

**SAINT-CLAIR BAHLS**

**A AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS  
INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA,  
FLUOXETINA E SERTRALINA,  
SOBRE A FUNÇÃO E A AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA**

**CURITIBA**

**2009**

**SAINT-CLAIR BAHLS**

**A AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS  
INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA,  
FLUOXETINA E SERTRALINA,  
SOBRE A FUNÇÃO E A AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA**

TESE APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR  
ORIENTADORA: GISAH AMARAL DE CARVALHO

**CURITIBA  
2009**

# TERMO DE APROVAÇÃO

SAINT-CLAIR BAHLS

A AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS  
INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA,  
FLUOXETINA E SERTRALINA,  
SOBRE A FUNÇÃO E A AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA

TESE APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA INTERNA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ,  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR  
AVALIADA PELA SEGUINTE BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ibiracy de Barros Camargo  
Departamento de Neurociências da USP - Ribeirão Preto

Prof. Dr. Táki Athanássios Cordás  
Departamento de Psiquiatria da USP - São Paulo

Prof. Dr. Hans Graf  
Departamento de Medicina Interna da UFPR

Profa. Dra. Rosana Bento Radominski  
Departamento de Medicina Interna da UFPR

Profa. Dra. Gisah Amaral de Carvalho (Orientadora)  
Departamento de Medicina Interna da UFPR

Curitiba, 18 de setembro de 2009

## DEDICATÓRIA

À minha esposa Flávia,  
meus filhos Ricardo, Roberta, Matheus e Laura,  
e minha tia Norma.

## AGRADECIMENTOS

Aos Membros da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ibiracy de Barros Camargo  
Prof. Dr. Táki Athanássios Cordás  
Profa. Dra. Rosana Bento Radominski  
Prof. Dr. Hans Graf  
Profa. Dra. Gisah Amaral de Carvalho (Orientadora)  
Prof. Dr. Maurício de Carvalho (Suplente)

Aos Membros da Banca Examinadora da Qualificação

Profa. Dra. Alexandrina M. A. da Silva Meleiro  
Profa. Dra. Gisele Minhoto  
Prof. Dr. Mauricio de Carvalho

Ao Prof. Dr. Rogério Andrade Mulinari

Ao Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho

À Dra. Anke Boevig

À Profa. Márcia Olandoski

À sra. Soeli Silva

Aos colegas e professores do Programa de Pós-Graduação ...

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação

Ao Laboratório Merck SA Indústrias Químicas

Ao Laboratório Eli Lilly do Brasil Ltda

Ao Laboratório Pfizer Brasil

Aos pacientes que permitiram a existência desta pesquisa

Às alunas colaboradoras do Curso de Psicologia da UTP:

Marlene Aparecida Santos Cazura

Vera Lucia Kreitchmann

Carolina Chiarelli

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	xi
<b>LISTA DE APÊNDICES</b> .....	xii
<b>LISTA DE ANEXOS</b> .....	xv
<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS</b> .....	xvi
<b>RESUMO</b> .....	xviii
<b>ABSTRACT</b> .....	xx
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	6
2.1 A RELAÇÃO ENTRE A FUNÇÃO TIROIDIANA E A DEPRESSÃO MAIOR .....	6
2.1.1 Aspectos Gerais .....	6
2.1.2 A Depressão Maior e o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide.....	8
2.1.2.1 A Tiroxina .....	8
2.1.2.2.A Triiodotironina .....	11
2.1.2.3 A 3.3'.5'-Triiodotironina.....	13
2.1.2.4 A Tireotropina .....	14
2.1.3 A Resposta da Tireotropina ao Hormônio Liberador de Tireotropina .....	17
2.1.4 O Hipotireoidismo Subclínico .....	20
2.1.5 O Hormônio Liberador de Tireotropina .....	21
2.1.6 Os Anticorpos Antitireoidianos .....	22
2.1.7 A Barreira Hemato-Encefálica e Transporte dos Hormônios Tireoidianos .....	23
2.1.8 A Relação entre as Alterações no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide e as Monoaminas Cerebrais .....	24
2.1.8.1 A Serotonina.....	24
2.1.8.2 As Catecolaminas.....	28
2.1.9 Considerações Gerais sobre a Relação entre a Função Tireoidiana e a e a Depressão Maior.....	30
2.2 O EFEITO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE A FUNÇÃO TIROIDIANA.....	32
2.2.1 Aspectos Iniciais.....	32
2.2.2 A Fluvoxamina.....	34

2.2.3 A Fluoxetina .....	34
2.2.4 A Sertralina.....	35
2.2.5 A Paroxetina.....	36
2.2.6 Considerações Gerais sobre o Efeito dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina sobre a Função Tireoidiana .....	36
<b>3 OBJETIVOS E HIPÓTESES .....</b>	<b>44</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	44
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	44
3.3 HIPÓTESE PRINCIPAL .....	44
3.4 HIPÓTESES SECUNDÁRIAS .....	44
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
4.1 CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE PESQUISA.....	45
4.2 PARTICIPANTES .....	45
4.2.1 Critérios de Inclusão.....	46
4.2.1 Critérios de Exclusão.....	47
4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	47
4.4 PROCEDIMENTO .....	48
4.4.1 Locais de Pesquisa e Pesquisadores.....	49
4.4.2 Medicamentos Empregados.....	49
4.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA.....	50
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	50
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES NA LINHA DE BASE.....	52
5.2 DOSAGEM DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS .....	52
5.2.1 Tireotropina .....	52
5.2.1.1 Análise da Variação do TSH em Cada Grupo.....	53
5.2.1.2 Análise Comparativa de TSH entre os Grupos.....	54
5.2.2 Tiroxina.....	56
5.2.2.1 Análise da Variação de Tiroxina em Cada Grupo .....	56
5.2.2.2 Análise Comparativa de Tiroxina entre os Grupos .....	57
5.2.3 Tiroxina Livre.....	59
5.2.3.1 Análise da Variação de Tiroxina Livre em Cada Grupo.....	59
5.2.3.2 Análise Comparativa de Tiroxina Livre entre os Grupos .....	60

5.2.4 Triiodotironina.....	62
5.2.4.1 Análise da Variação de Triiodotironina em Cada Grupo.....	62
5.2.4.2 Análise Comparativa de Triiodotironina entre os Grupos .....	63
5.3 DOSAGEM DO ANTICORPO ANTITIREOPEROXIDASE .....	65
5.3.1 Análise da Variação do Anticorpo Antitireoperoxidase em Cada Grupo .....	65
5.3.2 Análise Comparativa do Anticorpo Antitireoperoxidase entre os Grupos .....	67
5.4 ESCALA HAM-D DE INTENSIDADE DE SINTOMAS DEPRESSIVOS .....	68
5.4.1 Análise da Variação da Escala HAM-D em Cada Grupo.....	68
5.4.2 Análise da Variação da Escala HAM-D <i>Versus</i> a Variação dos Hormônios Tireoianos .....	68
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	71
6.1 INTRODUÇÃO .....	71
6.2 TIREOTROPINA .....	71
6.3 TIROXINA .....	75
6.4 TIROXINA LIVRE .....	78
6.5 TRIIODOTIRONINA .....	79
6.6 ANTICORPO ANTITIREOPEROXIDASE.....	82
6.7 REDUÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS .....	84
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	88
<b>GLOSSÁRIO</b> .....	93
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	95
<b>APÊNDICES</b> .....	109
<b>ANEXOS</b> .....	154



## LISTA DE TABELAS

1. EFEITO DOS ANTIDEPRESSIVOS ISRS SOBRE OS HT .....	38
2. DESENHO DO ESTUDO .....	48
3. AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	49
4. DOSAGENS TSH EM CADA GRUPO .....	53
5. VALORES DE P NA COMPARAÇÃO A CADA DOIS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DO TSH, NO GRUPO A .....	53
6. VARIAÇÕES PERCENTUAIS DO TSH PARA CADA DOIS MOMENTOS EM TODOS OS GRUPOS.....	55
7. VALORES DE P PARA AS COMPARAÇÕES ENTRE CADA DOIS GRUPOS E ENTRE CADA DOIS MOMENTOS, NA AVALIAÇÃO DE TSH .....	55
8. DOSAGENS T <sub>4</sub> EM CADA GRUPO .....	56
9. VALORES DE P NA COMPARAÇÃO A CADA DOIS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DO T <sub>4</sub> , NO GRUPO D.....	56
10. VARIAÇÕES PERCENTUAIS DE T <sub>4</sub> PARA CADA DOIS MOMENTOS EM TODOS OS GRUPOS .....	58
11. VALORES DE P PARA AS COMPARAÇÕES ENTRE CADA DOIS GRUPOS E ENTRE CADA DOIS MOMENTOS, NA AVALIAÇÃO DE T <sub>4</sub> .....	58
12. DOSAGENS T <sub>4L</sub> EM CADA GRUPO .....	59
13. VALORES DE P NA COMPARAÇÃO A CADA DOIS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DO T <sub>4L</sub> , NO GRUPO A .....	59
14. VARIAÇÕES PERCENTUAIS DO T <sub>4L</sub> PARA CADA DOIS MOMENTOS EM TODOS OS GRUPOS.....	61
15. VALORES DE P PARA AS COMPARAÇÕES ENTRE CADA DOIS GRUPOS E ENTRE CADA DOIS MOMENTOS, NA AVALIAÇÃO DE T <sub>4L</sub> .....	61
16. DOSAGENS T <sub>3</sub> EM CADA GRUPO .....	62
17. VALORES DE P NA COMPARAÇÃO A CADA DOIS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DO T <sub>3</sub> , NO GRUPO D .....	62
18. VARIAÇÕES PERCENTUAIS DO T <sub>3</sub> PARA CADA DOIS MOMENTOS EM TODOS OS GRUPOS .....	64
19. VALORES DE P PARA AS COMPARAÇÕES ENTRE CADA DOIS GRUPOS E ENTRE CADA DOIS MOMENTOS, NA AVALIAÇÃO DE T <sub>3</sub> .....	64

20. NÍVEIS PLASMÁTICOS DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS AVALIADOS EM TODOS OS GRUPOS.....	65
21. DOSAGENS ATPO EM CADA GRUPO .....	66
22. VARIAÇÕES PERCENTUAIS DO ATPO ENTRE A LINHA DE BASE E 90 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS .....	67
23. VALORES DE P PARA AS COMPARAÇÕES ENTRE CADA DOIS GRUPOS E ENTRE A LINHA DE BASE E 90 DIAS, NA AVALIAÇÃO DE ATPO.....	67
24. ESCORES HAM-D E SUA VARIAÇÃO % EM CADA GRUPO COM DM.....	68
25. CORRELAÇÃO HAM-D E OS HT EM CADA GRUPO COM DM .....	69

