

# A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão

## The relation between thyroid function and depression: a review

Saint-Clair Bahls<sup>a</sup> e Gisah Amaral de Carvalho<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Psicologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil. <sup>b</sup>Departamento de Clínica Médica da UFPR. Curitiba, PR, Brasil

---

**Resumo** **Objetivo:** O papel da função tireoidiana nas doenças depressivas é pouco claro. Embora existam algumas evidências de que discretas alterações tireoidianas predisponham a casos de depressão, as anormalidades específicas envolvendo a tireóide e os quadros depressivos permanecem pouco conhecidas. Serão destacados nesta revisão os principais achados envolvendo os quadros depressivos e a função tireoidiana, com especial atenção na participação das monoaminas cerebrais nesta relação.

**Método:** Foram realizados levantamento no sistema Medline e na literatura.

**Resultados:** Existem evidências de atividade alterada do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) em alguns casos de depressão, que incluem: aumento dos níveis de  $T_4$ , resposta alterada do TSH pós-estímulo com TRH, presença de anticorpos antitireoidianos e concentração elevada de TRH no LCR. A relação entre estas anormalidades, as principais monoaminas cerebrais e os subtipos de quadros depressivos é complexa e ainda não permite o estabelecimento de hipóteses diretas de compreensão.

**Conclusões:** Após anos de pesquisas, permanece pouco esclarecida a importância da relação entre o eixo HHT e as depressões, assim como os mecanismos subjacentes às alterações tireoidianas encontradas nos pacientes deprimidos. Portanto, mais pesquisas serão necessárias para uma melhor compreensão do papel do eixo HHT na patogênese e no tratamento dos quadros depressivos.

**Descritores** Função tireoidiana. Transtornos depressivos. Monoaminas cerebrais.

**Abstract** **Objective:** The role of the thyroid gland in primary depressive disorder is unclear. Although there is evidence that patients with subtle underlying defects in thyroid function may be more prone to developing depressive disease, the specific abnormality in thyroid function associated with depressive disorders remains poorly understood. In this review, we outline the major findings concerning depression and thyroid function, with particular attention on the relationship between thyroid function and cerebral monoamines.

**Methods:** Literature searches were performed by Medline, with secondary-source follow-up.

**Results:** The documented hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) axis abnormalities in some depressed patients are: elevated  $T_4$  concentrations, abnormal TSH responses to TRH; presence of antithyroid antibodies and elevated CSF - TRH concentrations. The relation of these abnormalities of HPT function, the main monoamines and the diagnostic subtypes of patients with depression is complex and does not directly support a linear relationship.

**Conclusions:** After many years of research, the precise relationship between the HPT axis and depressive disorders remains obscure, and the mechanism underlying the thyroid abnormalities in depressive patients remains indeterminate. Thus, considerable further investigation will be necessary to understand the role of the HPT axis in the pathogenesis and treatment of depressive disorders.

**Keywords** Thyroid function. Depressive disorders. Cerebral monoamines.

## Introdução

A relação e o interesse entre o cérebro e o funcionamento da tireóide remontam desde há muito tempo. Segundo Esposito et al<sup>1</sup>, o primeiro registro desta relação foi realizado por Parry em 1786. Só, aproximadamente, um século depois, Gull, em 1873, demonstrou a associação entre mixedema e psicose. Essa relação foi, em seguida, referendada pelo Comitê da Sociedade Clínica de Londres em 1888, quando esta apresentou o relatório afirmando que 36% dos pacientes com mixedema também tinham sintomas de insanidade. Em 1949, Asher descreveu a associação entre hipotireoidismo e insanidade em 14 casos clínicos, denominando-os de “loucura mixedematosa”. Pioneiramente, alertou que o quadro melancólico, na vigência de hipotireoidismo, pode ser revertido com a utilização corretiva dos hormônios da tireóide (HT). A observação encorajou os clínicos a experimentarem a eficácia desses hormônios no tratamento da depressão.<sup>2</sup>

Posteriormente, foi demonstrado que os hormônios da tireóide são essenciais para o desenvolvimento e o funcionamento normal do cérebro, sendo absolutamente necessários, especialmente a tiroxina ( $T_4$ ), para a maturação do cérebro fetal. Haddow et al<sup>3</sup>, em 1999, demonstraram que a deficiência materna de HT durante a gestação leva a um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças. Os HT regulam a citoarquitetura neuronal, o crescimento neuronal normal e a sinaptogênese, e seus receptores encontram-se amplamente distribuídos no sistema nervoso central.<sup>1,4</sup>

Em pacientes com doenças endócrinas, tem sido comumente encontrada alta prevalência de transtornos do humor em geral e, em particular, de depressão maior (DM), fato que deu origem à ciência da psiconeuroendocrinologia.<sup>1</sup> Especificamente quanto às doenças da tireóide, segundo a revisão de Boswell et al<sup>5</sup>, a prevalência de sintomas depressivos no hipotireoidismo é de aproximadamente 50% e no hipertireoidismo alcança até 28% dos casos. A depressão clínica ocorre em mais de 40% das pessoas portadoras de hipotireoidismo.<sup>6</sup> Em populações psiquiátricas<sup>7</sup>, a taxa de hipotireoidismo clínico varia entre 0,5 a 8%. Já nos pacientes diagnosticados primariamente com DM raramente encontra-se o quadro de hipotireoidismo franco. Todavia, nos casos de depressão refratária, a taxa dessa endocrinopatia<sup>8</sup> alcança mais de 50%.

A relação entre os transtornos de humor e anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) pode ser estudada de três maneiras: 1) pela avaliação de testes funcionais da tireóide em pacientes com transtorno primário de humor; 2) pelo efeito dos tratamentos antidepressivos nos testes funcionais da tireóide e 3) pelo uso de hormônios tireoidianos no tratamento do transtorno primário do humor. Nesta revisão, trataremos do primeiro item desta associação, abordando as anormalidades do eixo HHT em pacientes portadores de depressão maior. Examinaremos essas alterações relacionando-as com as monoaminas cerebrais. Para tanto, foram utilizados o sistema Medline e busca manual de bibliografia.

## A depressão e o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide

### Tiroxina ( $T_4$ )

O  $T_4$  plasmático, total e livre, tem sido encontrado como nor-

mal ou aumentado em pacientes deprimidos. Aproximadamente, 20% a 30% têm níveis acima do limite normal. Mesmo dentro da faixa normal, as taxas de  $T_4$  tendem a diminuir assim que remite a depressão.<sup>2,9</sup> Esposito et al<sup>1</sup> postulam que os níveis elevados de  $T_4$  são um indicador favorável de resposta antidepressiva.

Uma pesquisa<sup>10</sup> encontrou correlação entre a gravidade da depressão e os níveis aumentados de  $T_4$ . Kirkegaard & Faber<sup>11</sup> alertam para uma possível explicação baseada no estado de subnutrição decorrente de depressões profundas responsável pelas alterações no eixo HHT, com nível plasmático elevado de  $T_4$  e 3,3',5'-triiodotironina ( $rT_3$ ) e diminuído de triiodotironina ( $T_3$ ). Todavia, esta condição só se aplicaria em alguns casos de depressões graves. Em um estudo de “turnover” com deprimidos, foi encontrada a taxa de produção diária de  $T_4$  significativamente elevada em 30% dos pacientes,<sup>12</sup> sugerindo que a tireóide está anormalmente estimulada na depressão.

