ou sem antidepressivos (n= 15); sem sintomas psiquiátricos (n= 34) e com sintomas sugestivos de depressão (n= 68). Desses 68 pacientes, 15, 23, 21, 7 e 2 apresentaram, respectivamente, 1, 2, 3, 4 e 5 sintomas psiquiátricos. Dois indivíduos apresentavam 5 sintomas psiquiátricos e 28 apresentavam 3 ou 4 sintomas, números esses respectivamente associados com depressão maior e distímia. Os dados atuais chamam a atenção para a possibilidade de muitos casos não diagnosticados de transtornos depressivos na população de hipotireóides, os quais poderiam ser beneficiados com avaliação e atendimento psiquiátrico adequados. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6:570-575)

Unitermos: Hipotireoidismo; Sintomas psiquiátricos; Transtornos do humor; Depressão

ABSTRACT

Even though hypothyroidism has been classically related to mood disorders in medical literature, this fact does not always receive proper attention in clinical practice. To confirm this, we reviewed 117 medical records of adult patients with diagnosis of primary hypothyroidism from an outpatient Endocrinology service. The sample is composed by 9 men (mean age 53.4 years) and 108 women (44.9 years), whose hypothyroid status were diagnosed as: post-surgical (n= 37), classical (n= 45) or subclinical (n= 35). The psychiatric symptoms investigated were the ones utilized for the diagnosis of mood disorders by the DSM-IV. Three groups of patients were characterized: those with diagnosis of depression in psychiatric care with or without antidepressive drugs (n= 15); those without any psychiatric symptoms (n= 34) and those with symptoms suggestive of depressive disorder (n= 68). From these 68 patients, 15, 23, 21, 7 and 2 presented, respectively, 1, 2, 3, 4 and 5 symptoms. In two cases there were 5 psychiatric symptoms and in 28, 3 or 4 symptoms; these numbers are respectively associated with depression and dysthymia. These data call attention for the possibility of a significant number of undiagnosed cases of depressive disorders among hypothyroid patients, who would benefit from adequate psychiatric evaluation and treatment. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6:570-575)

Keywords: Hypothyroidism; Psychiatric symptoms; Mood disorders; Depression

*Recebido em 22/12/01
Aceito em 23/02/01*

ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS estão comprovadamente associadas ao hipotireoidismo há mais de 50 anos (1), independentemente da severidade da doença, quer no mixedema, quer no hipotireoidismo subclínico (2). As alterações descritas são distúrbios do humor, incluindo ansiedade severa com agitação (loucura mixedematosa) e depressão, e alterações cognitivas, incluindo déficit de memória e atenção, perturbação da linguagem e agitação psicomotora (3). Levando em conta a alta prevalência do hipotireoidismo, de aproximadamente 1% da população adulta nos casos de hipotireoidismo clínico (4) e de até 16% no subclínico (5), reveste-se da maior importância a detecção de distúrbios comportamentais e do humor a ele associados. Com a finalidade específica de detectar evidências de transtornos depressivos em indivíduos com hipotireoidismo, foram avaliados neste estudo os registros feitos por médicos internistas em prontuários de ambulatório geral de Endocrinologia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

No intervalo de um ano (julho de 1998 a junho de 1999) foram selecionados, a partir do arquivo ambulatorial geral do serviço de Endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia, referente ao atendimento ao Serviço Único de Saúde, prontuários de pacientes com hipotireoidismo primário. Alguns prontuários não foram localizados na busca inicial, outros não incluíam a confirmação diagnóstica de hipotireoidismo. Aos prontuários disponíveis aplicaram-se como critérios de exclusão: idade inferior a 18 anos, diagnóstico de hipotireoidismo congênito, história de doença de Graves e/ou câncer na tireóide – situações potencialmente associadas a comprometimento psicológico, história de tireoidectomia sem localização do laudo anátomo-patológico e pacientes portadores de retardo mental. O número de prontuários restante gerou a atual amostra de 117 pacientes com hipotireoidismo primário.

