

## Associação entre hipotireoidismo e depressão clínica

Association between hypothyroidism and clinical depression

Asociación entre hipotiroidismo y depresión clínica

Letícia Almeida de Santis<sup>1</sup>, Isabela Marangoni Cremonesi<sup>2</sup>, Luiza Vidal<sup>3</sup>, Carla Mikaela Brandão Santos<sup>4</sup>, Kellen Sarmiento<sup>5</sup>, Kéli Daiane Papes<sup>6</sup>, Mariana Arruda da Silva<sup>7</sup>, Laurence Vezzani Ruschel<sup>8</sup>, Nathália Lanes Mourão<sup>9</sup>, Myrna Maria Costa de Melo Silveira<sup>10</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre hipotireoidismo e depressão clínica, explorando a prevalência e a gravidade dos sintomas depressivos em pacientes com hipotireoidismo e buscando entender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa associação. **Métodos:** Revisão Integrativa, através da base de dados PubMed com os termos MeSH "hypothyroidism", "depressive disorder" e "depression", em combinação com os operadores booleanos "OR" e "AND". A busca inicial resultou em 330 artigos, dos quais 16 foram selecionados para análise, com base em critérios de inclusão e exclusão rigorosos. **Resultados:** Evidencia-se uma interação significativa entre hormônios tireoidianos e funções neuronais. Estudos revelam que adultos com hipotireoidismo subclínico apresentam um risco aproximadamente 2,5 vezes maior de desenvolver sintomas depressivos, com uma prevalência mais acentuada na população geriátrica. No entanto, estudos prospectivos de coorte que investigam essa correlação exibem resultados divergentes, possivelmente devido a variáveis como idade, gênero, critérios de referência para o hormônio estimulante da tireoide e intensidade dos sintomas depressivos iniciais. **Considerações finais:** Investigações adicionais são necessárias para elucidar de forma mais precisa a inter-relação entre hipotireoidismo e depressão. Variáveis como idade, gênero e gravidade do hipotireoidismo parecem influenciar significativamente a interação entre essas duas patologias.

**Palavras-chave:** Hipotireoidismo, Depressão, Transtornos Depressivos.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between hypothyroidism and clinical depression, exploring the prevalence and severity of depressive symptoms in patients with hypothyroidism and seeking to understand the pathophysiological mechanisms underlying this association. **Methods:** Integrative review, using the PubMed database with the MeSH terms "hypothyroidism", "depressive disorder" and "depression", in combination with the Boolean operators "OR" and "AND". The initial search resulted in 330 articles, of which 16 were selected for analysis, based on strict inclusion and exclusion criteria. **Results:** There is evidence of a significant interaction between thyroid hormones and neuronal functions. Studies show that adults with subclinical hypothyroidism have an approximately 2.5 times greater risk of developing depressive symptoms, with a higher prevalence in the geriatric population. However, prospective cohort studies investigating this correlation show divergent results, possibly due to variables such as age, gender, reference criteria for thyroid stimulating hormone and intensity of initial depressive symptoms. **Final considerations:** Further research is needed to elucidate more precisely the interrelationship

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina Santo Amaro (UNISA), São Paulo – SP.

<sup>2</sup>Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Jaú – SP.

<sup>3</sup>Universidad María Auxiliadora (UMAX), Asunción – Paraguay.

<sup>4</sup>Faculdade de Ciências Médicas Afya (FCM - Afya), Jaboatão dos Guararapes – PE.

<sup>5</sup>Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO), Ipatinga – MG.

<sup>6</sup>Universidade de Medicina da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville – SC.

<sup>7</sup>Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), Várzea Grande – MT.

<sup>8</sup>Faculdade Meridional (IMED), Passo Fundo – RS.

<sup>9</sup>Centro Universitário Redentor (FACREDENTOR), Itaperuna – RJ.

<sup>10</sup>Centro Universitário Unichristus (UNICHRISTUS), Fortaleza – CE.

between hypothyroidism and depression. Variables such as age, gender and severity of hypothyroidism seem to significantly influence the interaction between these two pathologies.