Pacientes deprimidos refratários aos antidepressivos tricíclicos (ADT) respondem melhor à potencialização com hormônios tireoidianos quando apresentam níveis séricos normais baixos de  $T_4$  do que os pacientes com níveis séricos normais médios e altos.<sup>2</sup>

A concentração de  $T_4$  livre no líquido céfalo-raquidiano (LCR) foi encontrada relativamente aumentada durante a depressão, reduzindo após a recuperação clínica.<sup>13</sup> Propõe-se assim que a depressão está associada com um relativo estado de hipertireoidismo e que a diminuição do  $T_4$  cerebral é necessária para uma adequada resposta antidepressiva. Os autores sugerem que o nível de  $T_4$  no LCR acompanha o nível sérico.

Uma hipótese explicativa para o mecanismo pelo qual ocorre o aumento de  $T_4$  na depressão baseia-se no aumento de cortisol (hipercorticosolemia da depressão). Acredita-se que o cortisol conduz a uma ativação dos neurônios hipotalâmicos produtores do hormônio liberador de tireotropina (TRH) e, conseqüentemente, da função tireoidiana. Bruhn et al<sup>14</sup> encontraram que a exposição de glicocorticóides em cultura de hipotálamo fetal de ratos aumentou a expressão gênica de TRH. A hipercorticosolemia da depressão deve-se provavelmente a um funcionamento prejudicado do hipocampo, o local de feedback negativo glicocorticóide ao longo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.<sup>2</sup> Assim, a existência de uma desconexão funcional entre o hipotálamo e outras áreas do cérebro pode remover a influência inibitória do hipocampo em alguns quadros de depressão, favorecendo a hipercorticosolemia e, conseqüentemente, o aumento de  $T_4$ .

Diferentemente da maioria dos autores, Bauer & Whybrow<sup>15</sup> propõem que em alguns casos de depressão o cérebro estaria com deficiência de HT. O aumento relativo de tiroxina exerceria um papel compensatório na manutenção da “homeostase afetiva”, oferecendo mais  $T_4$  para o cérebro deficiente deste hormônio. Dessa forma, se manteria seu funcionamento próximo da normalidade.

Importante destacar que elevações transitórias de  $T_4$  têm sido encontradas em pacientes recém-hospitalizados por quadros clínicos ou psiquiátricos com normalização espontânea dentro de duas semanas.<sup>9</sup> A diminuição dos índices tireoidianos com o tratamento pode ser causada por um efeito não específico de diminuição do estresse decorrente do alívio do quadro depressivo.

**Triiodotironina ( $T_3$ )**

O nível sérico de  $T_3$  em pacientes deprimidos manteve-se freqüentemente normal. Em dois estudos, porém, foram identificados níveis reduzidos, tipicamente nos quadros mais graves.<sup>10,16</sup> No entanto, é preciso considerar que inúmeros fatores influenciam o nível plasmático de  $T_3$ , tais como: fome, desnutrição, doenças clínicas concomitantes e uso de medicações. Todos estes fatores tendem a diminuir<sup>11</sup> os níveis periféricos de  $T_3$ , o que torna difícil a interpretação sobre os resultados encontrados nas pesquisas. Com o método de medida laboratorial mais empregado, a ultra-filtragem, Kirkegaard & Faber<sup>17</sup> não encontraram alterações nos níveis séricos de  $T_3$  livre em pacientes deprimidos.

Em um estudo, a produção diária de  $T_3$  em deprimidos moderados e não medicados estava dentro da normalidade.<sup>12</sup> Foi levantada a hipótese de que a combinação da produção de  $T_4$  aumentada com produção de  $T_3$  normal sugere uma conversão por deiodinação de  $T_4$  para  $T_3$ , reduzida durante a depressão. O fenômeno pode ser causado pela redução da atividade enzimática de deiodinação, entretanto, desconhece-se em que local isto possa ocorrer. Teoricamente, pode ser no cérebro, mas não existe nenhuma informação sobre  $T_3$  intracerebral ou dos níveis de  $T_3$  no LCR em deprimidos.<sup>11</sup>

Sobre o emprego de  $T_3$  como coadjuvante no tratamento da depressão é proposto que o  $T_3$  corrige uma anormalidade cerebral dos hormônios tireoidianos considerada como um componente fisiopatológico da depressão. Mas, pelo fato de que o cérebro auto-regula a transformação de  $T_4$  em  $T_3$ , os índices plasmáticos nem sempre são representativos da atividade tireoidiana central.<sup>9</sup>

Como existem evidências da ação primária cerebral do  $T_3$  ocorrer via receptores intracelulares que influenciam subsequentemente a expressão gênica,<sup>4</sup> lamenta-se a ausência de estudos sobre o  $T_3$  cerebral. Mesmo os trabalhos sobre seu nível periférico não oferecem evidências conclusivas, a despeito da literatura praticamente descartar a existência de alterações plasmáticas significativas de  $T_3$  nos transtornos depressivos.

**3.3'.5'-triiodotironina ( $rT_3$ )**

O  $rT_3$  ou  $T_3$  reverso é o análogo inativo do  $T_3$ . O primeiro estudo que avaliou os níveis plasmáticos de  $rT_3$  em pacientes deprimidos unipolares de ambos os sexos encontrou altos índices séricos deste hormônio.<sup>18</sup> Posteriormente, o mesmo grupo também encontrou altos os índices de  $rT_3$  plasmático em pacientes do sexo feminino com quadros maníacos.<sup>19</sup> Em 1981, Kirkegaard & Faber<sup>16</sup> confirmaram os achados do primeiro estudo, investigando também pacientes com depressão unipolar. Em outro estudo estes achados não foram confirmados.<sup>20</sup> Portanto, as alterações encontradas nos níveis plasmáticos total e livre de  $rT_3$  na depressão, quando ocorrem, costumam acompanhar as alterações da tiroxina, mas talvez não sejam específicas.

Tem sido proposto que a depressão causa uma inibição da enzima 5'-deiodinase tipo II (D-II), provavelmente devido ao aumento dos níveis de cortisol.<sup>21</sup> Esta enzima é a responsável no cérebro pela transformação de  $T_4$  em  $T_3$  e conseqüentemente a sua inibição faz com que o  $T_4$  seja convertido por outra enzima, a 5'-

deiodinase cerebral tipo III (D-III) que, desta forma, produz o  $rT_3$ . Portanto, na depressão deve-se esperar um aumento dos níveis líquidos e plasmáticos de  $rT_3$ . O próprio  $rT_3$ , por sua vez, é um potente inibidor<sup>4</sup> da enzima D-II, o que deve favorecer ainda mais a sua produção ao nível cerebral. Um defeito nas deiodinases cerebrais pode ser um fator patogênico na depressão.