Os dados coletados incluíram, além da identificação, informações sobre a palpação tireóidea; dosagem de T_4 total e/ou livre e TSH, na primeira avaliação e no seguimento dos pacientes; dosagem dos autoanticorpos tireóideos, antitireoglobulina e antimicrosomal; da evolução da reposição de levotiroxina; do uso de outras medicações; da presença de outras doenças, com ênfase nas auto-imunes; e sinais e sintomas relacionados ao comportamento dos pacientes.

Na classificação do hipotireoidismo, o mesmo foi considerado subclínico quando, em pacientes assintomáticos, o TSH estava elevado na presença de con-

centrações de hormônios tireóideos dentro da faixa de referência (6).

Considerou-se como portador de transtorno depressivo o paciente cujo prontuário continha a informação de acompanhamento psicológico ou psiquiátrico por esse diagnóstico ou uso de medicação antidepressiva.

Foram alvo desta pesquisa os sinais e sintomas utilizados como critérios diagnósticos de episódio depressivo maior, segundo o DSM-IV, quais sejam: humor deprimido, perda de prazer ou interesse, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento aumentado de desvalia ou culpa, concentração reduzida, pensamentos mórbidos ou ideação suicida recorrentes (7). Não foi utilizado o critério de perda ou ganho de peso significativo, dados que não estavam disponibilizados objetivamente.

A referência ao diagnóstico de transtorno depressivo, bem como a presença de sinais ou sintomas comportamentais esteve presente em momentos variados do acompanhamento, quer em uma, várias ou todas as consultas. A presença desses achados não foi correlacionada com o nível de TSH no(s) momento(s) da queixa, a qual pode ter ocorrido em situação pré-tratamento hormonal ou vigência de hipotireoidismo tratado de maneira adequada (nível de TSH dentro da faixa normal) ou inadequada (TSH elevado em função de reposição hormonal insuficiente).

RESULTADOS

Características clínicas

A amostra se constituiu de 9 homens com 38 a 67 anos (média \pm DP de $53,4 \pm 10,9$) e 108 mulheres com 19 a 84 anos ($44,9 \pm 13,6$; mediana 44). O tempo de acompanhamento dos pacientes variou entre dois e 163 meses (média de 41 meses).

Em 45 casos foi caracterizado hipotireoidismo espontâneo clássico, em 35, hipotireoidismo subclínico e, em 37, hipotireoidismo pós-cirúrgico. Sexo e idade dos pacientes em cada grupo encontram-se na tabela 1.

A tireóide não foi palpada em 27 casos (2M/25F), apenas palpável em 17 (3M/14F), com bócio difuso em 53 (3M/50F), uninodular em 12 (1M/11F) e multinodular em 8 mulheres.

Entre os casos de hipotireoidismo não-ablativo que dosaram ao menos um dos autoanticorpos tireóideos ($n = 70$), em 14 foi detectada positividade para ambos os anticorpos (5 com hipotireoidismo clínico e 9 com subclínico), em 33 positividade apenas para o anticorpo microsomal (21 com hipotireoidismo clínico e 12 com subclínico) e três positividade

Tabela 1. Sexo e idade dos pacientes conforme a classificação do hipotireoidismo.

Classificação do hipotireoidismo	n	Sexo (M/F)	Idade	
			(faixa)	(média ± DP)
Espontâneo clínico	45	1/44	23 - 76	45,2 ± 14,8
Subclínico	35	5/30	19 - 67	41,5 ± 12,4
Pós-tireoidectomia	37	3/34	28 - 84	49,8 ± 12,0

apenas para o anticorpo antitireoglobulina (todos com hipotireoidismo clínico).

Todos os pacientes usaram levotiroxina durante o acompanhamento, com exceção de quatro indivíduos com hipotireoidismo subclínico. A dose de reposição de levotiroxina necessária para manter o TSH em faixa normal foi de $138,2 \pm 59,5$ mcg/dia. As doses diárias de levotiroxina variaram entre 50 a 350 mcg (média ± DP de $150,8 \pm 56$) nos pacientes com hipotireoidismo clínico, 50 a 214 ($109,1 \pm 60,4$) no subclínico e 50 a 271 ($154,1 \pm 49,1$) nos tireoidectomizados; essas médias foram significativamente diferentes (ANOVA, $p < 0,001$).