**Keywords:** Hypothyroidism, Depression, Depressive Disorders.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre hipotiroidismo y depresión clínica, explorando la prevalencia y severidad de los síntomas depresivos en pacientes con hipotiroidismo y buscando comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta asociación. **Metodos:** Revisión integradora, utilizando la base de datos PubMed con los términos MeSH "hypothyroidism", "depressive disorder" y "depression", en combinación con los operadores booleanos "OR" y "AND". La búsqueda inicial dio como resultado 330 artículos, de los cuales 16 fueron seleccionados para análisis, en base a estrictos criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Existen pruebas de una interacción significativa entre las hormonas tiroideas y las funciones neuronales. Los estudios muestran que los adultos con hipotiroidismo subclínico tienen un riesgo aproximadamente 2,5 veces mayor de desarrollar síntomas depresivos, con una mayor prevalencia en la población geriátrica. Sin embargo, los estudios prospectivos de cohortes que investigan esta correlación muestran resultados divergentes, posiblemente debido a variables como la edad, el sexo, los criterios de referencia para la hormona estimulante del tiroides y la intensidad de los síntomas depresivos iniciales. **Consideraciones finales:** Son necesarias más investigaciones para dilucidar con mayor precisión la interrelación entre hipotiroidismo y depresión. Variables como la edad, el sexo y la gravedad del hipotiroidismo parecen influir significativamente en la interacción entre estas dos patologías.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo, Depresión, Trastornos Depresivos.

## INTRODUÇÃO

A depressão representa uma grave enfermidade nos Estados Unidos, afetando pelo menos 20% da população ao longo da vida. Diversos fatores contribuem para esse risco, incluindo os distúrbios hormonais (JURADO-FLORES, et al., 2022). Hormônios tireoidianos, particularmente, têm uma relação íntima com os receptores intracranianos e as reações bioquímicas no cérebro (GUNES NA, 2020). A ligação entre essas duas condições foi primeiramente observada em 1825 por Parry, que notou um aumento de "acidentes vasculares cerebrais" em pacientes com doenças tireoidianas (NUGURU SP, et al., 2022).

Distúrbios da tireoide afetam aproximadamente 5% a 10% da população. Entre eles, o hipotireoidismo é o mais comum, sendo até dez vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, enquanto o hipertireoidismo é três vezes menos frequente (STANIC G, et al., 2019). Estudos recentes indicam que pacientes com hipotireoidismo têm maior probabilidade de desenvolver depressão clínica significativa. Há uma relação evidente entre os níveis de hormônio tireoidiano e transtornos como ansiedade, depressão maior e psicose, com uma média de ocorrência de 30%, 40% e 5%, respectivamente (GUNES NA, 2020).

A fisiopatologia das alterações relacionadas aos hormônios tireoidianos no tecido cerebral é complexa e pode incluir alterações na neurotransmissão, expressão gênica neuronal ou glial, disfunção da barreira hematoencefálica, risco elevado de doença cerebrovascular e, em alguns casos, inflamação cerebral relacionada à doença autoimune da tireoide. O entendimento dos mecanismos moleculares do hipotireoidismo no cérebro é vital para compreender as consequências neuropsiquiátricas dessa condição, potencialmente identificando novos alvos terapêuticos (JURADO-FLORES, et al., 2022).

O hipotireoidismo, tanto subclínico quanto evidente, está frequentemente associado ao transtorno depressivo maior, especialmente em mulheres. A Associação Americana de Endocrinologia recomenda a investigação de depressão em pacientes com hipotireoidismo e hipotireoidismo subclínico. Depressão e comprometimento cognitivo são manifestações neuropsiquiátricas comuns nesses distúrbios. Em relação ao hipotireoidismo subclínico, um estudo apontou uma prevalência de depressão em 63,5% dos pacientes, ressaltando a importância da avaliação psiquiátrica, triagem precoce e regular para diminuir a morbimortalidade (NUGURU SP, et al., 2022). Além disso, a relação entre os níveis de TSH e a qualidade de vida relacionada à saúde foi destacada, mostrando que o aumento dos níveis de TSH está ligado a uma pior qualidade de vida (NUGURU SP, et al., 2022). O tratamento com reposição de hormônios da tireoide traz benefícios para pacientes com depressão associada ao hipotireoidismo e também pode ser útil em quadros

de transtorno depressivo maior sem distúrbios tireoidianos (NUGURU SP, et al., 2022; JURADO-FLORES, et al., 2022). Doses suprafisiológicas do hormônio tireoidiano são aceitáveis no tratamento da depressão refratária, mas a atenção é necessária para evitar excessos que possam prejudicar outros sistemas e órgãos (JURADO-FLORES, et al., 2022).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre hipotireoidismo e depressão clínica, explorando a prevalência e a gravidade dos sintomas depressivos em pacientes com hipotireoidismo e buscando entender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa associação.