Em 1983, Linnoila et al<sup>22</sup> investigaram o nível líquido de  $rT_3$  em cinco diferentes populações de pacientes com transtornos afetivos (depressão maior unipolar endógena; depressão maior unipolar não endógena; transtorno bipolar tipo I episódio maníaco; transtorno bipolar tipo I episódio depressivo e transtorno bipolar tipo II episódio depressivo) O nível significativamente mais alto de  $rT_3$  no LCR foi encontrado na depressão unipolar do tipo endógeno em comparação com os outros quadros afetivos. Os autores sugerem que as alterações de  $rT_3$  são encontradas periféricamente tanto em quadros depressivos unipolares quanto em quadros maníacos, enquanto as alterações centrais só ocorrem nos quadros depressivos unipolares endógenos. Não examinaram as possíveis razões para esta diferença, mas, levantaram a hipótese de que, nos casos de depressões endógenas, sendo o  $T_4$  transformado no cérebro, em  $rT_3$  (inativo) ao invés de  $T_3$  (ativo) ocorre um estado relativo de hipotireoidismo central. No entanto, a proporção de  $rT_3$  livre no LCR de deprimidos é aproximadamente 26 vezes maior do que a concentração plasmática,<sup>13</sup> e não muda após a recuperação clínica sugerindo que a concentração intracerebral de  $rT_3$  é normalmente alta em humanos e provavelmente não representa um fator patogênico da depressão,<sup>11</sup> questionando a hipótese do hipotireoidismo central.

**Tireotropina (TSH)**

A dosagem do TSH plasmático é o teste mais recomendado para a avaliação da função tireoidiana, com a faixa normal de variação na população geral,<sup>23</sup> para a maioria dos laboratórios situando-se entre 0,35 a 5,50 mIU/L.

Algumas pesquisas com pacientes deprimidos encontraram o nível de TSH sérico basal reduzido, mas dentro da faixa normal de variação.<sup>24</sup> Entretanto, um estudo comparando pacientes deprimidos endógenos com pacientes com hipotireoidismo recebendo reposição com tiroxina<sup>12</sup> encontrou níveis plasmáticos de TSH significativamente mais altos entre os deprimidos (0,90 x 0,11 mU/l), sugerindo uma secreção inapropriada de TSH (em relação com a produção elevada de  $T_4$ ) na depressão endógena, compatível com algum grau de superestimulação central da tireóide em deprimidos não tratados. Todavia, estes achados podem somente indicar que os pacientes com hipotireoidismo estavam recebendo doses altas de reposição hormonal. E Cleare et al<sup>25</sup> encontraram uma relação positiva entre os escores depressivos e o aumento dos níveis de TSH, confirmando achados anteriores deste mesmo grupo.<sup>6</sup>

Uma provável hipótese para o aumento de TSH sérico na depressão deriva das observações de que o nível plasmático deste hormônio também é influenciado pela somatostatina, que inibe a sua liberação pela hipófise. Alguns estudos encontraram redução da somatostatina no LCR de deprimidos,<sup>26,27</sup> e isto pode contribuir para o aumento de TSH sérico nos quadros depressivos.

Os níveis plasmáticos de TSH em pacientes com depressão, como observado pelos estudos citados, não foram conclusivos, mas a variação circadiana de TSH sérico em pessoas saudáveis está associada com um aumento próximo à meia-noite (entre 22 e 4 horas), que em casos de depressões não tratadas parece estar atenuada ou ausente.<sup>28</sup> Pesquisa de Bartalena et al<sup>29</sup> que avaliou mulheres com DM endógena não tratadas e um grupo controle não encontrou diferença nas taxas séricas de TSH matinal. Já os valores noturnos foram significativamente menores nas deprimidas, com o pico noturno abolido em 14 das 15 mulheres com depressão. Entre as nove pacientes deprimidas com valores normais de TSH matinal, o pico noturno estava abolido em oito delas. Entretanto, a resposta ao teste do TRH foi normal em todas as nove; os autores concluíram que a DM endógena está associada com um prejuízo importante na secreção noturna do TSH, um indicador mais sensível de alteração do eixo HHT na depressão endógena que o teste do desafio com TRH.

Após a recuperação completa da depressão, esta variação noturna do TSH se restabelece, mas, nos casos em que a recuperação da depressão não ocorre ou é incompleta, ela mantém-se atenuada ou ausente. A privação parcial do sono,<sup>30</sup> que apresenta efeito antidepressivo, conduz a restauração do aumento noturno de TSH com conseqüente elevação dos níveis séricos de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. Portanto, esta diminuição noturna de TSH pode acarretar uma diminuição global da secreção dos hormônios tireoidianos, possibilitando um certo grau de hipotireoidismo central em alguns pacientes deprimidos.<sup>2,29</sup>

### Resposta do TSH ao TRH

A resposta do teste do TSH à estimulação intravenosa de TRH tem sido avaliada como o valor de pico menos o valor basal, chamada de delta-TSH ( $\Delta$ TSH).

Em 1972, Prange et al<sup>31</sup> observaram em pacientes com DM a presença de 25% de casos com resposta diminuída do TSH ao estímulo do TRH, e todos estes pacientes apresentavam níveis plasmáticos normais de TSH, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. Ainda naquele mesmo ano, Kastin et al<sup>32</sup> confirmaram estes dados, depois reiterados em outros estudos, que definiram esta resposta diminuída do TSH ao TRH como a evidência mais amplamente reconhecida de anormalidade do eixo tireoidiano na depressão. Esta diminuição ou “achatamento” da resposta do TSH ocorre em 25 a 30% dos quadros depressivos. Os quadros endógenos apresentam os níveis mais baixos de TSH basal e de  $\Delta$ TSH, com aproximadamente 25% das depressões endógenas apresentando um  $\Delta$ TSH abaixo de 2 mIU/L.<sup>21,23,33</sup>

Na clássica revisão de Loosen & Prange<sup>33</sup> de 45 estudos com o teste do desafio de TRH em deprimidos, 41 artigos (N=917) confirmaram que aproximadamente 25% dos casos apresentavam resposta diminuída. Outros quatro estudos que não confirmaram esta resposta examinaram um total de vinte pacientes. Embora, recentemente, Shelton et al<sup>34</sup> tenham encontrado somente 3% de resposta diminuída em um grupo de pacientes ambulatoriais com depressão maior. Outro estudo<sup>35</sup> encontrou em deprimidos ambulatoriais a taxa de 16% de resposta diminuída, o que não foi diferente estatisticamente do grupo controle. Deve-se destacar que nestes dois estudos os quadros

depressivos não se restringiam ao subtipo endógeno. Também hipotetiza-se que os maiores índices de resposta diminuída ao teste do TRH ocorra em deprimidos hospitalizados.<sup>34</sup>

É importante ressaltar que a diminuição da resposta do TSH ao TRH também é encontrada em outras condições como no alcoolismo, transtorno de pânico e em homens idosos.<sup>1,5,36</sup>

A recuperação clínica do quadro depressivo costuma normalizar esta resposta alterada. Alguns autores têm demonstrado que pacientes com depressão endógena que recaem precocemente não normalizaram a resposta reduzida do TSH ao TRH.<sup>37,38</sup> Portanto, a manutenção da perturbação no eixo HHT, independentemente da melhora clínica, sugere que o paciente não está totalmente recuperado. Estes autores propõem que a normalização do  $\Delta$ TSH apresenta uma condição preditiva de recuperação clínica. Entretanto, dois estudos com antidepressivos não confirmaram estes achados referentes ao valor preditivo do teste com TRH.<sup>10,38</sup> Não existe, portanto, um consenso sobre a possibilidade da resposta diminuída do TSH ao TRH representar uma condição de traço ou de estado nos pacientes deprimidos endógenos.<sup>21</sup> Kirkegaard & Faber<sup>11</sup> alertam para a possibilidade do uso de antidepressivos interferir sobre o eixo HHT em múltiplos locais, trazendo dificuldades na interpretação destes resultados.