Dois pacientes eram portadoras de síndrome de Turner; 4 apresentavam epilepsia, sendo que uma delas apresentava também síndrome de Turner. Os portadores de epilepsia eram do sexo feminino, com idades entre 23 e 52 anos, todos com hipotireoidismo espontâneo, em dois casos subclínico.

Doenças auto-imunes concomitantes foram lúpus eritematoso sistêmico ($n = 1$) e vitiligo ($n = 1$); outras doenças com componente auto-imune incluíram DM tipo 1 ($n = 1$), hepatite por vírus C ($n = 1$) e menopausa precoce ($n = 2$). Os 4 primeiros pacientes apresentavam positividade tanto para o anticorpo antitireoglobulina como para o antimicrosomal; uma das mulheres com menopausa precoce tinha anticorpo antimicrosomal reagente e a outra não realizou esta avaliação.

Funções afetivas e cognitivas

Quanto aos sintomas psiquiátricos, foram caracterizados três grupos: pacientes com diagnóstico de depressão em acompanhamento psicológico com ou sem antidepressivos ($n = 15$); pacientes sem referência às alterações psiquiátricas pesquisadas ($n = 34$) e pacientes com sintomas relacionados a transtornos depressivos ($n = 68$). No primeiro grupo, seis pacientes faziam acompanhamento e uso de drogas; sete, só acompanhamento e dois só antidepressivos. As drogas utilizadas eram carbamazepina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina e sertralina. Dos 68 pacientes com relato de sintomas psiquiátricos, 15, 23, 21, 7 e 2 apresentaram, respectivamente, 1, 2, 3, 4 e 5 sintomas.

Humor deprimido foi relatado em 11 casos; perda de interesse, em 20; insônia ou hipersonia em 45; agitação ou retardo psicomotor, em 36; fadiga, em 41; concentração reduzida em 7 e ideação suicida em um. No hipotireoidismo clínico foram referidos 57 sintomas em 25 pacientes; no subclínico, 45 sintomas em 17; no hipotireoidismo pós-cirúrgico, 60 sintomas em 26 pacientes. O número total de sintomas não diferiu significativamente entre os grupos.

DISCUSSÃO

Nesta amostra se confirmam vários achados clássicos do hipotireoidismo: maior prevalência nas mulheres, etiologia predominantemente associada com autoimunidade e maior frequência de positividade para o anticorpo microsomal em relação ao antitireoglobulina. Dissonante da literatura está a prevalência de hipotireoidismo clínico em relação ao subclínico, o que se justifica pela amostra selecionada, composta por pacientes encaminhados ao Serviço por postos de atendimento primário.

A dose média de levotiroxina aqui utilizada pelos pacientes é um pouco maior que a dose de aproximadamente $1,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ (média de $112 \mu\text{g}/\text{dia}$) requerida pela maior parte dos hipotireóides adultos (8). A observação da necessidade de doses maiores de T_4 na reposição hormonal de indivíduos com hipotireoidismo clínico em relação ao subclínico não está estabelecida na literatura. No entanto, sabe-se que a secreção residual da tireóide no hipotireoidismo é relativamente independente do TSH, sendo a dose de T_4 necessária para manter o TSH na faixa de eutireoidismo maior em casos de tireoidectomia pós-câncer de tireóide (9) que no hipotireoidismo espontâneo, a qual é maior do que no hipotireoidismo pós- ^{131}I na doença de Basedow-Graves (10). Nesse contexto, a presença de resíduo funcional na tireóide, como aqui observado nos portadores de hipotireoidismo subclínico, poderia se associar à necessidade de menor quantidade de T_4 para obter a normalização dos níveis de TSH.