## LISTA DE GRÁFICOS

1. VARIAÇÃO DO TSH NOS CINCO GRUPOS.....	54
2. VARIAÇÃO DO T <sub>4</sub> NOS CINCO GRUPOS .....	57
3. VARIAÇÃO DO T <sub>4</sub> L NOS CINCO GRUPOS .....	60
4. VARIAÇÃO DO T <sub>3</sub> NOS CINCO GRUPOS .....	63
5. VARIAÇÃO DO ATPO NOS CINCO GRUPOS .....	66
6. VARIAÇÃO PERCENTUAL ENTRE ESCORES HAM-D E OS VALORES DE T <sub>3</sub> , NO GRUPO B.....	69
7. VARIAÇÃO PERCENTUAL ENTRE ESCORES HAM-D E OS VALORES DE T <sub>3</sub> , NO GRUPO E.....	70

## LISTA DE APÊNDICES

1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	121
1.1 GRUPO A .....	121
1.2 GRUPOS B E C .....	122
1.3 GRUPOS D E E .....	124
2 PRONTUÁRIO INDIVIDUAL DE PESQUISA .....	126
3 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE TSH EM CADA GRUPO.....	130
3.1 VARIAÇÃO DO TSH NO GRUPO A .....	130
3.2 VARIAÇÃO DO TSH NO GRUPO B .....	130
3.3 VARIAÇÃO DO TSH NO GRUPO C .....	131
3.4 VARIAÇÃO DO TSH NO GRUPO D .....	131
3.5. VARIAÇÃO DO TSH NO GRUPO E .....	132
4 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE TSH, PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS.....	133
4.1 ANÁLISE COMPARATIVA DO TSH, ENTRE A LINHA DE BASE E 15 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS .....	133
4.2 ANÁLISE COMPARATIVA DO TSH, ENTRE A LINHA DE BASE E 30 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS .....	134
4.3 ANÁLISE COMPARATIVA DO TSH, ENTRE A LINHA DE BASE E 90 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS .....	134
5 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE T <sub>4</sub> EM CADA GRUPO .....	135
5.1 VARIAÇÃO DO T <sub>4</sub> NO GRUPO A .....	135
5.2 VARIAÇÃO DO T <sub>4</sub> NO GRUPO B .....	135
5.3 VARIAÇÃO DO T <sub>4</sub> NO GRUPO C.....	136
5.4 VARIAÇÃO DO T <sub>4</sub> NO GRUPO D.....	136
5.5. VARIAÇÃO DO T <sub>4</sub> NO GRUPO E.....	137
6 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE T <sub>4</sub> , PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS.....	138

6.1 ANÁLISE COMPARATIVA DO $T_4$ , ENTRE A LINHA DE BASE E 15 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	138
6.2 ANÁLISE COMPARATIVA DO $T_4$ , ENTRE A LINHA DE BASE E 30 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	139
6.3 ANÁLISE COMPARATIVA DO $T_4$ , ENTRE A LINHA DE BASE E 90 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	139
7 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE $T_4L$ EM CADA GRUPO .....	140
7.1 VARIAÇÃO DO $T_4L$ NO GRUPO A.....	140
7.2 VARIAÇÃO DO $T_4L$ NO GRUPO B .....	140
7.3 VARIAÇÃO DO $T_4L$ NO GRUPO C.....	141
7.4 VARIAÇÃO DO $T_4L$ NO GRUPO D.....	141
7.5. VARIAÇÃO DO $T_4L$ NO GRUPO E .....	142
8 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE $T_4L$ , PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS.....	143
8.1 ANÁLISE COMPARATIVA DO $T_4L$ , ENTRE A LINHA DE BASE E 15 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	143
8.2 ANÁLISE COMPARATIVA DO $T_4L$ , ENTRE A LINHA DE BASE E 30 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	144
8.3 ANÁLISE COMPARATIVA DO $T_4L$ , ENTRE A LINHA DE BASE E 90 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	144
9 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE $T_3$ EM CADA GRUPO.....	145
9.1 VARIAÇÃO DO $T_3$ NO GRUPO A.....	145
9.2 VARIAÇÃO DO $T_3$ NO GRUPO B .....	145
9.3 VARIAÇÃO DO $T_3$ NO GRUPO C.....	146
9.4 VARIAÇÃO DO $T_3$ NO GRUPO D.....	146
9.5. VARIAÇÃO DO $T_3$ NO GRUPO E.....	147
10 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE $T_3$ , PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS .....	148
10.1 ANÁLISE COMPARATIVA DO $T_3$ , ENTRE A LINHA DE BASE E 15 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	148

10.2 ANÁLISE COMPARATIVA DO T <sub>3</sub> , ENTRE A LINHA DE BASE E 30 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS .....	149
10.3 ANÁLISE COMPARATIVA DO T <sub>3</sub> , ENTRE A LINHA DE BASE E 90 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS .....	149
11 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE ATPO EM CADA GRUPO .....	150
11.1 VARIAÇÃO DO ATPO NO GRUPO A.....	150
11.2 VARIAÇÃO DO ATPO NO GRUPO B.....	150
11.3 VARIAÇÃO DO ATPO NO GRUPO C.....	151
11.4 VARIAÇÃO DO ATPO NO GRUPO D.....	151
11.5 VARIAÇÃO DO ATPO NO GRUPO E.....	152
12 GRÁFICO DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE ATPO, PARA O MOMENTO 90 DIAS EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS .....	153
12.1 ANÁLISE COMPARATIVA DO ATPO, ENTRE A LINHA DE BASE E 90 DIAS, EM TODOS OS GRUPOS.....	153

## LISTA DE ANEXOS

1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEPRESSÃO MAIOR DO DSM-IV-TR... 154	154
2. ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO (HAM-D 21)..... 156	156
3. ARTIGO THYROID ..... 160	160

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADT	- Antidepressivos Tricíclicos
ATPO	- Anticorpo Antitireoperoxidase
D-II	- Enzima Deiodinase Tipo II
D-III	- Enzima Deiodinase Tipo III
DM	- Depressão Maior
DSM-IV-TR	- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª Edição, Texto Revisado
HAMD-21	- Escala de Hamilton para Sintomas Depressivos, 21 Itens
HHA	- Eixo Hipotálamo-Hipófise- Adrenal
HHT	- Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide
HT	- Hormônios da Tireóide
ISRS	- Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina
ITM	- Insuficiência Tireoidiana Mínima
LB	- Linha de Base
LCR	- Líquido Céfalo Raquidiano
NA	- Noradrenalina
rT <sub>3</sub>	- Triiodotironina Reversa
SNC	- Sistema Nervoso Central
T <sub>3</sub>	- Triiodotironina
T <sub>4</sub>	- Tiroxina
T <sub>4</sub> L	- Tiroxina Livre
TGB	- Globulina de ligação da tiroxina
TGO	- Transaminase Oxalacética
TGP	- Transaminase Pirúvica
TRH	- Hormônio Liberador de Tireotropina
TSH	- Tireotropina
TTR	- Transtiretina
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UTP	- Universidade Tuiuti do Paraná
5-HT	- Serotonina
5-HIAA	- Ácido 5-Hidróxi-Indolacético



- BHCG - Gonadotrofina coriônica humana  
 $\Delta$ TSH - Delta Tireotropina

## RESUMO

Este estudo objetivou estudar os efeitos do tratamento com fluoxetina e com sertralina na função e na imunidade tireoidiana em pacientes com depressão maior e hipotireoidismo primário e em pacientes com depressão maior e função tireoidiana normal. Os estudos anteriores que examinaram os efeitos dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) na função tireoidiana encontraram resultados contraditórios. Este foi um estudo prospectivo, controlado e exploratório que envolveu 67 participantes: 28 pacientes com depressão maior e hipotireoidismo primário em terapia com levotiroxina randomizados para o tratamento com fluoxetina (n=13) ou sertralina (n=15); 29 pacientes com depressão maior e função tireoidiana normal em tratamento com fluoxetina (n=15) ou com sertralina (n=14) e 10 pacientes do grupo controle com hipotireoidismo em terapia com levotiroxina sem depressão. As medidas principais de avaliação incluíram: tireotropina, tiroxina, tiroxina livre, triiodotironina, anticorpo antitireoperoxidase e a escala de avaliação HAM-D. Os pacientes com função tireoidiana normal que foram tratados com fluoxetina demonstraram uma redução significativa do  $T_3$  após 15 e 30 dias do tratamento ( $p=0.034$  e  $p=0.011$ ), e uma redução significativa de  $T_4$  durante todo o período da intervenção ( $p=0.044$  após 15 dias;  $p=0.015$  após 30 dias; e  $p=0.029$  após 90 dias). Entretanto, todos os parâmetros dos hormônios tireoidianos permaneceram dentro da faixa normal de variação. Nenhuma mudança foi observada entre os pacientes com hipotireoidismo em terapia de reposição com levotiroxina, e que foram tratados com um ou outro ISRS. O grau de melhoria nos sintomas depressivos (escala de avaliação de HAM-D) após 90 dias do tratamento com ISRS foi correlacionado com a redução dos níveis de  $T_3$  entre pacientes com a função tireoidiana normal randomizados para a sertralina e entre pacientes com hipotireoidismo primário corrigido randomizados para fluoxetina. Os níveis de  $T_3$  permaneceram dentro da faixa de normalidade durante o período do estudo. Nenhum dos ISRS pesquisados, fluoxetina e sertralina, foram associados com mudanças significativas na autoimunidade ou na função tireoidiana, em pacientes deprimidos sem e com hipotireoidismo primário corrigido. Entretanto, os resultados sugerem que os pacientes sem hipotireoidismo que foram tratados com fluoxetina

são mais suscetíveis às mudanças menores dentro do sistema serotoninérgico do que pacientes com hipotireoidismo corrigido recebendo os mesmos ISRS. Até este momento, segundo a literatura, este é o primeiro estudo que demonstra segurança na administração de ISRS em pacientes com hipotireoidismo primário.

## ABSTRACT

This study aimed to establish the effects of fluoxetine and sertraline treatments on thyroid function and thyroid autoimmunity in patients with major depression and primary hypothyroidism and in patients with major depression and normal thyroid function. Several previous studies with ambiguous results have examined the effects of SSRI on thyroid function. This was a prospective, controlled, intervention study, involving 67 subjects: 28 patients with major depression and hypothyroidism on adequate levothyroxine therapy randomized for treatment with fluoxetine (n=13) or sertraline (n=15); 29 patients with major depression and normal thyroid function treated with fluoxetine (n=15) or sertraline (n=14) and 10 control patients with hypothyroidism on adequate levothyroxine therapy without depression. Main outcome measures included: thyrotropin stimulating hormone, thyroxine, free thyroxine, triiodothyronine, antithyroid peroxidase antibodies and HAM-D rating scale. Patients with normal thyroid function who were treated with fluoxetine demonstrated a significant reduction of T<sub>3</sub> after 15 and 30 days of treatment (p=0.034 and p=0.011), and a significant reduction of T<sub>3</sub> throughout the intervention period (p=0.044 after 15 days; p=0.015 after 30 days; and p=0.029 after 90 days). However, all thyroid parameters remained within the euthyroid range. No changes were observed among hypothyroid patients on levothyroxine replacement therapy, and who were treated with either SSRI. The degree of improvement in depression symptoms (HAM-D rating scale) after 90 days of SSRI treatment was correlated with T<sub>3</sub> levels reduction among patients with normal thyroid function randomized for sertraline and among patients with hypothyroidism randomized for fluoxetine. T<sub>3</sub> levels remained within the euthyroid range during the study period. Neither fluoxetine nor sertraline was associated with significant changes in thyroid function or thyroid autoimmunity in either primary hypothyroid or normal thyroid function patients. However, results suggest that patients without hypothyroidism who were treated with fluoxetine are more susceptible to minor changes within the serotonergic system than patients with hypothyroidism on the same SSRI therapy. Up to now, concerning the literature, this is the first study to demonstrate the safety of administering SSRI in primary hypothyroid patients.