Por outro lado, existem pesquisas com pacientes deprimidos que encontraram uma elevação da resposta do TSH ao TRH.<sup>39,40</sup> Calcula-se que em torno de 10 a 17% dos deprimidos apresentam resposta exagerada ao teste.<sup>21,41</sup> Estes casos costumam apresentar níveis plasmáticos normais de TSH, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, caracterizando o chamado “hipotireoidismo grau III”. Em 1982, Gold et al<sup>42</sup> encontraram 60% de casos com positividade para anticorpos antitireóide nos pacientes deprimidos com resposta exagerada ao TRH, sendo o primeiro relato de que alguns quadros depressivos apresentam altas taxas de tireoidite auto-imune assintomática.

Recentemente, Kraus et al<sup>23</sup> investigaram 60 pacientes deprimidos (não somente melancólicos, ambulatoriais e hospitalizados) com doses estáveis de medicação psicofarmacológica e de HT, e com níveis séricos de TSH na metade superior da faixa normal de variação (entre 3,0 a 5,5 mIU/L). Encontraram 38% com resposta exagerada ao teste do TRH, significativamente maior do que na população geral (6%), com a distribuição no gênero de 43% nas mulheres e de 23% nos homens. Quando avaliaram subpopulações da amostra, apenas pacientes ambulatoriais ou sem terapia de reposição hormonal, os valores de resposta exagerada continuaram sendo de 38%. Concluíram alertando sobre a probabilidade de que alterações discretas na função tireoidiana podem contribuir para a depressão em alguns casos. Recomendam ainda especial atenção aos pacientes com resultados normais de TSH sérico entre 3,0 e 5,5 mIU/L, sugerindo a utilização do teste de desafio com TRH como o mais sensível para investigar as alterações tireoidianas que possam estar contribuindo com o quadro depressivo e/ou dificultando sua recuperação.

Já as depressões bipolares e os quadros resistentes aos ADT apresentam uma tendência de discreta elevação basal de TSH sérico (aproximadamente 20% com níveis acima do limite superior normal), ou uma resposta exagerada do TSH à estimulação de TRH. Targum et al<sup>41</sup> investigaram pacientes com depressão refratária e encontraram que 29% apresentavam uma resposta

exagerada ao teste do TRH e Gitlin et al<sup>43</sup> encontraram a taxa de 31% em casos de depressão refratária. O que provavelmente reflete um certo grau de insuficiência tireoidiana.<sup>11</sup>

### Hipotireoidismo subclínico

O desenvolvimento de medidas de avaliação do TSH no início dos anos 70 permitiu a compreensão do quadro de hipotireoidismo subclínico ou, mais recentemente denominado, insuficiência tireoidiana mínima (ITM). A ITM é uma condição comum, definida laboratorialmente através da elevada concentração basal de TSH na presença de níveis plasmáticos de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> normais. A ITM é uma forma leve de hipotireoidismo com discretas manifestações somáticas de deficiência tireoidiana. Em alguns casos, podem ocorrer sintomas tipicamente depressivos, tais como lentificação mental, desânimo, letargia e apatia. Costuma estar presente durante alguns anos antes do aparecimento do quadro de hipotireoidismo franco e postula-se que os sintomas depressivos na vigência de ITM costumam responder de forma inadequada ou parcial à terapia antidepressiva.<sup>9,23</sup>

Os quadros depressivos costumam apresentar altos índices de insuficiência tireoidiana mínima.<sup>8</sup> Haggerty & Prange<sup>44</sup> relataram que 15 a 20% dos pacientes deprimidos apresentam ITM e podem responder de maneira mais pobre à terapia antidepressiva. Nos casos de depressão refratária, essas taxas são ainda maiores. Howland<sup>8</sup>, em sua revisão com seis estudos, encontrou a taxa média de 52%, contrastando com a taxa de 8 a 17% em deprimidos em geral. Concluiu que a ITM está significativamente associada com os quadros de depressão refratária.

Pacientes com ITM têm maior prevalência de depressão do que a população geral. Tem sido proposto que a insuficiência tireoidiana mínima compartilha com o hipotireoidismo franco a capacidade de causar depressão,<sup>1</sup> tornando-se um dos principais fatores de risco em mulheres não idosas, com 56% de prevalência ao longo da vida para DM nesta população contra 20% na população eutiroidiana.<sup>45</sup>

### Hormônio liberador de tireotropina (TRH)

São poucos e inconsistentes os estudos com TRH em deprimidos. Algumas pesquisas,<sup>46,47</sup> em pacientes deprimidos não medicados, encontraram níveis elevados de TRH no LCR, embora outra investigação tenha encontrado níveis normais.<sup>48</sup>

Banki et al<sup>47</sup> avaliaram o TRH cerebral em quadros depressivos, maníacos e controles, todos não medicados. Os pacientes deprimidos apresentaram um aumento de aproximadamente três vezes em relação aos controles nas taxas de TRH. Esta estimulação crônica pelo TRH na hipófise poderia ser responsável pelas alterações séricas de TSH e T<sub>4</sub> encontradas nos pacientes deprimidos. Outro estudo encontrou que a administração repetida de TRH causa uma resposta achatada ao teste do desafio de TRH, como nos quadros deprimidos.<sup>49</sup>

Sugere-se que em alguns quadros depressivos a estimulação dos tireotrófos (neurônios TRH hipotalâmicos) ocorre pelo aumento dos glicocorticóides levando a uma secreção aumentada de TRH. Esta hipersecreção crônica causaria o fenômeno adaptativo de down-regulation dos receptores TRH hipofisários, resultando no “achatamento” da resposta do TSH ao TRH exógeno.<sup>2,21,28</sup>

### Anticorpos antitireoidianos

A presença de anticorpos antitireoidianos (antimicrosomal e antitireoglobulina) define a condição de tireoidite autoimune. A mais comum é a tireoidite de Hashimoto, responsável por boa parte dos quadros de hipotireoidismo.

A tireoidite autoimune é encontrada em aproximadamente 15% dos deprimidos e está associada com uma resposta exagerada à estimulação pelo teste do TRH. Entre 9 e 20% dos pacientes hospitalizados com queixas predominantes de depressão têm positividade para anticorpos antitireoide.<sup>42,50</sup> Alguns autores<sup>21,42</sup> sugerem que em pacientes com queixas de depressão e apatia sempre se deve avaliar a presença dos anticorpos antitireoide.

No estudo de Nemeroff et al<sup>50</sup> com pacientes hospitalizados, os quadros com DM foram os que obtiveram as maiores taxas de anticorpos antitireoidianos. De modo geral, a positividade para estes anticorpos se acompanha de níveis plasmáticos normais dos hormônios tireoidianos, configurando a tireoidite autoimune assintomática. Neste estudo houve um predomínio de mulheres na amostra, o que pode ter contribuído para o resultado uma vez que as mulheres apresentam taxas de anticorpos antitireoidianos de três a cinco vezes maiores que os homens.<sup>9</sup>

Nos casos bipolares ciclotímicos<sup>11,21</sup> rápidos, a prevalência da tireoidite autoimune chega a alcançar a taxa de 50%.

Pacientes com depressão aparentam possuir prevalência mais elevada que a população normal para tireoidite autoimune. Os achados estão em concordância com a idéia de que alterações discretas da função tireoidiana mimetizam depressão ou aumentam a vulnerabilidade para transtornos afetivos.