A associação observada entre hipotireoidismo e síndrome de Turner era esperada. Doença auto-imune

da tireóide ocorre em mais de 50% das pacientes com síndrome de Turner (11); anticorpos anti-tireóideos são detectados em um terço desses pacientes (12). Já a frequência elevada de concomitância de epilepsia com hipotireoidismo é inesperada. Há citação tênue de vínculo entre essas situações, especialmente no coma mixedematoso (13). A concomitância de hipotireoidismo com LES e vitiligo, aqui presente em dois casos, representa a conhecida associação entre doenças autoimunes endócrinas e não-endócrinas.

Especificamente quanto ao objetivo principal do trabalho, que não visou o estabelecimento de diagnóstico psiquiátrico, mas sim a investigação de sintomas psiquiátricos relatados por indivíduos hipotireóideos em consulta clínica, trabalha-se com a possibilidade de informações subestimadas, o que valoriza mais a frequência de achados positivos. Na amostra atual, 12,8% dos pacientes apresentavam diagnóstico de depressão estabelecido por especialista. No entanto, na população restante, a presença de 2 indivíduos com 5 sintomas psiquiátricos (1,9% dos casos) e de 28 com 3 ou 4 sintomas (27,4% dos casos), números esses respectivamente associados com depressão maior e distímia, chama a atenção para a possibilidade de muitos casos não diagnosticados. O reconhecimento precoce de condições como demência, depressão e outras anormalidades neuropsiquiátricas reconhecidamente associadas ao hipotireoidismo só são detectadas com a avaliação rotineira e sistemática da cognição (3).

A alta frequência de sintomas depressivos na amostra pode estar exacerbada pela predominância de pacientes do sexo feminino. Depressão costuma incidir na população geral numa relação de duas a três mulheres para um homem (7). Deve ser igualmente apontado que a mediana de idade das mulheres sugere a presença de climatério em número significativo das mesmas, situação esta que se associa *per se* com maior incidência de depressão. Em alguns pacientes também poderia ser questionada a influência de outras doenças concomitantes, endócrinas ou não, na presença de distúrbios do humor. Muitas anormalidades da função endócrina estão associadas à depressão, ansiedade e desordens comportamentais. Depressão clinicamente significativa ocorre em até 20% dos indivíduos com diabetes melito que consultam em contexto ambulatorial e em 22 a 33% dos internados (14). Amenorréia secundária, como ocorre na menopausa precoce, pode estar associada a alterações do humor (15). Por outro lado, sabe-se que a síndrome de Turner não está associada à psicopatologia severa (16). Quanto às demais doenças aqui observadas, depressão é comum em pacientes com epilepsia; entre adolescentes com esse

diagnóstico, a prevalência de sintomas de depressão é de 23% (17). Manifestações neuropsiquiátricas, incluindo depressão severa, ocorrem em até 66% dos pacientes com lúpus; acredita-se ser esta uma manifestação da doença e não uma depressão reativa (18). Finalmente, numa população de indivíduos com cirrose hepática, a frequência de depressão é significativamente maior quando a etiologia é o vírus C (19). Cabe assinalar que, dos 12 pacientes desta série que apresentaram associação do hipotireoidismo com as doenças acima citadas, apenas cinco apresentavam sintomas sugestivos de depressão, e somente em um caso – o associado com menopausa precoce –, estiveram presentes cinco sintomas, número esse associado à depressão maior. Essa análise diminui a chance de viés significativo na interpretação dos resultados.

O quadro psicológico classicamente associado ao hipotireoidismo é um quadro de ansiedade severa e agitação, manifestado por alucinações, comportamento paranóide e demência, quadro este conhecido por “loucura mixedematososa” (1). Geralmente, são acometidos pacientes mais velhos, gerando confusão com o diagnóstico de demência senil. Em recente revisão de literatura, entre 2.781 pacientes com demência, em que foi estabelecida a etiologia da mesma, detectou-se apenas um caso de demência associada ao hipotireoidismo, reversível com a reposição hormonal (20).