## 1 INTRODUÇÃO

O emprego dos medicamentos antidepressivos apresentou um aumento considerável nas últimas décadas em todo o mundo. Tem sido cada vez mais comum sua utilização em uma parcela considerável da população geral, e observa-se uma substituição progressiva do uso dos tradicionais antidepressivos tricíclicos (ADT) pelos mais recentes, inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) (ANDREASEN; BLACK, 2001; SOUDRY, 2008). Isto aconteceu até mesmo na faixa etária que engloba crianças e adolescentes (BAHLS, 2003; KENNEDY et al., 2004). Somente na União Européia, entre os anos 1990 a 2000, as prescrições de antidepressivos cresceram em aproximadamente 50%, sendo que a classe dos ISRS aumentou dez vezes neste período (ROSE, 2007).

Este largo uso, deste tipo de medicamentos, se deve ao fato de que os transtornos depressivos, atualmente, constituem um grupo de patologias com alta e crescente prevalência na população geral e costumam causar grande sofrimento e prejuízo para seus portadores e suas famílias. Apresentam elevado índice de morbidade e mortalidade, se constituindo na principal causa de suicídios. A doença depressiva tem a característica de ser recorrente e os dados epidemiológicos recentes sugerem que seu início está ocorrendo cada vez mais precocemente, representando um dos maiores problemas de saúde pública existentes. Conforme a Organização Mundial da Saúde haverá nas próximas duas décadas uma mudança dramática nas necessidades de saúde da população mundial devido, parcialmente, ao fato de que doenças como depressão e cardiopatias estão, com rapidez, substituindo os tradicionais problemas das doenças infecciosas e de má nutrição (WHO, 2001; 2008).

No Reino Unido durante a campanha de saúde pública de combate a depressão (RIX et al., 1999) avaliou-se que 2,3 milhões de pessoas estão sofrendo de depressão maior (DM) e nos Estados Unidos da América a prevalência-ano da DM alcança 17,6 milhões de pessoas (ANDREASEN; BLACK, 2001). Nestes países, a cada ano, 10 a 15% das pessoas com depressão grave cometem suicídio, e provavelmente esta estimativa, dos índices de suicídio, encontra-se subestimada (KELLY, 1998; ANDREASEN; BLACK, 2001; CARROLL-GHOSH; VICTOR; BOURGEOIS, 2006).

Quanto às doenças da tireóide, especialmente em relação ao hipotireoidismo, sabemos que é mais encontrado em mulheres na idade entre 40 a 60 anos, apresenta incidência aproximada de 5 a 7% em mulheres e de 4% em homens, e os sintomas psiquiátricos podem ser a queixa inicial ou a mais proeminente em alguns casos clínicos (HALL, 1983; DEVDHAR; OUSMAN; BURMAN, 2007). Na revisão de BOSWELL, ANFINSON e NEMEROFF (1997) a prevalência de sintomas depressivos no hipotireoidismo foi de 50% e no hipertireoidismo foi de 28%, com alguns casos preenchendo critérios para diagnóstico comórbido com depressão maior. Por sua vez, a DM está algumas vezes associada com doenças tireoidianas primárias. Algumas pesquisas têm encontrado que a depressão clínica ocorre em até 40% dos pacientes com hipotireoidismo, em algum momento de suas vidas (WHYBROW; PRANGE JR; TREADWAY, 1969; JAIN, 1972; LOOSEN, 1986; CLEARE; MCGREGOR; O'KEANE, 1995; GULSEREN et al., 2006; FILIPCIC et al., 2007; HENNESSEY; SCHERGER, 2007). Entre os pacientes com depressão maior, algumas investigações observaram taxas de hipotireoidismo ocorrendo em aproximadamente 7 a 20% dos casos (GOLD; POTTASH; EXTEIN, 1981; HOWLAND, 1993; MUNOZ-CRUZADO POCE et al., 2000; GUPTA; SAHA; MUKHOPADHYAY, 2008).

Nos pacientes com transtornos de humor, a tireoidite autoimune é encontrada em pelo menos 15% dos deprimidos e está associada com uma resposta exagerada a estimulação pelo hormônio liberador de tireotropina (TRH). Entre 9 a 20% dos pacientes com depressão maior têm anticorpos antitireóide. Nos casos de pacientes bipolares cicladores rápidos a prevalência da tireoidite autoimune alcança 50% (JACKSON; ASAMOAH, 1999; FOUNTOULAKIS et al., 2006).

Estudo prospectivo que avaliou a presença de sintomas psiquiátricos em pacientes portadores de diversas patologias tireoidianas encontrou a seguinte relação quanto a associação com os transtornos afetivos: pacientes portadores de hipertireoidismo, hipertireoidismo subclínico e hipotireoidismo subclínico não apresentaram diferença significativa em relação aos escores de sintomas de humor, enquanto pacientes com hipotireoidismo apresentaram escores significativamente altos. Os autores concluíram que a presença de hipotireoidismo apresenta um fator

de risco importante para a deterioração de humor, com um risco sete vezes maior em relação ao grupo controle (LARISCH et al., 2004).

Desta maneira, observa-se que a associação entre hipotireoidismo e depressão é comum na prática clínica levando uma grande parcela da população a receber, ao mesmo tempo, terapia de reposição hormonal e medicação antidepressiva (CONSTANT et al., 2006; BAHLS; CARVALHO; BOEVING, 2007; HENNESSEY; SCHERGER, 2007).

A importância do funcionamento tireoidiano na regulação do humor e nas doenças afetivas já está bem estabelecida na literatura (LOOSEN, 1986; BAUMGARTNER et al., 1988; JOFFE; LEVITT, 1993; KIRKEGAARD; FABER, 1998; THOMSEN et al., 2005; FOUNTOULAKIS et al., 2006; DAVIS; TERMONT, 2007; HENNESSEY; SCHERGER, 2007). Vários estudos (BAUMGARTNER et al., 1988; JOFFE; LEVITT, 1993; CLEARE; MCGREGOR; O'KEANE, 1995; FAVA et al., 1995; KIRKEGAARD; FABER, 1998; MUNOZ-CRUZADO POCE et al., 2000; THOMSEN et al., 2005) sugerem uma forte associação entre a depressão maior e alterações no sistema central serotoninérgico e na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT). Entretanto, as características desta associação não estão suficientemente esclarecidas pela ciência e muito ainda existe para se conhecer sobre os aspectos da relação entre a função tireoidiana e a depressão maior (BAHLS; CARVALHO, 2004; FOUNTOULAKIS et al., 2006; STIPCEVIC et al., 2008).

Alguns estudos com pacientes deprimidos encontraram redução significativa de tiroxina ( $T_4$ ) após a recuperação clínica da depressão. Todavia, esta diminuição foi de pequena intensidade e os níveis pré e pós tratamento estavam ambos dentro da faixa normal de referência do hormônio (BAUMGARTNER et al., 1988; JOFFE; SINGER, 1990; RAO et al., 1996; GENDALL et al., 2003; EKER et al., 2008). Acredita-se que ocorre um aumento relativo de  $T_4$  total e/ou livre em até 25% dos pacientes com doença afetiva e quando do tratamento bem sucedido acontece a queda desses níveis (BAUMGARTNER et al., 1988; JACKSON; ASAMOAH, 1999). Em relação a triiodotironina ( $T_3$ ) alguns autores sugerem que não ocorrem alterações em pacientes com depressão maior (JOFFE et al., 1984; MORENO, 1996; KÖNIG et al., 2000).

JOFFE, em 1998, propôs que a depressão é um estado de relativo excesso de  $T_4$ . E, apesar, dos estudos sobre os hormônios tireoidianos (HT) sugerirem

alguma alteração no metabolismo hormonal tireoidiano na depressão, particularmente o  $T_4$ , seu significado fisiopatológico permanece desconhecido (MORENO, 1996; FORMAN-HOFFMAN; PHILIBERT, 2006).

Os estudos sobre os efeitos de antidepressivos na função tireoidiana que investigaram os tradicionais ADT obtiveram resultados controversos. MORENO, em 1996, afirmou que uma variedade de medidas de função tireoidiana mostra diminuição com o uso crônico de antidepressivos, enquanto JACKSON e ASAMOAH, em 1999, citaram que os ADT não alteram os hormônios tireoidianos. Alguns estudos com ADT encontraram redução plasmática de  $T_4$  e de tiroxina livre ( $T_4L$ ) e não ocorreram alterações nos níveis de tireotropina (TSH), embora, seja importante destacar que estas alterações permaneceram dentro da faixa normal de variação hormonal. (LANGER et al., 1980; BRADY; ANTON, 1989; JOFFE; SINGER, 1990). Enquanto, em outros estudos não foram obtidas alterações nos níveis hormonais tireoidianos na administração de ADT (LINNOILA et al., 1981; NORDGREN; VON SCHEELE, 1981; SHELTON et al., 1993).

Segundo JOFFE (1998) o tratamento antidepressivo está associado com uma diminuição significativa dos níveis plasmáticos de  $T_4$  e os decréscimos maiores ocorrem nos respondedores. FOUNTOULAKIS et al. (2006) destacaram que o curso da depressão e o resultado do tratamento antidepressivo podem estar associados à condição da função tireoidiana.

Após o desenvolvimento da classe dos antidepressivos ISRS, que iniciou com o lançamento da fluoxetina no final dos anos 80, alguns autores passaram a estudar os efeitos destes medicamentos sobre a função tireoidiana. Uma pesquisa com fluoxetina (SHELTON et al., 1993) e outra com sertralina (SAGUD et al., 2002), de modo geral, não encontraram diferenças significativas em nenhum dos índices tireoidianos entre a linha de base e nas avaliações com o tratamento antidepressivo. Outro estudo que avaliou sertralina e fluoxetina (GITLIN et al., 2004) identificou redução significativa de  $T_3$  e de  $T_4$  com ambos os medicamentos. EKER et al., em 2008, empregando sertralina, encontraram redução significativa de  $T_4$  e aumento significativo de TSH. Ainda, outra pesquisa com fluoxetina (GENDALL et al., 2003) encontrou redução significativa de  $T_4$  e de  $T_4L$  somente nos pacientes respondedores.