### Barreira hemato-encefálica e transporte dos HT

A transtiretina (TTR) é uma das proteínas séricas transportadoras de T<sub>4</sub> e representa entre 10 a 25% das proteínas do LCR.<sup>51</sup> A afinidade do T<sub>4</sub> pela TTR é de 39,3% comparado com somente 1,4% para o T<sub>3</sub>, demonstrando certa especificidade no transporte de T<sub>4</sub> para o cérebro.<sup>52</sup> Somente uma pesquisa investigou esta proteína em transtornos depressivos e encontrou níveis significativamente diminuídos de TTR em pacientes com depressão maior refratária em relação ao grupo controle. Os autores sugeriram que os baixos níveis desta proteína transportadora podem causar um “hipotireoidismo cerebral” acompanhado de concentrações periféricas de hormônios tireoidianos dentro da faixa de normalidade.<sup>51</sup> Com a menor disponibilidade de hormônios tireoidianos no cérebro, ocorre um aumento da produção hipotalâmica de TRH, resultando nos valores aumentados de TRH no LCR e na resposta diminuída do TSH ao TRH. Os autores<sup>51</sup> sugerem que uma disfunção tireoidiana pode representar um fenômeno fisiopatológico em um subgrupo de pacientes deprimidos.

### Relação entre as alterações no eixo HHT e as monoaminas cerebrais

#### Serotonina (5-HT)

As evidências de que a serotonina, neurotransmissor fortemente envolvido nos quadros depressivos,<sup>53</sup> também desempenha um papel fisiopatológico nas doenças da tireoide derivam de várias observações. A síntese e o turnover da serotonina

cerebral em ratos está diminuída no hipotireoidismo<sup>54</sup> e aumentada no hipertireoidismo.<sup>55</sup> Em animais com hipotireoidismo foi encontrado uma redução da sensibilidade dos receptores da serotonina<sup>56</sup> e um aumento compensatório da densidade de receptores 5HT<sub>1A</sub>, secundário à redução dos níveis de serotonina sináptica.<sup>57</sup>

Em humanos, o nível plasmático de serotonina se correlaciona positivamente com as concentrações de T<sub>3</sub>, mostrando-se aumentado no hipertireoidismo. Com a redução dos hormônios tireoidianos na vigência do tratamento antitireoidiano, costuma ocorrer a redução nos níveis séricos da serotonina.<sup>6</sup>

Clare et al<sup>6</sup> investigando a interação entre a função tireoidiana e o sistema serotoninérgico encontraram uma resposta significativamente diminuída do cortisol e da prolactina ao agonista 5-HT d-fenfluramina em pacientes com hipotireoidismo não tratado, sugerindo uma função central 5-HT diminuída nestes casos. Este mesmo grupo de pesquisadores<sup>25</sup>, ao dar continuidade à investigação da função serotoninérgica em pacientes com hipotireoidismo, confirmaram os achados anteriores. Observaram que a função serotoninérgica normalizou com a terapia de reposição com os hormônios tireoidianos. Concluíram que os dados reforçam a possibilidade da neurotransmissão serotoninérgica central estar diminuída no hipotireoidismo e sugerem que a redução de responsividade 5-HT pode ser revertida com a reposição hormonal tireoidiana.

Uma provável razão pela qual os hormônios tireoidianos interacionam com a serotonina deriva das observações do efeito desses hormônios sobre os auto-receptores serotoninérgicos. A aplicação de hormônios tireoidianos em animais com hipotireoidismo induzido e também em animais eutiroideos causou um aumento da serotonina cortical e uma dessensibilização dos autorreceptores inibitórios 5HT<sub>1A</sub> na rafe.<sup>58</sup> Essa diminuição funcional dos autorreceptores resulta em aumento da liberação de 5-HT cortical e hipocampal.<sup>58</sup> Os achados foram confirmados em recente estudo<sup>59</sup> *in vivo*, com ratos eutiroideos, que relatou uma perda significativa da sensibilidade autoinibitória do receptor 5HT<sub>1A</sub> induzida pela administração de T<sub>3</sub>. Os resultados indicam<sup>60</sup> que o uso de T<sub>3</sub> pode reduzir a atividade dos receptores autoinibitórios 5HT<sub>1A</sub> e então aumentar a liberação cortical de 5-HT.

Outra fonte de evidências da interação da serotonina com as alterações tireoidianas provém dos estudos com as enzimas que metabolizam os hormônios tireoidianos. Como visto anteriormente, o T<sub>3</sub> intracerebral resulta principalmente da produção local por deiodinação do T<sub>4</sub> pela enzima deiodinase tipo II. A atividade enzimática D-II está aumentada no hipotireoidismo e diminuída no hipertireoidismo. A deiodinase tipo III, em contraste com a D-II, tem sua atividade aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo.<sup>11</sup> A atividade D-II aumenta a produção de T<sub>3</sub> no cérebro e hipófise, e conseqüentemente também a produção local de serotonina. Supõe-se que a atividade D-III diminui a concentração local de T<sub>3</sub> e indiretamente a serotonina cerebral.<sup>11</sup> Observa-se que tanto no hipotireoidismo como no hipertireoidismo o funcionamento alterado destas enzimas de metabolização dos hormônios tireoidianos podem afetar os níveis cerebrais da serotonina.

Por outro lado, tem sido proposto<sup>21</sup> que a depressão causa uma inibição da enzima deiodinase tipo II conduzindo a diminuição dos níveis cerebrais de T<sub>3</sub>. Conseqüentemente também contribui com a diminuição da serotonina nos quadros depressivos. O uso de desipramina<sup>61</sup> e fluoxetina<sup>62</sup> em ratos demonstrou um aumento da atividade de D-II, e a fluoxetina<sup>62</sup> diminuiu a atividade D-III. Como conseqüência deve ocorrer um aumento de T<sub>3</sub> e de 5HT cerebral, oferecendo mais uma fonte de regularização do neurotransmissor nos casos de depressão.

Outra via de análise para as alterações dos hormônios tireoidianos encontradas nos casos de depressão deriva da observação de que o TRH parece sofrer inibição constante pela presença da serotonina,<sup>63</sup> e havendo redução cerebral da mesma nos casos de depressão ocorreria um aumento do TRH cerebral e o estímulo da secreção de TSH. O aumento de TSH produziria um incremento da produção de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, que tende a reduzir o nível sérico de TSH pelo mecanismo de retroalimentação. Seria alcançado, assim, um novo estado de equilíbrio plasmático que se situaria dentro da faixa normal de variação. Esse “novo” nível de TSH é inapropriadamente elevado em relação<sup>12</sup> à produção aumentada de T<sub>4</sub>.

A hipótese de deficiência de serotonina pode explicar o resultado de Δmax TSH baixo encontrado na depressão. Também justifica o fato de os pacientes com persistente baixo Δmax TSH após aparente recuperação da depressão estarem sujeitos a recaídas precoces.<sup>36,37</sup> O Δmax TSH baixo tem sido proposto como um marcador de doença depressiva em atividade. Kirkegaard & Faber<sup>11</sup> acreditam que a deficiência de serotonina é, ao mesmo tempo, um fator patogênico principal na depressão e também suficiente para explicar as alterações encontradas no eixo HHT nos pacientes depressivos, especialmente do subtipo endógeno. A afirmação nos parece um tanto precipitada uma vez que o estudo do eixo HHT e os quadros depressivos apresentam algumas evidências no sentido da ação fisiopatológica da serotonina. Porém, não podem ser tomadas como conclusivas, pois ainda existem pontos de controvérsia e incertezas, muito provavelmente devido à alta complexibilidade da relação psiconeuroendócrina nesta área, que começa a ser analisada. Por exemplo, a co-morbidade de depressão com hipertireoidismo não sustenta a hipótese de deficiência serotoninérgica com as evidências que a literatura dispõe até este momento.