## MÉTODOS

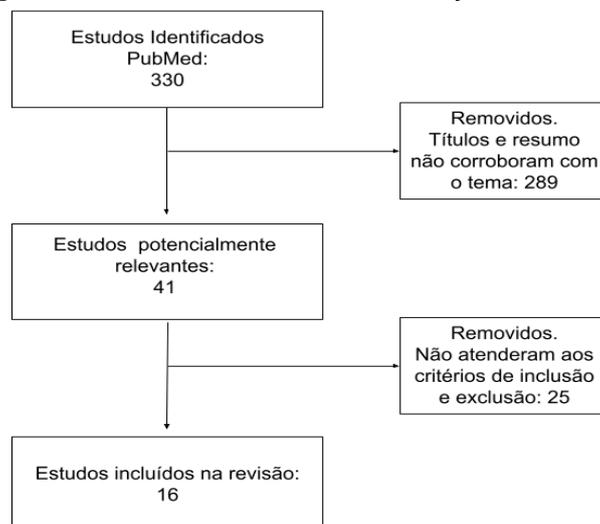
Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Existe uma associação significativa entre hipotireoidismo e depressão clínica, e se sim, quais são os mecanismos fisiopatológicos subjacentes que explicam essa associação?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se a pacientes que possuem diagnóstico de Hipotireoidismo, explorando a prevalência da depressão e avaliando a gravidade dos sintomas depressivos para entender os possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa associação.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com os termos booleanos “AND” e “OR”: (Hypothyroidism) AND (“depressive disorder”[MeSH] OR depression). Desta busca foram encontrados 330 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática e meta-análise, revisão bibliográfica, ensaios clínicos, estudos experimentais e observacionais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 16 artigos para compor o presente estudo.

## RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total 330 artigos na base de dados após a aplicação de estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 41 artigos, sendo removidos 25 artigos após leitura e análise inicial. Isso totalizou 16 artigos para a análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1 – Critérios e resultados de seleção dos estudos.**



Fonte: De Santis LA, et al., 2023.

**Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.**

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Comprehensive Psychiatry	AIRAKSINEN J, et al. (2021)	Do total de participantes selecionados no estudo, 208 (2,7%) apresentavam hipotireoidismo subclínico e, destes, apenas seis apresentavam depressão. O hipotireoidismo subclínico não foi associado à depressão (OR = 0,61, IC 95% 0,20–1,87) nem aos sintomas específicos de depressão. Na amostra nacionalmente representativa de adultos norte-americanos, não foi observada associação entre hipotireoidismo e risco geral de depressão ou qualquer um dos sintomas individuais de depressão.
Translational Psychiatry	ZHAO T, et al. (2018)	No total, 261 artigos foram identificados pela preliminar de busca de artigos publicados até 10 de junho de 2017; destes artigos, 157 foram avaliados de forma mais abrangente e 17 papéis foram finalmente selecionados para a meta-análise. Este estudo demonstra que o hipotireoidismo subclínico (HSC) não está ligado à depressão.
Cureus	NUGURU, S P, et al. (2022)	Foram selecionados 25 estudos com um total de 348.014 participantes para análise. Revelou-se uma associação entre hipotireoidismo e depressão clínica, especialmente com hipotireoidismo manifesto. No entanto, a associação com autoimunidade foi inconclusiva. Análises adicionais confirmaram essa associação em mulheres, mas não em homens. Esses resultados indicam que a associação entre hipotireoidismo e depressão clínica pode ser mais modesta do que anteriormente pensado, com uma influência maior no hipotireoidismo manifesto e em mulheres.
BMC Psychiatry	LOH, H H, et al. (2019)	Em uma análise agrupada de 12.315 indivíduos, aqueles com hipotireoidismo subclínico (HSC) apresentaram maior risco de depressão do que os controles eutireoideos (risco relativo 2,35, intervalo de confiança de 95% [IC], 1,84 a 3,02; $p < 0,001$ ). O estudo concluiu que a HSC tem um impacto negativo na depressão.
Front Neurosci	GŁOMBIK K, et al. (2020)	Resultados indicaram redução na glicólise e conexão glicólise-ciclo de Krebs nos modelos de depressão e hipotireoidismo. Enfraquecimento na fosforilação oxidativa se deveu, em grande parte, a níveis baixos de hormônios tireoidianos. Isso sugere similaridades nas deficiências do metabolismo energético e função mitocondrial nos dois distúrbios. A coexistência dessas condições pode agravar as alterações metabólicas da depressão.
Current medical research and opinion	KRYSIAK, et al. (2018)	Foram avaliadas 37 mulheres e o efeito da levotiroxina e lioitronina no funcionamento sexual e sintomas depressivos. Mulheres em tratamento conjunto mostraram melhora no funcionamento sexual, ao contrário do grupo que recebeu apenas levotiroxina. O tratamento combinado foi mais eficaz para o funcionamento sexual feminino. O funcionamento sexual inicial e sintomas depressivos foram semelhantes entre os grupos.
Clinical drug investigation	TOST, MERITXELL, et al. (2020)	Investiga o papel dos hormônios tireoidianos e da prolactina na cognição de pacientes com transtornos do humor e esquizofrenia. Embora faltem ensaios clínicos, evidências observacionais sugerem que esses hormônios podem influenciar a função cognitiva. O estudo sugere que esses hormônios e medicamentos relacionados podem ser explorados em futuros ensaios clínicos para melhorar a cognição.
Obstetrics and gynecology	CONSTANTINE, MAGED M., et al. (2020)	Um estudo auxiliar para um estudo multicêntrico em gestantes únicas diagnosticadas com hipotireoidismo subclínico randomizados para terapia pré-natal com tiroxina ou placebo. Duzentas e quarenta e cinco (36,2% do estudo parental) mulheres com hipotireoidismo subclínico foram alocados para tiroxina ( $n=124$ ) ou placebo ( $n=121$ ). Este estudo não atingiu o tamanho de amostra planejado, portanto, as conclusões podem ser limitadas, mas nesta coorte de mulheres grávidas com hipotireoidismo subclínico, tiroxina pré-natal a substituição não melhorou os sintomas depressivos maternos.
Current Health Sciences Journal	COSTACHE A, et al., (2020)	Investiga a relação entre disfunção da tireoide e depressão maior. Foram recrutados 96 indivíduos com transtorno depressivo maior e testados os níveis de TSH e T4 livre em 80 deles para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT). O estudo não encontrou evidências significativas de associação entre os níveis de TSH e FT4 e depressão, mas questiona a relevância clínica de rastrear anomalias do eixo HPT em pacientes com depressão, especialmente em um contexto regional.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
JAMA Network Open	WILDISEN L, et al., (2021)	Este estudo contou com 427 participantes com hipotireoidismo subclínico, não havendo diferenças clínicas estatisticamente significativas na pontuação média escala de depressão geriátrica nos 12 meses entre os grupos que usaram levotiroxina e placebo. Este estudo não proveu evidências suficientes em favor do uso de levotiroxina em pacientes mais velhos com hipotireoidismo subclínico, a fim de diminuir a chance de desenvolverem sintomas depressivos.
Frontiers in Aging Neuroscience	ZHAO S, et al. (2022)	O estudo é de neuroimagem e observa a relação entre o volume da matéria cinzenta (VMC) e déficits cognitivos em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e hipotireoidismo subclínico. Utilizando ressonância magnética (MRI), o estudo comparou 32 pacientes com TDM, 32 com TDM, e hipotireodismo 32 controles. Descobriu-se que os pacientes com TDM e hipotireodismo subclínico tinham menor VMC na região do giro frontal médio direito e isso estava associado a um desempenho pior em função executiva.
Frontiers in Endocrinology	TANG R, et al., (2019)	Vinte e um estudos foram incluídos na revisão sistemática, com um total de 103.375 indivíduos de 7 estudos, sendo agrupados para avaliar o risco de depressão. A meta-análise mostrou que as pessoas com HSC (hipotireoidismo subclínico) tinham um risco significativamente maior de depressão quando comparado às pessoas com eutireoidismo. Esta meta-análise confirmou que o HSC está associado ao risco de depressão, especialmente em pessoas com mais de 50 anos de idade.
J Nepal Med Assoc	KAFLE B, et al., (2020)	Entre 263 pacientes com depressão, 69 (26,2%) apresentavam estado anormal da tireóide, sendo o hipotireoidismo subclínico mais comum 32 (12,2%), 13 (4,9%) hipotireoidismo evidente e 7 (2,7%) hipertireoidismo evidente. A prevalência de disfunção tireoidiana é alta entre pacientes com depressão. Recomendamos a realização de testes de função tireoidiana de rotina para todos os pacientes com depressão.
Journal of Family Medicine and Primary Care	MOHAMMAD MY, et al., (2019)	Verificou-se que 33,9% dos pacientes do estudo estavam deprimidos, possuindo diversos graus de depressão. Certos sintomas foram associados a um maior risco de depressão, como fadiga, problemas de memória, perda de cabelo e aumento das glândulas. Concluiu-se que a depressão é prevalente entre os pacientes com hipotireoidismo, sendo a triagem para depressão entre pacientes com hipotireoidismo é recomendada.
Scientific reports	WILDISEN J, et al., (2020)	A revisão sistemática de 6 estudos coorte prospectivos mostraram ausência de relevância clínica entre disfunções tireoidianas e sintomas depressivos. Tais resultados entram em conflito com a noção tradicional que disfunções da tireoide, e especialmente tireoidiano subclínico, estão associados com sintomas depressivos. Consequentemente, os resultados não endossam a prática de prescrever levotiroxina para pacientes com HSC a fim de diminuir o risco de desenvolver sintomas depressivos.
Wiley	MOON JH, et al., (2020)	As concentrações séricas do hormônio estimulante da tireoide (TSH) diminuíram com a dose mais alta de LT4 ( $1,95 \pm 2,16$ vs $0,47 \pm 1,09$ mIU/L, $P < 0,001$ ) e se recuperaram após retornar à dose inicial. Os níveis séricos de tiroxina livre e os escores HSS-K permaneceram inalterados durante o período do estudo. Os escores GDS (Escala de Depressão Geriátrica) melhoraram com a dose aumentada ( $9,5 \pm 6,6$ vs $7,5 \pm 4,7$ , $P = 0,029$ ), e essa melhora foi mantida após o retorno à dose inicial ( $9,5 \pm 6,6$ vs $7,4 \pm 5,4$ , $P = 0,010$ ). TSH sérico mais alto foi independentemente associado a GDS mais alto e risco de depressão entre aqueles com humor depressivo ( $GDS > 10$ ) no início do estudo. O humor depressivo melhorou com o aumento da dose de LT4, especialmente em idosos, podendo ser um tratamento auxiliar para a depressão.