MCCOWEN, GARBER e SPARK (1997) relataram uma série de nove casos de pacientes com hipotireoidismo recebendo dose estável de reposição hormonal, em que, a adição de sertralina reduziu o nível plasmático de  $T_4L$  e aumentou o do TSH, necessitando de um aumento na dose do hormônio tireoidiano. Em quatro pacientes foi necessário novo aumento do hormônio tireoidiano dois meses após o primeiro aumento. Foi sugerida pelos autores a possibilidade do antidepressivo diminuir a eficácia do hormônio tireoidiano. Também, existe um relato de paciente adolescente em que a sertralina diminuiu significativamente a concentração sérica total de  $T_4$  com concentrações normais de TSH e de  $T_4L$  (HAREL; BIRO; TEDFORD, 1995).

Portanto, a ciência pouco conhece sobre a relação entre a doença depressiva e a função tireoidiana, e também não dispõe de informações consistentes sobre a dimensão do efeito de antidepressivos sobre a função e a autoimunidade tireoidiana. Nem a frequência com que os pacientes tratados com antidepressivos na vigência de terapias com HT exógenos apresentarão alterações nos mesmos e necessitarão de complementações de dose. Até o momento, os dados da ciência relativos aos efeitos dos tratamentos antidepressivos realizados com ISRS em pacientes com depressão maior e concomitante hipotireoidismo primário são bastante limitados e baseados somente em relatos de casos (HAREL; BIRO; TEDFORD, 1995; MCCOWEN; GARBER; SPARK, 1997).

Esta pesquisa objetiva investigar o efeito de dois medicamentos antidepressivos da classe dos ISRS, fluoxetina e sertralina, sobre a função e a autoimunidade tireoidiana, tanto em pacientes deprimidos eutiroideos como em deprimidos com hipotireoidismo primário que estão recebendo reposição hormonal.

Os tópicos apresentados neste trabalho serão: uma revisão de literatura sobre a relação da depressão maior com a função tireoidiana e também sobre os estudos prévios que avaliaram o efeito dos ISRS sobre a função tireoidiana; a definição dos objetivos e das hipóteses de pesquisa; a descrição do material e métodos empregados neste estudo; a descrição dos resultados obtidos; a discussão dos achados do estudo, suas conclusões e as referências bibliográficas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A RELAÇÃO ENTRE A FUNÇÃO TIROIDIANA E A DEPRESSÃO MAIOR

#### 2.1.1 Aspectos Gerais

A relação e o interesse entre o cérebro e o funcionamento da tireóide remontam desde há muito tempo, segundo ESPOSITO, PRANGE. JR. e GOLDEN (1997) 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. Esta relação foi, em seguida, referendada pelo Comitê da Sociedade Clínica de Londres, em 1888, quando apresentou o relatório de que 36% dos pacientes com mixedema também tinham sintomas de insanidade. Em 1949, ASCHER descreveu a associação entre hipotireoidismo e insanidade em 14 casos clínicos denominando-os de “loucura mixedematosa”, e pioneiramente alertou que o quadro melancólico, na vigência de hipotireoidismo, pode reverter com a utilização corretiva dos hormônios tireoidianos. Esta observação encorajou os clínicos a experimentarem a eficácia desses hormônios no tratamento da depressão (JACKSON; ASAMOA, 1999; FOUNTOULAKIS et al., 2006; HENNESSEY; SCHERGER, 2007).

Posteriormente, foi demonstrado que os HT são essenciais para o desenvolvimento e o funcionamento normal do cérebro, sendo absolutamente necessários, especialmente a tiroxina, para a maturação do cérebro fetal. HADDOW et al., em 1999, demonstraram que a deficiência materna de HT durante a gestação leva a um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças. Atualmente, se reconhece que os HT regulam a citoarquitetura neuronal, o crescimento neuronal normal e a sinaptogênese, e seus receptores encontram-se amplamente distribuídos no sistema nervoso central (SNC) (ESPOSITO; PRANGE JR; GOLDEN, 1997; HENLEY; KOEHNLE, 1997; FOUNTOULAKIS et al., 2006; JOFFE, 2006; HENNESSEY; SCHERGER, 2007).

Sabe-se que a duração da depressão está associada com diminuição de volume do hipocampo e o tratamento antidepressivo bem sucedido promove

neurogênese, especialmente no giro dentado, do hipocampo em adultos. Estudo espanhol (MONTEGO-PEDRAZUELA et al., 2006) investigou, *in vivo*, o efeito dos HT sobre a neurogênese do hipocampo em cérebro de ratos adultos. Um curto período de hipotireoidismo prejudicou a neurogênese normal no giro dentado com 30% de redução no número das células proliferativas. Os ratos com hipotireoidismo induzido também apresentaram comportamento compatível com depressão no teste de nado forçado. O tratamento do hipotireoidismo com HT não somente normalizou o comportamento depressivo anormal como restaurou o número de células proliferativas no hipocampo. Os autores concluíram que o hipotireoidismo induz uma alteração depressiva reversível, relacionada com o prejuízo na neurogênese hipocampal. GILBERT et al. (2007) realizaram pesquisa que avaliou a função gabaérgica no cérebro de ratos recém-nascidos e com privação de HT. Os autores demonstraram que graus moderados de insuficiência hormonal tireoidiana durante o período pós natal imediato alterou permanentemente a expressão interneuronal da parvalbumina (proteína de ligação com o íon cálcio), comprometendo assim a função inibitória do hipocampo.

O efeito das citocinas sobre a função tireoidiana, na doença depressiva e sobre a resposta antidepressiva também tem sido objeto de estudo. Hoje, se sabe que fatores biológicos envolvidos na etiologia da doença depressiva, como o excesso de esteróides adrenais e as alterações na secreção de citocinas podem influenciar na redução da neurogênese hipocampal (KENIS; MAES, 2002; JOFFE, 2006; MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007; STIPCEVIC et al., 2008). Desta maneira, observamos que a literatura aponta a íntima relação entre o sistema endócrino tireoidiano, as citocinas e os transtornos mentais. Existem evidências de que o TSH modula eventos no sistema imunológico e as citocinas, por sua vez, interferem no sistema neuroendócrino (O'CONNOR et al, 2008). Assim, discretas alterações na função tireoidiana podem representar a expressão de uma resposta imunoneuroendócrina própria de algumas patologias não tireoidianas. Muito provavelmente, este seria o caso encontrado em alguns quadros depressivos.

Em pacientes com doenças endócrinas têm sido comumente encontrada importante prevalência de transtornos do humor em geral e em particular de depressão maior, fato que deu origem à ciência da psiconeuroendocrinologia (ESPOSITO; PRANGE JR; GOLDEN, 1997). Em populações psiquiátricas

(TARGUM et al., 1984; MUNOZ-CRUZADO POCE et al., 2000; GUPTA; SAHA; MUKHOPADHYAY, 2008) a taxa de hipotireoidismo clínico varia entre 0,5 a 20,5%. Já nos pacientes diagnosticados primariamente com depressão maior é mais incomum encontrar o quadro de hipotireoidismo franco, todavia, nos casos de depressão refratária a taxa dessa endocrinopatia (HOWLAND, 1993) alcança mais de 50%.

Pesquisa dinamarquesa observacional investigou, no período entre 1977 a 1999, se a hospitalização devido a doença hipotireoidiana foi um fator de risco para o desencadeamento de doença afetiva posterior. Foram avaliados 165.307 casos e identificado que a presença de diagnóstico inicial de hipotireoidismo foi associada com um risco aumentado para futura hospitalização por doença afetiva, quando comparado com o grupo de doenças controle (THOMSEN et al., 2005). Em contraste ao trabalho anterior, HERMANN, HEWER e LEDERBOGEN (2004) avaliaram pacientes psiquiátricos recém hospitalizados, 100 com doença tireoidiana comparando-os com 92 sem doença da tireóide, e não obtiveram nenhuma associação significativa entre a presença das doenças da tireóide e os transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão. O estudo norueguês (ENGUM et al., 2002), que fez parte do *HUNT-STUDY*, investigou 30.589 sujeitos avaliando a relação da função tireoidiana e a presença de depressão também encontrou resultado negativo, não havendo correlação entre as patologias da tireóide e a depressão. Esta discrepância pode refletir diferenças metodológicas, como diferentes populações, número de participantes e forma de avaliação. Ou, ainda, indicar a complexidade do assunto, com inúmeras variáveis, algumas desconhecidas, interferindo nesta interface psiconeuroendócrina.

Em seguida, abordaremos as anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide em pacientes portadores de depressão maior e procuraremos examinar essas alterações relacionando-as com as monoaminas cerebrais.

## 2.1.2 A Depressão Maior e o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide

### 2.1.2.1 Tiroxina

O T<sub>4</sub> plasmático, total e livre, tem sido encontrado como normal ou aumentado em pacientes deprimidos, sendo que alguns autores destacam que,

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 (HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998; JACKSON; ASAMOAHA, 1999; GENDALL et al., 2003; FOUNTOULAKIS et al., 2006).

ESPOSITO, PRANGE JR, e GOLDEN, (1997) postulam que os níveis elevados de  $T_4$  são um indicador favorável para a resposta antidepressiva. Em pesquisa com pacientes hospitalizados para tratamento de depressão uni e bipolar, ABULSEOULD et al. (2007) encontraram que um relativo aumento de  $T_4L$ , ao iniciar o tratamento antidepressivo, foi associado a uma resposta mais rápida nos homens.

Ampla pesquisa que investigou os HT em 6.869 pacientes com depressão sem história de doença tireoidiana, como parte do *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, identificou que índices altos de  $T_4$  foram associados com a presença de depressão atual (FORMAN-HOFFMAN; PHILIBERT, 2006). Em estudo de coorte inglês, que fez parte do *Caerphilly Prospective Study*, e investigou a relação da função tireoidiana e a história natural da doença depressiva, em 2.269 homens, foi identificado que a presença de índice alto de  $T_4$ , dentro da faixa normal do hormônio, estava associada com risco aumentado para depressão (WILLIAMS et al., 2009).

Investigadores do *National Institute of Mental Health* (EUA) desenvolveram interessante pesquisa com pacientes portadores de depressão sazonal, com a finalidade de investigar a função tireoidiana, uma vez que alguns sintomas típicos da patologia depressiva sazonal são a falta de energia e o ganho de peso, similares ao que ocorre no hipotireoidismo. Avaliaram o  $T_4L$  e o TSH, e comparado ao grupo controle, os pacientes deprimidos apresentaram níveis plasmáticos de  $T_4L$  significativamente mais elevados e não ocorreu diferença nos níveis de TSH (SHER; ROSENTHAL; WERH, 1999).

Uma pesquisa (BAUMGARTNER et al., 1988) encontrou correlação entre a gravidade da depressão e os níveis aumentados de  $T_4$ , e KIRKEGAARD e FABER (1990) consideraram como uma possível explicação o estado de subnutrição que ocorre em depressões profundas podendo causar alterações no eixo HHT, com nível plasmático elevado de  $T_4$  e 3,3',5'-triodotironina ( $rT_3$ ) e diminuído de  $T_3$ , 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<sub>4</sub> significativamente elevada em 30% dos pacientes (KIRKEGAARD; KORNER; FABER, 1990), sugerindo que a tireóide está anormalmente estimulada em alguns casos de depressão.