Faz-se necessária a realização de estudos neuroendócrinos que avaliem subtipos de receptores 5-HT com objetivo de confirmar e esclarecer de forma mais específica a condição fisiopatológica da serotonina nas alterações tireoidianas.

### **Catecolaminas**

Outra hipótese etiológica bastante aceita da depressão é a deficiência de catecolaminas, especialmente a noradrenalina (NE).<sup>53</sup> Algumas evidências associam esta monoamina ao eixo HHT.

Estudos experimentais imunohistoquímicos em cérebro de animais demonstraram que o T<sub>3</sub> apresenta-se em alta concentração em sinaptosomos,<sup>64</sup> especialmente localizados em núcleos cerebrais de neurotransmissão noradrenérgica.<sup>65</sup> Posteriormente, Rozanov & Dratman<sup>66</sup> confirmaram os achados anteriores, encontrando concentrações aumentadas de T<sub>3</sub> no locus

coeruleus e no núcleo tegmental lateral no cérebro de ratos. Estes estudos sugerem que  $T_3$  desempenha alguma função especial nos núcleos noradrenérgicos. Alguns autores consideram que o  $T_3$  pode exercer um papel neuromodulador ou de neurotransmissão no sistema noradrenérgico central.<sup>60</sup>

A disponibilidade de noradrenalina é essencial na transformação de  $T_4$  em  $T_3$  cerebral.<sup>67</sup> Em pesquisa recente, Gordon et al<sup>68</sup>, além de novamente confirmarem que o  $T_3$  é concentrado nos locais de neurotransmissão noradrenérgica, situaram no locus coeruleus o principal local de processamento e distribuição deste hormônio. Tal distribuição se faz de forma anterógrada, alcançando as estruturas cerebrais superiores inervadas noradrenérgicamente. Os autores concluem destacando que o  $T_3$  funciona como um cotransmissor da noradrenalina cerebral.

Já em 1969, Prange et al<sup>69</sup> propunham que o  $T_3$  causava um aumento de sensibilidade dos receptores noradrenérgicos cerebrais. O  $T_3$  age, portanto, sobre o sistema de neurotransmissão noradrenérgica potencializando seus efeitos, provavelmente através do aumento da atividade dos receptores beta-adrenérgicos pós-sinápticos.<sup>70</sup> A ação assemelha-se à proporcionada por consagrados agentes antidepressivos, o que pode explicar a razão do  $T_3$  ser eficaz na potencialização da terapia antidepressiva mesmo em pacientes eutiroideos. Em 1981, Whybrow & Prange<sup>70</sup> hipotetizaram que os hormônios da tireóide, por aumentarem a função dos receptores beta-adrenérgicos, aceleravam a recuperação da depressão. Naquele mesmo ano, Morley<sup>63</sup> identificou que a noradrenalina participa na estimulação da liberação de TRH e TSH. A redução da atividade tireoidiana pode resultar em diminuição do funcionamento dos receptores pós-sinápticos beta-adrenérgicos, causando uma diminuição funcional da neurotransmissão noradrenérgica.<sup>9</sup>

Alterações adrenérgicas ocorrem nas doenças tireoidianas. Foi encontrado um número aumentado de receptores beta-adrenérgicos nos linfócitos de animais e pacientes com hipertireoidismo, acontecendo o inverso no hipotireoidismo.<sup>71,72</sup> Na revisão de Henley & Kohenle<sup>4</sup> é citado que em cérebro de ratos ocorre uma diminuição discreta na densidade cortical de receptores beta,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  no hipotireoidismo e um aumento no hipertireoidismo.

Linnoila et al<sup>22</sup> discutem a hipótese do hipotireoidismo central em quadros depressivos endógenos ser causado pela transformação de  $T_4$  em  $rT_3$  cerebral. Os autores sugerem que a condição de deficiência de  $T_3$  no cérebro pode alterar a neurotransmissão noradrenérgica, provavelmente através de uma inversão entre os receptores adrenérgicos, com predominância dos alfa sobre os beta-adrenérgicos. Outros estudos em animais encontraram redução dos receptores beta-adrenérgicos em quadros de hipotireoidismo, sugerindo que os HT podem estimular estes receptores.<sup>73</sup> Healy et al<sup>74</sup>, avaliando pacientes com depressão, encontraram uma significativa diminuição dos receptores beta-adrenérgicos nos respondedores após seis semanas de uso de medicação antidepressiva.

Modelos animais de depressão refratária<sup>8</sup> sugeriram de maneira importante a participação de alterações tireoidianas, especialmente o hipotireoidismo, provavelmente mediado por alteração na função beta-adrenérgica. Howland<sup>8</sup> afirma em sua revisão que os estudos em animais sustentam de maneira vigorosa a implicação do

sistema de neurotransmissão beta-adrenérgica na patogênese da depressão refratária associada ao hipotireoidismo.

Ainda existe a necessidade de replicação destes achados em estudos sistemáticos. A deficiência de noradrenalina não pode explicar algumas alterações no eixo HHT encontradas na depressão, especialmente o aumento do TRH no líquido. Todavia, esta hipótese é compatível com o efeito benéfico do  $T_3$  no tratamento de alguns casos de depressão.

## Conclusões

Embora a maioria dos deprimidos tenha níveis circulantes de  $T_3$ ,  $T_4$  e TSH normais, existem evidências de atividade alterada do eixo HHT em alguns casos de depressão, que incluem; 1) aumento de  $T_4$  total e/ou livre, muitas vezes, dentro dos limites da normalidade. É característico o achado de  $T_4$  e/ou  $T_4L$  plasmático elevado sem alterações de  $T_3$ ; 2) resposta exagerada do TSH ao desafio com TRH em 10% e resposta diminuída em 25% dos pacientes; 3) níveis elevados de anticorpos anti-tireoidianos presentes em 15% dos casos; e 4) concentração elevada de TRH no líquido céfalo raquidiano de deprimidos.

Em geral, existe a concordância de que pequenas mudanças, mesmo dentro da faixa normal, dos níveis de hormônios tireoidianos em pacientes com depressão apresentam efeitos significativos no funcionamento cerebral e podem ser importantes na compreensão das bases biológicas da depressão.

A hipótese de que uma diminuição da função tireoidiana é acompanhada de resposta antidepressiva implica que aumentos relativos da função tireoidiana estão associados com estados anormais de humor. Tal hipótese deriva dos achados de níveis plasmáticos elevados de  $T_4$  e da resposta "achatada" do TSH ao TRH, indicando um grau leve de hipertireoidismo. O provável aumento da secreção do TRH hipotalâmico seria desencadeado pela disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) na depressão.

Todavia, 15% ou mais dos pacientes deprimidos apresentam insuficiência tireoidiana mínima com evidências de doença tireoidiana auto-imune, sugerindo um "hipotireoidismo cerebral" sem a presença de hipotireoidismo sistêmico. Isto ocorreria provavelmente pelo prejuízo da conversão de  $T_4$  em  $T_3$  no cérebro pela inibição da deiodinase tipo II, causada pelo aumento do cortisol e/ou uma diminuição do transportador de  $T_4$  pela barreira hemato-encefálica.<sup>21</sup> Observa-se que as alterações do eixo HHA são propostas tanto como etiologia para as alterações tireoidianas elevadas como as reduzidas encontradas nos casos de depressão.