Falta de energia, anorexia, apatia, disfunção cognitiva/pseudodemência, constipação, disforia, fadiga, falta de memória, sonolência e ganho de peso podem estar presentes tanto no hipotireoidismo como na depressão (21). Apesar desse fator de confusão, a ocorrência de transtornos depressivos causalmente relacionados ao hipotireoidismo está bem documentada na literatura. Poucos estudos, entretanto, avaliaram a prevalência de depressão no hipotireoidismo clínico. Cleare e associados observaram depressão clínica em 4 de 10 hipotireóideos (22). Esses pacientes tinham TSH mais elevado que os não deprimidos e os níveis de TSH correlacionaram-se positivamente com os graus mais severos de depressão. Orozco e cols. diagnosticaram transtornos depressivos em 5/6 hipotireóideos (23).

O hipotireoidismo clínico também se associa a comprometimento na aprendizagem, fluência verbal, habilidade viso-espacial e alguns aspectos de atenção e velocidade motora (24).

Com relação ao hipotireoidismo subclínico, estudos controlados têm mostrado que esses pacientes têm uma maior frequência de depressão, pior resposta à terapia antidepressiva e anormalidades em uma variedade de testes psicométricos, especialmente naqueles avaliando humor e memória (25). O comprometi-

mento nas funções afetivas e cognitivas nessa situação vem sendo apontado desde o final dos anos 80 (26). Este achado não surpreende, uma vez que, mesmo entre os indivíduos normais que apresentam níveis de hormônios tireoidianos dentro da faixa "normal" de variação, o T₄ associa-se positivamente com as funções cognitivas (27). Os achados, no entanto, são controversos, alguns autores observando alteração apenas na afetividade, outros apenas na cognição. Haggerty, avaliando 16 indivíduos com hipotireoidismo subclínico observou que a frequência de depressão durante a vida foi significativamente maior nos mesmos do que em indivíduos normais, sugerindo que nessa situação baixe o limiar para a ocorrência de depressão (28). Manciet e cols. avaliaram indivíduos idosos com hipotireoidismo subclínico e observaram aumento significativo na presença de depressão (29). Baldini e colegas, avaliando mulheres com bócio e hipotireoidismo subclínico, detectaram diminuição na memória lógica (2). No entanto, o hipotireoidismo subclínico não teria efeito nos testes de funções afetivas e cognitivas em pacientes com concentrações de TSH entre 4,7 e 10 μU/mL (30).

Enquanto a depressão associada ao hipotireoidismo usualmente responde ao T₄ (31), pode haver apenas melhora parcial e padrão inconsistente de recuperação da função neurocognitiva com a reposição hormonal (3). Especificamente em relação ao hipotireoidismo subclínico, Nystrom e cols. observaram melhora em testes psicométricos em 4 de 17 mulheres tratadas (32). Após tratamento com levotiroxina, foi observada melhora na memória e obsessividade (33). Jaeschke e cols. observaram melhora nos testes psicométricos apenas no item memória, embora tenham questionado a importância clínica deste achado (34). Por outro lado, recentemente Bunevicius e cols. observaram que a associação de levotiroxina e triiodotironina no tratamento do hipotireoidismo mostrou melhora significativa em relação à reposição isolada de T₄, quando avaliados alguns parâmetros de humor e função neuropsicológica (35).

Um último comentário diz respeito à associação entre depressão e níveis altos de TPO-Ab (> 100U/mL), especialmente em mulheres. Este achado, independentemente de disfunção hormonal, foi associado com depressão numa avaliação de 583 mulheres perimenopáusicas, num contexto em que a própria menopausa não aumentou o risco de depressão (36).

A patogênese do quadro depressivo no hipotireoidismo ainda não está estabelecida. Em ratos, o hipotireoidismo associado à tireoidectomia afeta o sistema noradrenérgico, tanto pré- como pós-sinápti-

co, de maneira região- e receptor-específica, sendo aventada possível ligação entre esta ocorrência e alteração em funções neuropsíquicas (37). Outra possibilidade é a de que, sabendo-se que o hipotireoidismo associa-se com redução na atividade da via 5-HT (31), exista envolvimento da via serotoninérgica. Com a reposição de levotiroxina a 7 hipotireóides, Cleare e cols. observaram melhora dos sintomas depressivos e melhora da atividade serotoninérgica, quando avaliada pela resposta do cortisol à D-fenfluramina, um agente liberador de serotonina (22). Esses achados sugerem que a neurotransmissão serotoninérgica é afetada pelo hipotireoidismo e revertida com reposição de T₄.