Nem todos os estudos são concordantes com os dados acima apresentados. VANDOO LAEGHE et al., em 1997, não identificaram diferença significativa nos níveis plasmáticos de T<sub>4</sub> entre pacientes deprimidos e o grupo controle, e mesmo nos casos de pacientes deprimidos refratários não houve diferença significativa. Pesquisa holandesa que avaliou a relação entre depressão e doenças tireoidianas autoimunes em 583 mulheres na perimenopausa também não encontrou relação significativa entre os níveis de T<sub>4</sub>L e TSH com a sintomatologia depressiva (POP et al., 1998). Estudo croata (STIPCEVIC et al., 2008) também não obteve diferença nos níveis de séricos T<sub>4</sub> entre 53 pacientes deprimidos e 49 participantes saudáveis que formaram o grupo controle.

Interessante pesquisa (BROUWER et al., 2006) que investigou parâmetros tireoidianos relacionados à resposta antidepressiva, com o emprego de paroxetina em 98 pacientes ambulatoriais com DM, não encontrou alteração significativa nos índices plasmáticos de T<sub>4</sub>L em ambos os grupos: respondedores ou não ao medicamento.

Segundo JACKSON e ASAMOA H (1999) pacientes deprimidos refratários aos ADT respondem melhor a potencialização com HT quando apresentam níveis séricos normais baixos de T<sub>4</sub>, do que os pacientes com níveis séricos normais médios e altos.

A concentração de T<sub>4</sub> livre no líquido céfalo raquidiano (LCR) foi encontrada como relativamente aumentada durante a depressão, sendo reduzida quando ocorre a recuperação clínica (KIRKEGAARD; FABER, 1991). Desta forma, a depressão estaria associada com um relativo estado de hipertireoidismo central e a diminuição do T<sub>4</sub> cerebral seria necessária para ocorrer uma adequada resposta antidepressiva. Os autores também sugerem que o nível de T<sub>4</sub> no LCR acompanha o nível sérico.

Uma hipótese explicativa para o mecanismo pelo qual ocorre o aumento de T<sub>4</sub> na depressão baseia-se no aumento de cortisol (hipercorticosolemia na depressão), que se acredita conduzir a uma ativação dos neurônios hipotalâmicos produtores do TRH e conseqüentemente da função tireoidiana. BRUHN et al. (1996)

encontraram que a exposição de glicocorticóides em cultura de hipotálamo fetal de ratos aumentou a expressão gênica de TRH. A hipercortisolemia da depressão deve-se provavelmente a um funcionamento prejudicado do hipocampo que é o local de *feedback* negativo glicocorticóide ao longo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (JACKSON; ASAMOAH, 1999). 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 hipercortisolemia e conseqüentemente o aumento de  $T_4$ .

Diferentemente de outros autores, BAUER e WHYBROW (1988) propõe que em alguns casos de depressão o cérebro estaria com deficiência de HT e o aumento relativo de  $T_4$  exerceria um papel compensatório na manutenção da “homeostase afetiva”, oferecendo mais  $T_4$  para o cérebro deficiente deste hormônio, procurando assim manter 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 (HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998). A diminuição dos índices tireoidianos com o tratamento pode ser causada por um efeito não específico de diminuição do estresse que ocorre com o alívio do quadro depressivo.

#### 2.1.2.2. Triiodotironina

O nível sérico de  $T_3$  em pacientes deprimidos está freqüentemente normal, mas, em três estudos foram identificados níveis reduzidos, tipicamente nos quadros mais graves (KIRKEGAARD; FABER, 1981; BAUMGARTNER et al., 1988; STIPCEVIC ET al., 2008). Porém, 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 (KIRKEGAARD; FABER, 1998) 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 e FABER (1986), não encontraram alterações nos níveis séricos de  $T_3$  em pacientes deprimidos.

Em um estudo, a produção diária de  $T_3$  em deprimidos com sintomatologia de intensidade moderada e não medicados, estava dentro da normalidade (KIRKEGAARD; KORNER; FABER, 1990). Foi levantada a hipótese de que a combinação da produção de  $T_4$  aumentada com produção de  $T_3$  normal sugeriria uma conversão por deiodinação de  $T_4$  para  $T_3$  reduzida durante a depressão. Este fenômeno pode ser causado pela redução da atividade enzimática de deiodinação, entretanto, não se conhece em que local isto possa estar ocorrendo. Teoricamente pode ser no cérebro, mas não existe nenhuma informação sobre  $T_3$  intracerebral ou dos níveis de  $T_3$  no LCR em deprimidos (KIRKEGAARD; FABER, 1998).

Recentemente, foi investigada a chamada síndrome de baixo  $T_3$ , definida como aqueles casos da síndrome da doença eutireoidiana ou doença não tireoidal em que ocorre somente diminuição dos níveis plasmáticos de  $T_3$ , estando o paciente clinicamente eutireóideo, e sua relação com quadros depressivos (PREMACHANDRA; KABIR; WILLIAMS, 2006). Foram avaliados 250 pacientes que necessitaram de hospitalização por quadro de depressão maior, e identificaram a taxa de 6,4% com a síndrome de baixo  $T_3$  (concentração plasmática média de 0,94 nmol/l). Os autores sugerem a importância da avaliação da função tireoidiana em um subgrupo de pacientes deprimidos. STIPCEVIC et al. (2008) em sua pesquisa também encontraram índices periféricos reduzidos de  $T_3$  e de TSH em pacientes deprimidos, que relacionaram com o conceito da síndrome da doença eutireoidiana.

Sobre o emprego de  $T_3$  como coadjuvante no tratamento da depressão tem sido proposto que o  $T_3$  corrige uma anormalidade cerebral dos HT 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 (HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998; ABRAHAM; MILEV; STUART LAWSON, 2006; COOPER-KAZAZ et al, 2007).

Como existem evidências da ação primária cerebral do  $T_3$  ocorrer via receptores intracelulares que influenciam subsequente a expressão gênica (HENLEY; KOEHNLE, 1997), lamenta-se a ausência de estudos sobre o  $T_3$  cerebral. Mesmo quanto aos trabalhos sobre seu nível periférico, estes não oferecem evidências conclusivas, a despeito, da literatura praticamente aceitar que



não ocorrem alterações plasmáticas significativas de  $T_3$  nos transtornos depressivos.

#### 2.1.2.3 3,3',5'-Triiodotironina

O  $rT_3$  ou  $T_3$  reverso é o análogo inativo do  $T_3$  (LARSEN ET al., 2003). 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 (LINNOILA et al., 1979). Posteriormente, o mesmo grupo também encontrou altos os índices de  $rT_3$  plasmático em pacientes do sexo feminino com quadros bipolares (LINNOILA et al., 1982). Em 1981 investigando pacientes com depressão unipolar, KIRKEGAARD e FABER, confirmaram os achados do primeiro estudo. Em outro estudo estes achados não foram replicados (KJELLMAN; LJUNGGREN; BECK-FRISS, 1983). Portanto, as alterações encontradas nos níveis plasmáticos, total e livre, de  $rT_3$  na depressão, quando ocorrem, costumam acompanhar as alterações do  $T_4$ , 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 (NEMEROFF, 1989). 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 (HENLEY; KOEHNLE, 1997) da enzima D-II, o que deve favorecer ainda mais a sua produção cerebral. Um defeito nas deiodinases cerebrais pode ser um fator patogênico na depressão maior.

Em 1983, LINNOILA et al., investigaram o nível líquido de  $rT_3$  em cinco diferentes populações de pacientes com transtornos de humor (depressão maior endógena; depressão maior 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 do tipo endógeno em comparação com os outros quadros afetivos. Os autores sugeriram que as alterações de  $rT_3$  são encontradas periféricamente, tanto em quadros depressivos maiores quanto em quadros

maníacos, enquanto as alterações centrais só ocorrem nos quadros depressivos endógenos. Eles 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 (KIRKEGAARD; FABER, 1991), 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 (KIRKEGAARD; FABER, 1998), questionando a hipótese do hipotireoidismo central.

#### 2.1.2.4 Tireotropina

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 (KRAUS et al., 1997), para a maioria dos laboratórios, situando-se entre 0,35 a 5,50 mIU/L. Tem sido empregado, mais recentemente, uma faixa de referência mais estreita para este hormônio, considerada normal entre 0,40 a 4,00 mUI/ml.

Algumas pesquisas com pacientes deprimidos encontraram o nível de TSH sérico basal reduzido, mas, dentro da faixa normal de variação (MAES et al., 1993; STIPCEVIC et al., 2008). Entretanto, um estudo comparando pacientes deprimidos endógenos com pacientes com hipotireoidismo recebendo reposição com tiroxina (KIRKEGAARD; KORNER; FABER, 1990) encontrou níveis plasmáticos de TSH significativamente mais altos entre os deprimidos, 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.

CLEARE et al. (1996) encontraram uma relação positiva entre escores depressivos altos e o aumento dos níveis de TSH, confirmando achados anteriores (CLEARE; MCGREGOR; O'KEANE, 1995) deste mesmo grupo. BROUWER et al., em 2005, comparando parâmetros tireoidianos em 113 pacientes ambulatoriais com

DM unipolar (não medicados) *versus* 113 controles pareados, identificaram níveis séricos de TSH significativamente mais altos nos pacientes com DM.

Um estudo avaliou os HT e a autoimunidade glandular (ORTH et al., 2001) em 18 pacientes com depressão maior e 10 voluntários normais, submetidos à privação do sono, foi encontrado que os níveis noturnos de TSH foram consistentemente maiores nos respondedores, principalmente em mulheres. Os outros parâmetros tireoidianos e a autoimunidade não diferiram entre os grupos. Os autores concluíram que os pacientes deprimidos apresentam uma leve resistência à ação do TSH e que não está relacionada com hipotireoidismo subclínico autoimune.

DAVID et al., em 2000, investigando nove pacientes depressivos resistentes ao tratamento e que foram submetidos à privação do sono, identificaram que os aumentos significativos de TSH e de  $T_3$  durante a privação do sono, não foram relacionados com a melhora clínica.

Alguns estudos não confirmaram a maioria dos achados citados anteriormente. VANDOO LAEGHE et al., em 1997, não identificaram diferença significativa nos níveis plasmáticos de TSH entre pacientes deprimidos e o grupo controle, e mesmo nos casos de pacientes deprimidos refratários não houve diferença significativa. Em pesquisa que avaliou a relação entre depressão e doenças tireoidianas autoimunes, em 583 mulheres na perimenopausa, não foi identificada uma relação significativa entre os níveis de TSH com a sintomatologia depressiva (POP et al., 1998). Ainda, FRASER et al., em 2004, investigaram 725 pacientes idosos com depressão (com idade mínima de 60 anos) e não encontraram uma relação positiva entre a presença de níveis elevados de TSH e a doença depressiva. De toda a amostra 4,4% apresentaram TSH acima de 5mIU/L, sendo somente 0,7% destes com TSH superior a 10mIU/L. Pesquisa realizada pelo *National Institute of Mental Health* (EUA) que investigou pacientes com depressão sazonal, também não encontrou diferença significativa nos níveis de TSH entre o grupo de pacientes e o grupo controle (SHER; ROSENTHAL; WERH, 1999).