Fonte: De Santis LA, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

O Hipotireoidismo Subclínico (HSC) é uma condição endócrina que tem sido objeto de estudo e debate, especialmente em relação à sua associação com a depressão. Caracterizado por níveis elevados do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e níveis normais de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), o HSC pode ser uma condição assintomática ou apresentar sintomas leves. Esses sintomas, como fadiga e ganho de peso, são frequentemente confundidos com outras condições médicas, tornando o diagnóstico um desafio (LOH HH, et al., 2019).

A depressão, por outro lado, é um transtorno do humor que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Ela é caracterizada por sintomas como tristeza profunda, perda de interesse ou prazer em atividades, e pode ser debilitante. A depressão é frequentemente diagnosticada através de escalas como a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI) (BODE H, et al., 2021).

A relação entre HSC e depressão é complexa e ainda não totalmente compreendida. Alguns estudos sugerem que o HSC pode ser um fator de risco para a depressão, especialmente em pessoas com mais de 50 anos (TANG R, et al., 2019). No entanto, outros estudos não encontraram uma associação significativa entre as duas condições (AIRAKSINEN et al., 2021). O impacto observado na relação entre hipotireoidismo e depressão clínica revelou-se consideravelmente menor do que se acreditava anteriormente, e a sua associação aparenta estar presente somente em casos evidentes de hipotireoidismo e em indivíduos do sexo feminino, sugerindo um provável efeito do gênero na associação entre hipotireoidismo e depressão (BODE H, et al., 2021).

A complexidade do diagnóstico de HSC é agravada pela sobreposição de sintomas com outras condições médicas, incluindo a depressão. A fadiga, por exemplo, é um sintoma comum tanto no HSC quanto na depressão. Isso torna crucial a necessidade de diagnósticos diferenciais e exames laboratoriais precisos para estabelecer a presença ou ausência de HSC em pacientes com sintomas depressivos (LOH HH, et al., 2019). Além disso, a prevalência de HSC tende a aumentar com a idade, tornando a população idosa particularmente vulnerável. Estudos mostram que adultos com HSC têm um risco quase 2,5 vezes maior de desenvolver depressão, especialmente na população idosa (LOH HH, et al., 2019). Isso levanta questões sobre se o tratamento para HSC poderia ser uma estratégia eficaz para prevenir ou tratar a depressão em idosos.

A questão do gênero também é notável na relação entre HSC e depressão. Estudos indicam que a associação entre essas duas condições é mais forte em mulheres do que em homens (BODE H, et al., 2021). Isso sugere que os hormônios sexuais podem desempenhar um papel na modulação da relação entre HSC e depressão, embora mais pesquisas sejam necessárias para entender esse mecanismo. A metodologia de diagnóstico da depressão também merece atenção. Escalas como a GDS e o BDI são ferramentas úteis, mas têm suas limitações. Por exemplo, a subjetividade inerente a essas escalas pode levar a diagnósticos imprecisos, especialmente quando os sintomas de HSC e depressão se sobrepõem (BODE H, et al., 2021).

A divergência nos resultados dos estudos sobre a relação entre HSC e depressão pode ser atribuída a vários fatores, incluindo variações na metodologia, tamanho da amostra e critérios de diagnóstico. Por exemplo, alguns estudos que não encontraram uma associação significativa entre HSC e depressão podem ter sido limitados por amostras pequenas ou critérios de diagnóstico menos rigorosos (AIRAKSINEN et al., 2021).