Mesmo considerando o viés deste ser um trabalho retrospectivo, sem aplicação de questionário psicológico validado, são pontos positivos do mesmo o tamanho da amostra e o fato da ocorrência dos sintomas psiquiátricos não estar, na maior parte dos casos, associada com hipotireoidismo bioquímico, uma vez que as queixas ocorreram em período de acompanhamento sob reposição hormonal. Destacamos que nosso achado de alto número de pacientes hipotireóides com sintomas sugestivos de transtornos depressivos indica que muitos poderiam ser beneficiados com avaliação e atendimento psiquiátrico adequados.

REFERÊNCIAS

1. Ascher R. Myxoedematous madness. *Br Med J* 1949;22:555-62.
2. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1997;21:925-35.
3. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998;158:1413-8.
4. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickam Survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
5. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996;100:217-23.
6. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973;1:657-62.
7. American Psychiatric Association: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
8. Gaitan E, Cooper DS. Primary Hypothyroidism. In: Bardin CW, ed. **Current Therapy in Endocrinology and Metabolism**. St. Louis: Mosby, 1997:94-8.
9. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:344-50.
10. Bearcoff CP, Toms GC, Williams SJ, Noonan K, Monson JP.

- Thyroxine replacement in post-radioiodine hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1991;34:115-8.
11. Blizzard RM, Johanson A. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, eds. *Wilkins - The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1994:383-433.
 12. Winter JSD, Couch RM. Sexual differentiation. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA. *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill, Inc, 1995:1053-104.
 13. Reed Larsen P, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:389-515.
 14. Lustman PJ, Griffith LS, Gavard JA, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:1631-9.
 15. Davis SR. Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996;28:1-8.
 16. Winter JSD, Couch RM. Sexual Differentiation. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1995:1053-104.
 17. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1999;38:1132-8.
 18. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976;55:323.
 19. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant* 1997;11:406-11.
 20. Clarnette RM, Peterson CJ. Hypothyroidism: does treatment cure dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:23-7.
 21. Jackson IMD, Asamoah EO. Thyroid function in clinical depression: insights and uncertainties. *Thyroid Today* 1999;22:1-11.
 22. Cleare AJ, McGregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Neuroendocrinology* 1996;64:65-9.
 23. Orozco RIM. Presencia de depresión em pacientes hipotiroideos. *Salud Mental* 1985;8:90-3.
 24. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN, et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:325-35.
 25. Cooper DS. Reversible neuropsychiatric consequences of mild thyroid failure. Symposia abstracts. *The Endocrine Society Program & Abstracts of the 82nd Annual Meeting*, Toronto, 2000:43.
 26. Khran DD. Affective disorder associated with subclinical hypothyroidism. *Psychosomatics* 1987;28:440-1.
 27. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, et al. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M111-6.
 28. Haggerty JJ, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange JR AJ. Subclinical hypothyroidism: A modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:508-10.
 29. Manciet G, Dartigues JF, Decamps A, et al. The PAQUID Survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the south-west of France. *Age and aging* 1995;24:235-41.
 30. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, et al. Subclinical hypothyroidism in a bioethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:703-9.
 31. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998;8:951-6.
 32. Nyström E, Caidahl K, Fager C, Wikkelso C, Lundberg P-A, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of l-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988;29:63-76.
 33. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993;71:367-71.
 34. Jaeshcke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with l-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J General Internal Med* 1996;11:744-9.
 35. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-9.
 36. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3194-7.
 37. Tejani-Butt SM, Yang J. A time course of altered thyroid states on the noradrenergic system in rat brain by quantitative autoradiography. *Neuroendocrinology* 1994;59:235-44.

Endereço para correspondência:

Miriam da Costa Oliveira
Rua Dona Mimi Moro 40
90480-050 Porto Alegre, RS
Fax (051) 328-6761