Pesquisa (FORMAN-HOFFMAN; PHILIBERT, 2006) que avaliou os HT em 6.869 pacientes com depressão clínica atual ou na história de vida, sem história de doença tireoidiana, como parte do *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, identificou que índices baixos de TSH e altos de  $T_4$  foram associados com depressão atual em homens. Em mulheres somente índices altos de  $T_4$  foram

correlacionados com os quadros depressivos correntes. Estas alterações não estavam presentes em pacientes, com história de vida de depressão, em estado de eutímia. Foi observada uma curiosa diferença no gênero quanto à questão da função tireoidiana na depressão.

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 (LARSEN et al., 2003). Alguns estudos encontraram redução da somatostatina no LCR de deprimidos (RUBINOW et al., 1983; BISSETTE; WIDERLOW; WALLEUS, 1986), e isto pode contribuir para o aumento de TSH sérico nos quadros depressivos.

BROUWER et al. (2006) empregando paroxetina em 98 pacientes ambulatoriais com DM, durante oito semanas, encontraram correlação significativamente positiva entre níveis séricos altos (dentro da faixa normal de referência) de TSH e a resposta antidepressiva. Já, outra pesquisa que procurou investigar a relação entre níveis normais e abaixo de 2,5 mIU/L *versus* normais acima de 2.5 mIU/L de TSH e resposta ao tratamento antidepressivo (fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, desipramina, imipramina, nortriptilina e amitriptilina), durante cinco semanas, não obteve diferença na melhora terapêutica alcançada entre os dois grupos. Todavia, o grupo com níveis de TSH mais baixo apresentaram mais significativamente sintomas, depressivos, ansiosos e ideação suicida (JOFFE; LEVITT, 2008).

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 às 4 horas), que em casos de depressões não tratadas parece estar atenuada ou ausente (KJELLMAN et al., 1984). Pesquisa de BARTALENA et al. (1990) avaliando mulheres com depressão maior endógena não tratadas e um grupo controle não encontraram diferença nas taxas séricas de TSH matinal, enquanto os valores noturnos foram significativamente menores nas deprimidas, com o pico noturno tendo sido 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 depressão maior endógena

está associada com um prejuízo importante na secreção noturna do TSH, sendo 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 esta variação do TSH mantém-se atenuada ou ausente. A privação parcial do sono (BAUMGARTNER et al., 1990b), 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 HT, possibilitando um certo grau de hipotireoidismo central em alguns pacientes deprimidos (BARTALENA et al., 1990; JACKSON; ASAMOAH, 1999).

### 2.1.3 A Resposta da Tireotropina ao Hormônio Liberador de Tireotropina

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 JR et al. observaram em pacientes com depressão maior 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 neste mesmo ano, KASTIN et al. (1972), confirmaram estes dados, depois reconfirmados 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. São os quadros endógenos os que 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 (LOOSEN; PRANGE JR, 1982; NEMEROFF, 1989; KRAUS et al., 1997).

Na clássica revisão de LOOSEN e PRANGE JR (1982) 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 e os outros quatro estudos que não confirmaram esta resposta examinaram um total de vinte pacientes. Embora, SHELTON et al. (1993) tenham encontrado somente 3% de resposta diminuída em um grupo de pacientes ambulatoriais com depressão maior.

Outro estudo (MCGRATH et al., 1984) 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 ocorram em deprimidos hospitalizados (SHELTON et al., 1993).

SCHÜLE et al. (2005) avaliaram a ação de 50 mg/dia de sertralina em vinte pacientes com DM. Não encontraram nenhuma alteração significativa entre a linha de base e após quatro semanas de antidepressivo nos seguintes testes:  $\Delta$ TSH, na combinação  $T_3$ /TRH e na estimulação da prolactina. Quando analisaram respondedores *versus* não respondedores continuou não havendo diferença significativa nos resultados. Os autores concluíram que o efeito terapêutico da sertralina não está relacionado com a regulação da atividade do eixo HHT em pacientes com DM. Uma pesquisa holandesa (BROUWER et al., 2006) analisou a relação entre o  $\Delta$ TSH e a resposta antidepressiva à paroxetina em 98 pacientes ambulatoriais com DM, durante oito semanas, e também não encontrou diferença significativa entre os respondedores ou não respondedores ao antidepressivo.

Procurando investigar o funcionamento do eixo HHT nos quadros depressivos maiores, STANER et al., em 2001, avaliaram o teste do estímulo com TRH em 113 pacientes no dia da admissão hospitalar para tratamento da depressão e encontraram na amostra 15,9% de redução da resposta na avaliação das oito horas da manhã e de 39,8% na avaliação das 23 horas.

Outro estudo não confirmou os achados anteriores de redução da resposta do TSH ao estímulo do TRH. Avaliando o efeito da eletroconvulsoterapia (ECT) em vinte pacientes hospitalizados por depressão, não foi encontrada diferença significativa nos resultados do teste, na linha de base, após o primeiro ECT ou após o sétimo ECT (ESEL et al., 2004).

Importante ressaltar que a diminuição da resposta do TSH ao TRH também é encontrada em outras condições como no alcoolismo, na anorexia nervosa e no transtorno de pânico (HEIN; JACKSON, 1990; BOSWELL; ANFINSON; NEMEROFF, 1997; ESPOSITO; PRANGE JR; GOLDEN, 1997).

A recuperação clínica do quadro depressivo costuma normalizar esta resposta alterada, e alguns autores têm demonstrado que pacientes com depressão

endógena que recaem precocemente não normalizaram a resposta reduzida do TSH ao TRH (KIRKEGAARD, 1981; KROG-MEYER et al., 1984). 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 (KROG-MEYER et al., 1984; BAUMGARTNER et al., 1988). Ainda 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 (NEMEROFF, 1989). KIRKEGAARD e FABER (1998) alertam para a possibilidade de que o uso de antidepressivos interfere com o eixo HHT em múltiplos locais, trazendo dificuldades na interpretação destes resultados.

Em interessante pesquisa, CONTRERAS et al. (2007) investigaram a resposta do TSH ao TRH em pacientes deprimidos melancólicos com e sem sintomas psicóticos. Foi observada a taxa de resposta diminuída em 25% dos casos sem diferença entre os dois grupos.

Por outro lado, existem pesquisas com pacientes deprimidos que encontraram uma elevação da resposta do TSH ao TRH (GOLD; POTTASH; EXTEIN, 1981; EXTEIN; POTTASH; GOLD, 1982). Calcula-se que em torno de 10 a 17% dos deprimidos apresentam resposta exagerada ao teste (TARGUM; SULLIVAN; BYRNES, 1982; NEMEROFF, 1989). Estes casos costumam apresentar níveis plasmáticos normais de TSH,  $T_3$  e  $T_4$ , caracterizando o chamado “hipotireoidismo central grau III”. Em 1982, GOLD, POTTASH e EXTEIN encontram 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 autoimune assintomática.

KRAUS et al., em 1997, investigaram 60 pacientes deprimidos, não somente do subtipo melancólico, tanto em ambiente ambulatorial como hospitalizados, com doses estáveis de medicação psicofarmacológica e/ou de reposição hormonal tireoidiana, e com níveis séricos de TSH na metade superior da faixa normal de variação (entre 3,0 a 5,5 mIU/L). Encontraram 38% dos casos 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: só pacientes ambulatoriais e só pacientes 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, e que especial atenção deve ser dada aos pacientes com resultados normais de TSH sérico entre 3,0 e 5,5 mIU/L, sugerindo a utilização do teste de estímulo com TRH como o mais sensível para investigar as alterações tireoidianas que podem 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 (KIRKGAARD; FABER, 1998). TARGUM et al. (1982) investigaram pacientes com depressão refratária e encontraram que 29% apresentavam uma resposta exagerada ao teste do TRH. Já, GITLIN et al. (1987) encontraram a taxa de 31% de resposta aumentada em casos de depressão refratária. O que provavelmente reflete certo grau de insuficiência tireoidiana.

#### 2.1.4 O 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, sendo 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, principalmente: 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 (KRAUS et al., 1997; HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998; LARSEN et al., 2003).



Os quadros depressivos costumam apresentar altos índices de ITM (HOWLAND, 1993). HAGGERTY JR e PRANGE JR (1995) 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 (1993) 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 associado com os quadros de depressão refratária.

Pacientes com ITM têm maior prevalência de depressão do que a população geral e tem sido proposto que a ITM compartilha com o hipotireoidismo franco a capacidade de causar depressão (ESPOSITO; PRANGE JR; GOLDEN, 1997). A prevalência ao longo da vida para depressão maior na população é de 20%, contra 56% nos casos de ITM. Assim, a ITM é considerada um dos principais fatores de risco para depressão em mulheres não idosas (HAGGERTY JR; PRANGE JR, 1995).

Porém, nem todos os estudos confirmam esta associação, BALDINI et al., em 1997, compararam um grupo de mulheres com hipotireoidismo subclínico com um grupo de mulheres eutiroidianas e não encontraram diferença significativa nos sintomas de humor entre os grupos. Neste mesmo ano (1997), VANDOO LAEGHE et al., investigando a função tireoidiana em pacientes com depressão refratária não encontraram evidências da associação entre a depressão e o hipotireoidismo subclínico. LARISCH et al. (2004) não encontraram uma relação significativa entre as duas patologias. Assim também foram os resultados da pesquisa norueguesa (ENGUM et al., 2002) e da pesquisa norteamericana (ORTH et al., 2001) que não encontraram correlação entre o hipotireoidismo subclínico e a depressão maior.

#### 2.1.5 O Hormônio Liberador de Tireotropina

São poucos e inconsistentes os estudos com TRH em pacientes com depressão. Algumas pesquisas (KIRKEGAARD et al., 1979; BANKI et al., 1988), em pacientes deprimidos não medicados, encontraram níveis elevados de TRH no LCR, embora outra investigação tenha encontrado níveis normais (ROY et al., 1994).

BANKI et al. (1988) avaliaram o TRH cerebral em quadros depressivos, bipolares 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  $T_4$  encontradas nos pacientes deprimidos. Outro estudo encontrou que a administração repetida de TRH causa uma resposta achatada ao teste do desafio de TRH, como tem sido identificado em alguns pacientes deprimidos (MAEDA; YOSHIMOTO; YAMADORI, 1993).

Sugere-se que em alguns pacientes com depressão a estimulação dos tireotrófos 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 (KJELLMAN et al., 1984; NEMEROFF, 1989; JACKSON; ASAMOAH, 1999).