Estudos prospectivos de coorte que investigaram a relação entre a disfunção tireoidiana subclínica e os sintomas depressivos apresentaram resultados divergentes, possivelmente devido às variações de idade, gênero, critérios de referência para o hormônio estimulante da tireoide ou intensidade dos sintomas depressivos iniciais. Uma análise dos dados individuais dos participantes (IPD) é importante para esclarecer essa associação. Ao analisar os dados individuais dos participantes (IPD) de abrangentes estudos de coorte, é possível estabelecer o impacto da idade, gênero e histórico de sintomas depressivos anteriores (WILDISEN L, et al., 2020). Por outro lado, Tang R, et al. (2019) apresentam uma perspectiva diferente, com taxas de ocorrência de depressão ligeiramente maiores em indivíduos com hipotireoidismo subclínico (HSC), especialmente em pessoas com mais de 50 anos. Isso sugere que o HSC pode ser considerado um fator de

risco para a depressão. Esse estudo confirma uma associação positiva entre a depressão e o HSC, ressaltando a importância dos médicos estarem atentos aos sintomas de depressão em pacientes com essa condição (TANG R, et al., 2019).

Em relação às possíveis razões pelas quais o hipotireoidismo pode estar associado à depressão, alguns estudos destacam o hipotireoidismo subclínico (HSC), que é uma condição em que os níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH) estão elevados, enquanto os níveis de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) permanecem dentro da faixa normal. Tais pesquisas sugerem inicialmente a possibilidade de uma associação relevante entre essa patologia e a depressão, devido à sobreposição de sintomas como fadiga, baixo humor e mudanças no apetite. Segundo Airaksinen et al. (2021) não existe uma associação significativa consistente entre hipotireoidismo subclínico e depressão. O estudo também examinou a associação entre hipotireoidismo subclínico e sintomas específicos de depressão, porém os pesquisadores não encontraram uma associação significativa entre hipotireoidismo subclínico e nenhum sintoma individual de depressão.

De acordo com Zhao S et al. (2018), não existe uma diferença significativa no resultado composto para os escores de depressão em indivíduos com hipotireoidismo subclínico. A análise de subgrupos baseada na idade (<60 anos vs. ≥60 anos) mostrou que o hipotireoidismo subclínico estava relacionado à depressão em pacientes mais jovens, mas não em pacientes mais velhos.

Em modelos experimentais, foi observado que a diminuição do metabolismo no córtex frontal pode afetar os níveis de hormônios tireoidianos, o que poderia contribuir para sintomas depressivos (GLOMBIK K et al., 2020). A diminuição do metabolismo no córtex frontal na depressão pode resultar na redução nos níveis de T3 e TR $\alpha$ 1, bem como na expressão de DIO2, uma enzima que converte T4 no hormônio ativo T3 (GLOMBIK K et al., 2020). No entanto, é importante ressaltar que ainda não se sabe quais das numerosas alterações observadas no cérebro humano ou em modelos animais de depressão (como mudanças em neurotransmissores, hormônios, citocinas, transdução de sinais intracelulares, fatores de transcrição, processos metabólicos, etc.) são cruciais para o desenvolvimento da depressão. Além disso, testes comportamentais baseados principalmente em alterações na neurotransmissão noradrenérgica e/ou serotoninérgica podem não refletir necessariamente os principais alvos na depressão.

O tratamento da depressão em pacientes com hipotireoidismo apresenta variações na literatura quanto à sua eficácia e população-alvo. A terapia hormonal, especificamente a reposição de hormônios tireoidianos como Levotiroxina (LT4) e Liotironina (LT3), tem sido objeto de estudo em relação ao seu impacto sobre a depressão e a cognição. Os resultados, no entanto, são mistos e levantam questões importantes sobre a eficácia e a aplicabilidade dessas intervenções em diferentes populações.

De acordo com Moon JH, et al. (2020), o tratamento com levotiroxina (LT4) em pacientes depressivos é recomendado, especialmente para adultos mais velhos. Em um estudo, a dose de LT4 foi aumentada para 12,5  $\mu$ g/d durante 3 meses, resultando em uma melhora das pontuações na Escala de Depressão Geriátrica (GDS). Após o aumento da dose, 33,3% dos participantes mostraram-se eufímicos, e as pontuações do GDS permaneceram praticamente constantes nas análises subsequentes. Isso sugere que o aumento de LT4 em indivíduos idosos levou a uma melhora nos sintomas depressivos relacionados à reposição hormonal.