Também tem sido hipotetizado, mais recentemente, que as mudanças no eixo HHT em depressões não tratadas podem ser explicadas parcialmente pela alteração cerebral de serotonina e/ou de noradrenalina. Para reverter esta alteração, poderia se lançar mão, em certa medida, do uso de  $T_3$ .<sup>11,60</sup> Tem sido demonstrado o papel do  $T_3$  como fundamental na neurotransmissão noradrenérgica, confirmando a íntima relação entre a ação tireoidiana e a doença depressiva. Apesar de instigante, esta linha de pesquisa se vale, ainda, de poucos e pequenos estudos, requerendo ampliação e confirmação de seus achados.

Alguns autores sugerem como rotina a investigação dos hormônios tireoidianos quando da abordagem do paciente de-

primido,<sup>23</sup> enquanto outros não recomendam<sup>75</sup> devido a baixa incidência de alterações tireoidianas encontradas nos quadros depressivos. Todavia, destaca-se a importância da avaliação da glândula tireoidiana nos casos de depressão resistente e cicladores rápidos.<sup>9</sup>

Ainda há muito que ser esclarecido, visto que os hormônios tireoidianos exercem influência importante na síntese e na atividade das proteínas-G no cérebro adulto de mamíferos.<sup>4</sup> A atividade da enzima adenilciclase é diminuída quando a noradrenalina é aplicada em cérebro de ratos com hipotireoidismo, indicando um prejuízo na transdução do sinal neuronal via adenilciclase no hipotireoidismo.<sup>76</sup> Os dados sugerem que a condição tireoidiana exerce influência nas vias cerebrais de sinalização intracelular. Os trabalhos de Iniguez et al<sup>77</sup> demonstraram que o gene RC3/neurogranin é regulado pelos hormônios tireoidianos no cérebro de ratos. Este gene é substrato de uma proteoquinase-C e provavelmente está envolvido na atividade do hipocampo.<sup>4</sup> Também foi observada no hipertireoidismo uma diminuição anatômica na densidade de dendritos das células CA1 do hi-

pocampo de ratos.<sup>78</sup> Portanto, várias observações destacam a íntima relação entre sítios e ações envolvidos com as alterações do humor e a condição do funcionamento tireoidiano. Seguramente fica clara a necessidade de uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nesta relação. Espera-se que ela advenha de novas pesquisas, desde que a ciência volte a interessar-se por esta importante via psiconeuroendocrinológica.

A maioria dos estudos sobre os hormônios tireoidianos na depressão tem mais de vinte anos, alguns com bom desenho metodológico mas com poucos participantes. Sabendo que a depressão é doença heterogênea, que os pacientes são caracterizados fenomenologicamente (sem marcadores biológicos) e que seus critérios diagnósticos têm mudado com o tempo, os resultados examinados nesta revisão devem ser interpretados com cautela. Acreditamos que a importância do estudo da relação entre transtornos depressivos e a função tireoidiana ficou bem clara. Está demonstrado que os achados iniciais devem ser reavaliados visando ao favorecimento de evidências científicas mais consistentes.

## Referências

1. Esposito S, Prange AJ Jr, Golden RN. The Thyroid Axis and Mood Disorders: Overview and Future Prospects. *Psychopharmacology Bulletin* 1997;33(2):205-17.
2. Jackson IMD, Asamoah EO. Thyroid Function in Clinical Depression: Insights and Uncertainties. *Thyroid Today* 1999;22(2):1-11.
3. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
4. Henley WN, Koehnle TJ. Thyroid hormones and the treatment of depression: An examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain. *Synapse* 1997;27:36-44.
5. Boswell EB, Anfinson TH, Nemeroff CB. Depression associated with endocrine disorders. In: Robertson MM, Katona CLE, eds. *Depression and physical illness*. England: Wiley, Chichester; 1997. p. 256-92.
6. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol* 1995;43:713-19.
7. Targum SD, Greenberg RD, Harmon RL, Kessler K, Salerian AJ, Fram DH. Thyroid hormone and the TRH stimulation test in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1984;45:345-6.
8. Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1993;54:47-54.
9. Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin N Am* 1998;21(2):277-92.
10. Baumgartner A, Gräf K-J, Kürten I, Meinhold H. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: Parts 1-4. *Psychiatry Res* 1988;24:271-332.
11. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol* 1998;138:1-9.
12. Kirkegaard C, Korner A, Faber J. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in endogenous depression. *Biol Psychiatry* 1990;27:472-6.
13. Kirkegaard C, Faber J. Free thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression. *Acta Endocrinol* 1991;124:166-72.
14. Bruhn TO, Rondeel JMM, Bolduc TG, Luo L-G, Jackson IMD. Induction of thyrotropin-releasing hormone gene expression in cultured fetal diencephalic neurons by differentiating agents. *Endocrinol* 1996;137:572-9.
15. Bauer MS, Whybrow PC. Thyroid hormones and the central nervous system in affective illness: interactions that may have clinical significance. *Integr Psychiatry* 1988;6:75-100.
16. Kirkegaard C, Faber J. Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. *Acta Endocrinol* 1981;96:199-207.
17. Kirkegaard C, Faber J. Influence of free thyroid hormone levels on the TSH response to TRH in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinol* 1986;11:491-7.
18. Linnoila M, Lamberg B-A, Rosberg G, Karonen S-L, Welin MG. Thyroid hormones and TSH, prolactin and LH responses to repeated TRH and LRH injections in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1979;59:536-44.
19. Linnoila M, Lamberg B-A, Potter WZ, Gold PW, Goodwin FK. High reverse T3 levels in manic and unipolar depressed women. *Psychiatry Res* 1982;6:271-6.
20. Kjellman BF, Ljunggren J-G, Beck-Friss J. Reverse T3 levels in affective disorders. *Psychiatry Res* 1983;10:1-9.
21. Nemeroff CB. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. *J Clin Psychiatry* 1989;50(5 Suppl):13-20.
22. Linnoila M, Cowdry R, Lamberg B-A, Mäkinen T, Rubinow D. CSF triiodothyronine (rT3) levels in patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1983;18:1489-92.
23. Kraus RP, Phoenix E, Edmonds MW, Nicholson IR, Chandarana PC, Tokmakejian S. Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with "normal" baseline TSH. *J Clin Psychiatry* 1997;58:266-70.
24. Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: Results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinol* 1993;18:607-20.
25. Cleare AJ, McGregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1996;46:65-9.
26. Rubinow DR, Gold PW, Post RM, Ballanger JC, Cowdry R, Bollinger J, Reichlin S. CSF somatostatin in affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:377-86.
27. Bissette G, Widerlow E, Walleus H. Alterations in cerebro-spinal fluid concentrations of somatostatin-like immunoreactivity in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1148-54.
28. Kjellman BF, Beck-Friss J, Ljunggren J-G, Wetterberg L. Twenty-four-hour serum levels of TSH in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:491-502.
29. Bartalena L, Placidi GF, Martino E, Falcone M, Pellegrini L, Dell'osso L, Pacchiarotti A, Pinchera A. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:650-5.