#### 2.1.6 Os Anticorpos Antitireoidianos

A presença de anticorpos antitireoidianos define a condição de tireoidite autoimune, sendo a mais comum 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 a 20% dos pacientes hospitalizados com queixas predominantes de depressão têm positividade para anticorpos antitireóide (GOLD; POTTASH; EXTEIN, 1982; NEMEROFF et al., 1985). Alguns autores (GOLD; POTTASH; EXTEIN, 1982; NEMEROFF, 1989) sugerem que em pacientes com queixas de depressão e apatia sempre se deve avaliar a presença dos anticorpos antitireóide.

No estudo de NEMEROFF et al. (1985), com pacientes psiquiátricos hospitalizados com diversos diagnósticos, os quadros de depressão maior foram os que obtiveram as maiores taxas de anticorpos antitireoidianos. De modo geral, a positividade para estes anticorpos se acompanhou de níveis plasmáticos normais dos HT, 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, segundo HENDRICK, ALTSHULER e WHYBROW (1998), de três a cinco vezes maiores que os homens.

Na pesquisa holandesa que avaliou a relação entre depressão e doenças tireoidianas autoimunes, em 583 mulheres na perimenopausa, foi encontrado que níveis elevados ( $\geq$  de 100 U/mL) de anticorpo antitireoperoxidase (ATPO) estavam significativamente relacionados com a doença depressiva. Os autores sugerem que nível alto de ATPO em mulheres indica vulnerabilidade para depressão (POP et al., 1998).

ORTH et al., em 2001, avaliaram em um grupo de pacientes depressivos a resposta ao tratamento de privação do sono. Obtiveram alteração significativamente alta de TSH nas mulheres que responderam ao tratamento, mas, não encontraram alteração na imunidade glandular dos pacientes.

Pesquisa que investigou a função tireoidiana em subgrupos de doentes depressivos (FOUNTOULAKIS et al., 2004) encontrou evidências de processo autoimune na glândula tireóide de pacientes com depressão em geral. Identificaram no grupo de pacientes depressivos com o subtipo atípico índices significativamente maiores de anticorpo antimicrosomal, mas não encontraram relação entre os índices de HT com a presença de sintomas depressivos. Pela possibilidade da depressão causar alterações no sistema autoimune, o mesmo grupo de pesquisadores (FOUNTOULAKIS et al., 2006) propôs que a depressão, possa ser ela mesma, uma doença autoimune.

Nos casos de pacientes bipolares cicladores rápidos (NEMEROFF, 1989; KIRKEGAARD; FABER, 1998) a prevalência da tireoidite autoimune chega a alcançar a taxa de 50%.

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

#### 2.1.7 A Barreira Hemato-Encefálica e Transporte dos Hormônios Tireoidianos

A maior quantidade dos HT circulam plasmaticamente ligados à três proteínas transportadoras, a globulina de ligação da tiroxina (TGB), a albumina e a transtiretina (TTR).

A transtiretina é uma das proteínas séricas transportadoras de  $T_4$ , é sintetizada no plexo coróide e secretada no LCR, onde representa entre 10 a 25%

das proteínas ali localizadas (HATTERER et al., 1993; LARSEN et al., 2003; SULLIVAN et al., 2006). 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 (CODY, 1980).

Somente uma pesquisa investigou esta proteína em transtornos depressivos até o início deste século. Encontrou níveis significativamente diminuídos de TTR em pacientes com depressão maior refratária em relação ao grupo controle, e os autores sugeriram que os baixos níveis desta proteína transportadora podem causar um “hipotireoidismo cerebral” que se acompanha de concentrações periféricas de HT dentro da faixa de normalidade (HATTERER et al., 1993). Com a menor disponibilidade de HT 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 sugeriram, ainda, que uma disfunção tireoidiana pode representar um fenômeno fisiopatológico em um subgrupo de pacientes deprimidos.

Pesquisando pacientes com depressão maior e livres de medicação, comparados com voluntários normais, GILBERT et al. (2006) replicaram os achados de níveis baixos de TTR no cérebro dos deprimidos e ainda observaram que os escores de ideação suicida eram inversamente proporcionais com os índices de TTR no LCR. Os autores hipotetizaram que a hipofunção serotoninérgica na depressão, identificada pelos baixos níveis de ácido 5-hidróxi-indolacético (5-HIAA) no LCR, pode ser conseqüência da diminuição da produção de TTR pelo plexo coróide. RICHARDSON (2007) em sua revisão confirmou o envolvimento da TTR nos quadros depressivos.

Em 1993, SHELTON et al. avaliaram o efeito da fluoxetina e da desipramina sobre os níveis plasmáticos de TGB em 39 pacientes ambulatoriais com DM, durante seis semanas. O emprego dos medicamentos antidepressivos não causou alteração significativa nos níveis séricos da proteína transportadora.

## 2.1.8 A Relação entre as Alterações no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide e as Monoaminas Cerebrais

### 2.1.8.1 A Serotonina

As evidências de que a serotonina (5-HT), neurotransmissor fortemente envolvido nos quadros depressivos (BAHLS, 1999), também desempenha um papel fisiopatológico nas doenças da tireóide se baseiam em várias observações. A síntese e o *turnover* do 5-HT cerebral em ratos estão diminuídos no hipotireoidismo (SINGAL; RASTOGI; HRDINA, 1975) e aumentados no hipertireoidismo (ATTERWILL, 1981). Em animais com hipotireoidismo foi encontrado uma redução da sensibilidade dos receptores serotoninérgicos (VACCARI, 1982) e um aumento compensatório da densidade de receptores 5HT<sub>1A</sub>, secundário à redução dos níveis de 5-HT sináptico (TEJANI-BUTT; YANG; KAVIANI, 1993).

Em humanos o nível plasmático de 5-HT se correlaciona positivamente com as concentrações de T<sub>3</sub>, mostrando-se aumentado no hipertireoidismo. Na vigência do tratamento antitireoidiano, ocorre não somente a redução dos hormônios tireoidianos, como também, a redução nos níveis séricos de 5-HT (CLEARE; MCGREGOR; O'KEANE, 1995).

CLEARE, MCGREGOR e O'KEANE (1995) 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 grupo de pesquisadores (CLEARE et al., 1996) continuando a investigação da função serotoninérgica em pacientes com hipotireoidismo confirmou os achados anteriores e observou que a função serotoninérgica normalizou com a terapia de reposição com os HT. Estes autores concluíram que seus dados reforçam a possibilidade de que a neurotransmissão serotoninérgica central está diminuída no hipotireoidismo e sugeriram que esta redução de responsividade 5-HT reverte-se com a reposição hormonal tireoidiana.

Estudo que avaliou o efeito do emprego isolado, agudo (sete dias) e também combinado, de fluoxetina e T<sub>3</sub>, no cérebro de ratos, sobre a função serotoninérgica, encontrou que a fluoxetina empregada isoladamente induziu uma tendência a dessensibilização dos autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub> no córtex frontal, enquanto a combinação com o HT conseguiu um efeito adicional de dessensibilização dos autorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> no hipotálamo. Os autores destacaram a importância deste efeito mais amplo sobre a neurotransmissão serotoninérgica como responsável pelos prováveis efeitos de início de ação mais

rápido e de potencialização da resposta antidepressiva encontrada em estudos que empregaram o tratamento combinado (LIFSCHYTZ; LERER; NEWMAN, 2004).

Uma provável razão pela qual os HT interacionam com o 5-HT deriva das observações do efeito desses hormônios sobre os autorreceptores serotoninérgicos. A aplicação de HT em animais com hipotireoidismo induzido e também em animais eutiroideos causou um aumento do 5-HT cortical e uma dessensibilização dos autorreceptores inibitórios 5-HT<sub>1A</sub> na rafe (HEAL; SMITH, 1998). Esta diminuição funcional dos autorreceptores resulta em aumento da liberação de 5-HT cortical e hipocampal (HEAL; SMITH, 1998). Estes achados foram confirmados em estudo (GUR; LERER; NEWMAN, 1999) *in vivo*, com ratos eutiroideos, que relatou uma perda significativa da sensibilidade autoinibitória do receptor 5-HT<sub>1A</sub> induzida pela administração de T<sub>3</sub>. Estes resultados indicam (ALTSHULER et al., 2001) que o uso de T<sub>3</sub> pode reduzir a atividade dos receptores autoinibitórios 5-HT<sub>1A</sub> e então aumentar a liberação cortical de 5-HT.

Pesquisadores franceses (DUVAL et al., 1999) investigaram o eixo HHT e a possível relação com a função serotoninérgica cerebral. Identificaram em 60 pacientes hospitalizados com DM, em contraste com outros 20 pacientes hospitalizados (grupo controle), que a função serotoninérgica estava reduzida em alguns pacientes deprimidos. Sugeriram que as alterações no eixo HHT, quando presentes, poderiam ser atribuídas a mecanismos compensatórios frente à diminuição da atividade serotoninérgica central.

Após a constatação da relação inversamente proporcional entre os níveis de TTR no LCR e escores em escala de ideação suicida, um grupo de pesquisadores (GILBERT et al., 2006), da Universidade de Columbia (EUA), propôs que a hipofunção serotoninérgica na depressão pode ter relação com a diminuição da produção de TTR pelo plexo coróide.

Outra fonte de evidências da interação do 5-HT com as alterações tireoidianas provêm dos estudos com as enzimas que metabolizam os HT. Como visto anteriormente o T<sub>3</sub> intracerebral é principalmente o resultado de produção local por deiodinação do T<sub>4</sub> pela enzima D-II. A atividade enzimática D-II está aumentada no hipotireoidismo e diminuída no hipertireoidismo, e a D-III, em contraste com a D-II, tem sua atividade aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo (KIRKEGAARD; FABER, 1998). A atividade D-II aumenta a produção de T<sub>3</sub> no

cérebro e hipófise, e conseqüentemente também a produção local de 5-HT. Supõe-se que a atividade D-III diminui a concentração local de  $T_3$  e indiretamente de 5-HT cerebral (KIRKEGAARD; FABER, 1998). Observa-se que tanto no hipotireoidismo como no hipertireoidismo o funcionamento alterado destas enzimas de metabolização dos HT pode afetar os níveis cerebrais de 5-HT.

Por outro lado, tem sido proposto (NEMEROFF, 1989) que a depressão causa uma inibição da enzima D-II conduzindo a diminuição dos níveis cerebrais de  $T_3$  e conseqüentemente também contribuindo com a diminuição de 5-HT nos quadros depressivos. O uso de desipramina (CAMPOS-BARROS et al., 1994) e fluoxetina (BAUMGARTNER et al., 1994) em ratos demonstrou um aumento da atividade de D-II, e a fluoxetina (BAUMGARTNER et al., 1994) ainda diminuiu a atividade D-III. Como conseqüência ao emprego de antidepressivos deve ocorrer um aumento de  $T_3$  e de 5-HT cerebral, oferecendo mais uma fonte de regularização do neurotransmissor nos casos de depressão.