O estudo de Krysiak R, et al. (2018), que investigou o efeito da combinação de LT4 e LT3 em mulheres em pré-menopausa com hipotireoidismo. Os resultados mostraram uma redução nos escores do Inventário de Depressão de Beck (BDI), uma escala amplamente utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas depressivos. No entanto, essa redução não se traduziu em uma melhora significativa na gravidade global dos sintomas depressivos. Isso sugere que, embora a terapia combinada possa ter algum efeito positivo sobre certos aspectos do humor, ela não necessariamente aborda a complexidade multifacetada da depressão. Além disso, o estudo também observou que o uso isolado de LT4 não teve um impacto significativo nos escores do BDI ou na gravidade dos sintomas depressivos. Isso levanta questões sobre a eficácia da monoterapia com LT4 em relação à depressão. Um ponto adicional a ser considerado é a subjetividade inerente às escalas de auto-relato como o BDI. Essas escalas dependem da percepção do paciente sobre seus próprios sintomas, o que pode ser influenciado por uma série de fatores, incluindo o estado emocional

no momento da avaliação. Portanto, é crucial interpretar esses resultados com cautela e considerar outras medidas objetivas ao avaliar a eficácia da terapia hormonal.

Em um contexto mais amplo, a pesquisa de Tost M, et al. (2020) explorou o potencial efeito benéfico dos hormônios tireoidianos, especialmente LT4, na cognição de adultos e idosos com depressão e hipotireoidismo ou hipotireoidismo subclínico. Embora alguns estudos sugiram que a terapia com LT4 possa melhorar a função cognitiva, os resultados são contraditórios. O mesmo estudo mostrou que a terapia combinada de LT4 e LT3 não ofereceu benefícios adicionais em comparação com a monoterapia com LT4. Isso sugere que, embora a terapia hormonal possa ter algum potencial para melhorar a cognição, as evidências ainda são insuficientes para fazer uma recomendação clínica robusta. O que esses estudos coletivamente indicam é que a terapia hormonal, seja em forma de monoterapia com LT4 ou terapia combinada com LT4 e LT3, ainda é uma área de investigação em aberto no contexto da depressão e da cognição. A eficácia dessas intervenções pode variar significativamente dependendo de fatores como idade, gênero, e a presença de outras condições médicas. Além disso, a complexidade dos sintomas depressivos e cognitivos requer uma abordagem terapêutica mais holística, que possa abordar os múltiplos fatores contribuintes. Portanto, mais estudos clínicos são necessários para esclarecer o papel da terapia hormonal no tratamento da depressão e da disfunção cognitiva, e para determinar quais pacientes são mais propensos a se beneficiar dessas intervenções.

O estudo de Constantine MM, et al. (2020), focou em gestantes com hipotireoidismo subclínico. Este estudo utilizou a Escala do Centro de Estudos Epidemiológicos de Depressão (CES-D) para avaliar os sintomas depressivos maternos. A conclusão foi que a administração de Levotiroxina não resultou em melhorias significativas nos escores do CES-D, nem reduziu a incidência de melhores pontuações na escala, quando comparada ao placebo. Esses resultados foram consistentes mesmo no período pós-parto. Isso sugere que a terapia hormonal com LT4 pode não ser eficaz para o tratamento de sintomas depressivos em gestantes com hipotireoidismo subclínico. Este é um achado particularmente importante, considerando que a gravidez é um período de vulnerabilidade para o desenvolvimento de sintomas depressivos e que o hipotireoidismo subclínico é relativamente comum em gestantes.

Por outro lado, o estudo de Wildisen L, et al. (2021) examinou o uso de LT4 em idosos com mais de 65 anos. Este estudo também concluiu que o uso de LT4 não deve ser prescrito para aliviar os sintomas de hipotireoidismo subclínico, especialmente no que diz respeito aos sintomas depressivos. O estudo foi realizado durante um período de 12 meses e utilizou a Escala de Depressão Geriátrica para avaliar os sintomas depressivos. Os resultados mostraram que a terapia com LT4 não afetou significativamente os escores de sintomas depressivos nem a incidência de depressão, em comparação com o placebo. Vale ressaltar que este estudo foi limitado por uma amostra pequena e por escores baixos de depressão entre os participantes. No entanto, mesmo pacientes com pontuações ligeiramente elevadas na escala não se beneficiaram da terapia com LT4.

Estes estudos coletivamente indicam que a eficácia da terapia hormonal com LT4 para o tratamento de sintomas depressivos é questionável, pelo menos em populações específicas como gestantes e idosos. Isso é especialmente relevante porque essas são populações em que o diagnóstico e o tratamento da depressão são particularmente desafiadores. A gravidez é um período em que as mulheres são mais vulneráveis a mudanças hormonais e emocionais, e a idade avançada é frequentemente associada a uma série de comorbidades que podem complicar o diagnóstico e o tratamento da depressão. Além disso, é importante considerar que a depressão é uma condição multifatorial, influenciada por uma variedade de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Portanto, é improvável que uma única intervenção, como a terapia hormonal, seja suficiente para tratar eficazmente esta condição complexa. Isso sugere a necessidade de abordagens terapêuticas mais abrangentes, que levem em consideração a complexidade da depressão e a diversidade das populações afetadas.