30. Baumgartner A, Gräf K-J, Kürten I, Meinhold H. Thyrotropin (TSH) and thyroid hormone concentrations during partial sleep deprivation in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 1990;24:281-92.
31. Prange AJ Jr, Wilson IC, Lara PP, Alltop LB, Breese GR. Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. *Lancet* 1972;2:999-1002.
32. Kastin AJ, Schalch DS, Ehrensing RH, Anderson MS. Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* 1972;2:740-2.
33. Loosen PT, Prange Jr AJ. Serum thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982;139:405-16.
34. Shelton RC, Winn S, Ekhatore N, Loosen PT. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. *Biol Psychiatry* 1993;33:120-6.
35. McGrath PJ, Quitkin FM, Stewart JW, Asnis G, Novacenko H, Puig-Antich J. A comparative study of the pituitary TSH response to thyrotropin in outpatient depressives. *Psychiatr Res* 1984;12:185-93.
36. Hein MD, Jackson IMD. Review: Thyroid Function in Psychiatric Illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1990;12:232-44.
37. Kirkegaard C. The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinol* 1981;6:189-212.
38. Krog-Meyer I, Kirkegaard C, Kijne B, Lumholtz B, Smith E, Lykke-Olsen L, Bjorum N. Prediction of relapse with the TRH test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1984;141:945-8.
39. Extein I, Pottash ALC, Gold MS. The thyrotropin-releasing hormone test in the diagnosis of unipolar depression. *Psychiatry Res* 1982;5:311-6.
40. Gold MS, Pottash ALC, Extein I, Martin DM, Howard E, Mueller EA, Sweeney DR. The TRH test in the diagnosis of major and minor depression. *Psychoneuroendocrinol* 1981;6:159-69.
41. Targum SD, Sullivan AC, Byrnes SM. Compensatory pituitary-thyroid mechanisms in major depressive disorder. *Psychiatr Res* 1982;6:85-96.
42. Gold MS, Pottash ALC, Extein I. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res* 1982;6:261-9.
43. Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, Hershman JM, Friedfeld N. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affective Disord* 1987;13:267-72.
44. Haggerty JJ Jr, Prange AJ Jr. Borderline hypothyroidism and depression. *Ann Rev Med* 1995;46:37-46.
45. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:508-10.
46. Kirkegaard C, Faber J, Hummer L, Rogowski P. Increased levels of TRH in cerebrospinal fluid from patients with endogenous depression. *Psychoneuroendocrinol* 1979;4:227-35.
47. Banki CM, Bissette G, Arato M, Nemeroff CB. Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:1526-31.
48. Roy A, Wolkowitz OM, Bissette G, Nemeroff CB. Differences in CSF concentrations of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects: negative findings. *Am J Psychiatry* 1994;151:600-2.
49. Maeda K, Yoshimoto Y, Yamadori A. Blunted TSH and unaltered PRL responses to TRH following repeated administration of TRH in neurologic patients: a replication of neuroendocrine features of major depression. *Biol Psychiatry* 1993;33:277-83.
50. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:840-3.
51. Hatterer JA, Herbert J, Hidaka C, Roose ST, Gorman JM. CSF Transthyretin in patients with depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:813-5.
52. Cody V. Thyroid hormone interactions: molecular conformation, protein binding, and hormone action. *Endocr Rev* 1980;1:140-9.
53. Bahls SC. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. *Interação* 1999;3:49-60.
54. Singal RL, Rastogi RB, Hrdina PD. Brain biogenic amines and altered thyroid function. *Life Sciences* 1975;17:1617-26.
55. Aterwill CK. Effects of acute and chronic triiodothyronine (T3) administration to rats on central 5-HT and dopamine-mediated behavioural responses and related brain biochemistry. *Neuropharmacol* 1981;20:131-44.
56. Vaccari A. Decreased central serotonin function in hypothyroidism. *Eur J Pharmacol* 1982;82:93-5.
57. Tejani-Butt SM, Yang J, Kaviani A. Time course of altered thyroid states on 5-HT1A receptors and 5-HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis. *Neuroendocrinology* 1993;57:1011-8.
58. Heal DJ, Smith SL. The effects of acute and repeated administration of T3 to mice on 5-HT1 and 5-HT2 function in the brain and its influence on the actions of repeated electroconvulsive shock. *Neuropharmacol* 1998;27:1239-48.
59. Gur E, Lerer B, Newman ME. Chronic clomipramine and triiodothyronine increase serotonin levels in rat frontal cortex in vivo: relationship to serotonin autoreceptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:81-7.
60. Altshuler LL, Bauer M, Frye M, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617-22.
61. Campos-Barros A, Meinhold H, Stula M, Müller F, Köhler R, Eravci M, Putzien O, Baumgartner A. The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1994;268:1143-52.
62. Baumgartner A, Dubeyko M, Campos-Barros A, Eravci M, Meinhold H. Subchronic administration of fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain. *Brain Res* 1994;635:68-74.
63. Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocrine Rev* 1981;2:396-436.
64. Mason GA, Walker CH, Prange AJ Jr. L-Triiodothyronine: Is this peripheral hormone a central neurotransmitter? *Neuropsychopharmacol* 1993;8:253-8.
65. Dratman MB, Crutchfield FL, Futaeasaku Y, Goldberger ME, Murray M. Triiodothyronine in the rat brain: evidence for neural localization and axonal transport derived from thaw-mount film autoradiography. *J Comp Neurol* 1987;260:392-408.
66. Rozanov CB, Dratman MB. Evidence for selective localization of triiodothyronine in central noradrenergic systems. *Neurosci* 1996;74:897-915.
67. Levitt P, Moore RY. Noradrenergic neuron innervation of the neocortex in the rat. *Brain Res* 1978;139:219-31.
68. Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, Dratman MB. Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. *Neurosci* 1999;93(3):943-54.
69. Prange AJ Jr, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1969;126:457-69.
70. Whybrow PC, Prange AJ Jr. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:106-11.
71. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983;4:378-88.
72. Fregly MJ, Nelson EL Jr, Resch GE, Field FP, Lutherer LO. Reduced beta-adrenergic responsiveness in hypothyroid rats. *Am J Physiol* 1975;229(4):916-24.
73. Gross G, Brodde OE, Schumann JH. Decreased number of beta-adrenoreceptors in cerebral cortex of hypothyroid rats. *Eur J Pharmacol* 1980;61:191-4.
74. Healy D, Carmey OS, Leonard BE. Monoamine-related markers of depression: changes following treatment. *J Psychiatr Res* 1983;17:251-60.
75. Ordas DM, Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia? *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:161-5.
76. Gross G, Brodde OE, Schumann JH. Effects of thyroid hormone deficiency on pre and postsynaptic noradrenergic mechanisms in the rat cerebral cortex. *Arch Int Pharmacodyn* 1980;244:219-30.
77. Iniguez MA, Rodriguez-Pena A, Ibarrola N, Aguilera M, Munoz A, Bernal J. Thyroid hormone regulation of RC3, a brain-specific gene encoding a protein kinase-C substrate. *Endocrinol* 1993;133:467-73.
78. Gould E, Allan MD, McEwen BS. Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormones. *Brain Res* 1990;525:327-9.

---

### Correspondência:

Saint-Clair Bahls

R Carneiro Lobo, 570, conj. 1403, Batel

80240-240 Curitiba, PR, Brasil

E-mail: scbahls@superig.com.br

---