Em resumo, enquanto a terapia hormonal com LT4 tem sido explorada como uma possível intervenção para o tratamento de sintomas depressivos, as evidências atuais são insuficientes para apoiar sua eficácia em populações específicas, como gestantes e idosos. Mais estudos são necessários para entender melhor o

papel potencial da terapia hormonal no tratamento da depressão, incluindo estudos com amostras maiores e desenhos de pesquisa mais rigorosos. Isso é crucial para informar as diretrizes clínicas e garantir que os pacientes recebam o tratamento mais eficaz para seus sintomas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre hormônios tireoidianos e funções neurobiológicas, particularmente no contexto da saúde mental e depressão, é um campo de estudo emergente na medicina. Estes hormônios são essenciais para processos como neurotransmissão, regulação genômica em neurônios e manutenção da barreira hematoencefálica. Estudos indicam uma conexão entre o hipotireoidismo e sintomas depressivos, mas as evidências são heterogêneas. Alguns achados sugerem que a administração de levotiroxina (T4) pode melhorar sintomas depressivos em grupos específicos, como mulheres pré-menopausa e idosos, enquanto outros estudos mostram resultados inconclusivos. Essa variabilidade impede a formulação de diretrizes de tratamento claras. A complexidade dessa interação demanda mais pesquisas, com foco em variáveis como sexo, idade e histórico clínico, para melhor entender a relação entre hipotireoidismo e depressão. Isso poderá auxiliar na personalização de tratamentos e na melhoria dos resultados para pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. AIRAKSINEN J, et al. Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Comprehensive Psychiatry*, 2021; 109: 152253.
2. BODE H, et al. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression. *JAMA Psychiatry*, 2021; 78(12): 1375-1383.
3. CONSTANTINE MM, et al. "Effect of thyroxine therapy on depressive symptoms among women with subclinical hypothyroidism." *Obstetrics and gynecology*. 2020; 135(4): 812.
4. COSTACHE A, et al. TSH and T4 Levels in a Cohort of Depressive Patients. *Curr Health Sci J*, 2020; 46(2): 117-122.
5. GLOMBIK K, et al. Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism. *Front Neurosci*, 2020; 14: 586939.
6. GUNES NA. Evaluation of anxiety and depression in patients with thyroid function disorder. *Rev Assoc Med Bras*, 2020; 66(7): 979-985.
7. JURADO-FLORES M, et al. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the Endocrine Society*, 2022; 6(2): 194.
8. KAFLE B, et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction Among Depression Patients in a Tertiary Care Centre. *J Nepal Med Assoc*, 2020; 58(229): 654-658.
9. KRYSIAK R, et al. Sexual function and depressive symptoms in young women with hypothyroidism receiving levothyroxine/liothyronine combination therapy: a pilot study. *Current medical research and opinion*, 2018; 34(9): 1579-1586.
10. LOH HH, et al. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 2019; 19(12).
11. MOHAMMAD MY, et al. Prevalence of depression among hypothyroid patients attending the primary healthcare and endocrine clinics of King Fahad Hospital of the University (KFHU). *J Family Med Prim Care*, 2019; 8(8): 2708-2713.
12. MOON JH, et al. Effect of increased levothyroxine dose on depressive mood in older adults undergoing thyroid hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020; 93(2): 196-203.
13. NUGURU SP, et al. Hypothyroidism and Depression: A Narrative Review. *Cureus*, 2022; 14(8): e28201.
14. STANIC G, et al. Influence of Thyroid Disorders upon the Incidence and the Severity of Psychosomatic Symptoms in Patients. *Iranian Journal of Public Health*, 2022; 51(8): 1798.
15. TANG R, et al. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2019; 10: 340.

16. TOST M, et al. Targeting hormones for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: thyroid hormones and prolactin. *Clinical drug investigation*. 2020; 40(1): 1-14.
17. WILDISEN L, et al. An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. *Scientific Reports*, 2020; 10(1): 19111.
18. WILDISEN L, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2021; 4(2): e2036645.
19. ZHAO S, et al. Gray matter reduction is associated with cognitive dysfunction in depressed patients comorbid with subclinical hypothyroidism. *Front Aging Neurosci*, 2023; 15: 1106792.
20. ZHAO T, et al. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 2018; 8(1): 239.
21. ZHOU Y, et al. Comparison of Thyroid Hormone Levels Between Patients With Major Depressive Disorder and Healthy Individuals in China. *Front Psychiatry*, 2021; 12: 750749.