Outra via de análise para as alterações dos HT encontradas nos casos de depressão deriva da observação de que o TRH parece sofrer inibição constante pela presença de 5-HT (MORLEY, 1981). Havendo redução cerebral da mesma nos casos de depressão ocorreria um aumento do TRH cerebral, que, conseqüentemente pode estimular a secreção de TSH. O aumento de TSH produziria um aumento da produção de  $T_3$  e  $T_4$ , que tende a reduzir o nível sérico de TSH pelo mecanismo de retroalimentação, alcançando um novo estado de equilíbrio plasmático que se situaria dentro da faixa normal de variação. Este “novo” nível de TSH é inapropriadamente elevado em relação (KIRKEGAARD; KORNER; FABER, 1990) à produção aumentada de  $T_4$ .

A hipótese de deficiência de 5-HT pode explicar o resultado de  $\Delta_{\max}$  TSH baixo encontrado em alguns casos de depressão, e a razão de que os pacientes com persistente baixo  $\Delta_{\max}$  TSH após aparente recuperação da depressão estavam sujeitos a recaídas precoces (KIRKEGAARD, 1981; HEIN; JACKSON, 1990). O  $\Delta_{\max}$  TSH baixo tem sido proposto como um marcador de doença depressiva em atividade. KIRKEGAARD e FABER (1998) acreditam que a deficiência de 5-HT 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. Esta 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 do 5-HT, mas não podem ser tomadas como conclusivas, pois ainda existem pontos de controvérsia e incertezas, muito provavelmente devido a alta complexibilidade da relação psiconeuroendocrinológica nesta área, que começa a ser analisada. Por exemplo, a comorbidade de depressão com hipertireoidismo não sustenta a hipótese de deficiência serotoninérgica com as evidências que a literatura dispõe até este momento.

Existe a necessidade de estudos neuroendócrinos que avaliem os subtipos de receptores 5-HT com objetivo de confirmar e esclarecer de forma mais específica a condição fisiopatológica da função deste neurotransmissor nas alterações tireoidianas.

#### 2.1.8.2 As Catecolaminas

Outra hipótese etiológica bastante aceita da depressão é a deficiência de catecolaminas, especialmente a noradrenalina (NA) (BAHLS, 1999), e existem algumas evidências associando esta monoamina e o eixo HHT.

Estudos experimentais imunohistoquímicos em cérebro de animais demonstraram que o  $T_3$  se apresenta em alta concentração em sinaptosomos (MASON; WALKER; PRANGE JR, 1993), especialmente localizados em núcleos cerebrais de neurotransmissão noradrenérgica (DRATMAN et al., 1987). Posteriormente, ROZANOV e DRATMAN (1996) confirmaram os achados anteriores, encontrando concentrações elevadas de  $T_3$  no locus coeruleus e no núcleo tegmental lateral no encéfalo de ratos. Estes estudos sugerem que  $T_3$  desempenha alguma função especial nestes núcleos noradrenérgicos e alguns autores consideram que o  $T_3$  pode exercer um papel neuromodulador ou de neurotransmissão no sistema noradrenérgico central (ALTSHULER et al., 2001).

A disponibilidade de NA é essencial na transformação de  $T_4$  em  $T_3$  cerebral (LEVITT; MOORE, 1978). A pesquisa de GORDON et al. (1999), além de novamente confirmar que o  $T_3$  é concentrado nos locais de neurotransmissão noradrenérgica, situou o locus coeruleus como o principal local de processamento e distribuição deste hormônio. Tal distribuição se faz de forma anterógrada, alcançando as estruturas cerebrais superiores inervadas noradrenérgicamente, e os



autores concluíram, destacando que o  $T_3$  funciona como um cotransmissor da NA cerebral.

Já em 1969, PRANGE JR et al. 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 por meio do aumento da atividade dos receptores beta-adrenérgicos pós-sinápticos (WHYBROW; PRANGE JR, 1981). Ação esta semelhante a 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 e PRANGE JR. hipotetizaram que os HT, por aumentarem a função dos receptores beta-adrenérgicos aceleravam a recuperação da depressão. Naquele mesmo ano, MORLEY (1981) identifica que a NA participa na estimulação da liberação de TRH e TSH. A redução da atividade tireoidiana pode resultar em diminuição de atividade dos receptores pós-sinápticos beta-adrenérgicos, causando uma diminuição funcional da neurotransmissão noradrenérgica (HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998).

Alterações adrenérgicas ocorrem nas doenças tireoidianas, tendo sido encontrado um número aumentado de receptores beta-adrenérgicos nos linfócitos de animais e pacientes com hipertireoidismo, o contrário acontece no hipotireoidismo (FREGLY te al., 1975; BILEZIKIAN; LOEB, 1983). Na revisão realizada por HENLEY e KOHENLE (1997) 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. (1983) ao discutirem a hipótese de hipotireoidismo central em quadros depressivos endógenos causado pela transformação de  $T_4$  em  $rT_3$  cerebral, sugeriram que a condição de deficiência de  $T_3$  no cérebro pode alterar a neurotransmissão noradrenérgica. Haveria uma inversão na quantidade de receptores adrenérgicos com predomínio dos alfa sobre os beta-adrenérgicos. Outro estudo (GROSS; BRODDE; SCHUMANN, 1980a) em animais encontrou redução dos receptores beta-adrenérgicos em quadros de hipotireoidismo, sugerindo que os HT podem estimular estes receptores. HEALY, CARMEY E LEONARD (1983) 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 (HOWLAND, 1993) sugeriram a participação de alterações tireoidianas, especialmente o hipotireoidismo, nestes quadros. Esta relação estaria provavelmente mediada por alteração na função beta-adrenérgica. HOWLAND (1993) afirmou em sua revisão que os estudos em animais sustentam de maneira vigorosa a implicação do sistema de neurotransmissão noradrenérgica, envolvendo os receptores beta-adrenérgicos, na patogênese da depressão refratária associada ao hipotireoidismo.

Ainda existe a necessidade de replicação destes achados em estudos sistemáticos e a deficiência de NA não pode explicar algumas alterações no eixo HHT encontradas na depressão, especialmente o aumento do TRH no líquido. Todavia, esta hipótese é compatível com o efeito benéfico do T<sub>3</sub> no tratamento de alguns casos de depressão.

#### 2.1.9 Considerações Gerais sobre a Relação entre a Função Tireoidiana e a Depressão Maior

Embora a maioria dos deprimidos apresentem níveis periféricos de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH normais existem evidências de atividade alterada do eixo HHT em alguns casos de depressão maior, que incluem:

- a) aumento de T<sub>4</sub> e/ou T<sub>4</sub>L, muitas vezes, dentro dos limites da normalidade. É característico o achado de T<sub>4</sub> e/ou T<sub>4</sub>L plasmático elevado sem alterações de T<sub>3</sub>;
- b) resposta diminuída do TSH ao desafio com TRH em 25% e resposta exagerada em 10% dos pacientes;
- c) níveis elevados de anticorpos antitireoidianos presentes em 15% dos casos; e
- d) concentração elevada de TRH no LCR.

Em geral, existe a concordância de que pequenas mudanças, mesmo dentro da faixa normal, dos níveis de HT em pacientes com depressão maior 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 acompanha a resposta antidepressiva implica que aumentos relativos da função tireoidiana podem estar associados com estados anormais de humor. Esta 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 sistêmico na depressão maior. O provável aumento da secreção do TRH hipotalâmico seria desencadeado pela disfunção no eixo HHT na depressão.

Todavia, 15% ou mais dos pacientes deprimidos apresentam insuficiência tireoidiana mínima com evidências de doença tireoidiana autoimune, 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 enzima DII, causada pelo aumento do cortisol e/ou uma diminuição do transportador de  $T_4$  pela barreira hemato-encefálica (KIRKEGAARD; FABER, 1998; JACKSON; ASAMOAH, 1999).

Também tem sido hipotetizado, que as mudanças no eixo HHT em depressões não tratadas podem ser explicadas parcialmente pela alteração cerebral de 5-HT e/ou de NA, e que o uso de  $T_3$ , em certa medida, pode reverter esta alteração (KIRKEGAARD; FABER, 1998; ALTSHULER et al., 2001). 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 HT quando da abordagem do paciente deprimido (KRAUS et al., 1997; PREMACHANDRA; KABIR; WILLIAMS, 2006), enquanto outros não recomendam (ORDAS; LABBATE, 1995) devido a baixa incidência de alterações tireoidianas encontradas nos quadros depressivos. Todavia, destaca-se a importância da avaliação da glândula tireoidiana naqueles casos de depressão resistente e de cicladores rápidos (HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998).

Ainda há muito para ser esclarecido, visto que os HT exercem influência importante na síntese e na atividade das proteínas-G no cérebro adulto de mamíferos (HENLEY; KOEHNLE, 1997). A atividade da enzima adenilciclase é diminuída quando a NA é aplicada em cérebro de ratos com hipotireoidismo, indicando um prejuízo na transdução do sinal neuronal via adenilciclase no hipotireoidismo (GROSS; BRODDE; SCHUMANN, 1980b). Estes dados sugerem que a condição tireoidiana exerce influência nas vias cerebrais de sinalização

intracelular. O trabalho de INIGUEZ et al. (1993) demonstrou que o gene RC3/neurogranin é regulado pelos HT no cérebro de ratos. Este gene é expressão de uma proteinoquinase-C e provavelmente está envolvido na atividade do hipocampo (HENLEY; KOEHNLE, 1997). Também foi observada no hipertireoidismo uma diminuição anatômica na densidade de dendritos das células CA1 do hipocampo de ratos (GOULD; ALLAN; MCEWEN, 1990), assim como hipofunção desta estrutura cerebral inibitória nos casos de hipotireoidismo (GILBERT et al., 2007). 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, que se espera advir de novas pesquisas, desde que a ciência volte a interessar-se por esta importante via psiconeuroendocrinológica.

Muitos dos estudos sobre os HT na depressão tem mais de vinte anos, sendo alguns com bom desenho metodológico, mas com poucos participantes. Sabendo que a depressão maior 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. Todavia, acreditamos que a importância do estudo da relação entre transtornos depressivos e a função tireoidiana ficou bem clara e está demonstrado que os achados iniciais devem ser reavaliados visando favorecer evidências científicas mais consistentes e com interesse e aplicação de importância clínica.

## 2.2 O EFEITO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE A FUNÇÃO TIREOIDIANA

### 2.2.1 Aspectos Iniciais

A relevância da relação entre a função tireoidiana e a depressão maior foi destacada na parte anterior desta revisão, onde observamos que a condição tireoidiana exerce influência importante nas vias cerebrais de sinalização intracelular e que mudanças dos níveis de seus hormônios podem apresentar efeitos diretos no funcionamento cerebral.

Apesar de alguns autores destacarem que os achados de alterações no eixo HHT em pacientes deprimidos podem não ser específicos da DM (JOFFE; SOKOLOV, 1994; BAUMGARTNER, 2000; BAHLS; CARVALHO, 2004), estas alterações indicam uma interface importante para, pelo menos, uma parcela dos pacientes com quadros de depressão.

Quanto ao emprego dos ADT no tratamento da patologia depressiva maior e sua ação sobre a função tireoidiana, o efeito mais comumente encontrado tem sido a redução de  $T_4$  e/ou de  $T_4L$  (WHYBROW et al., 1972; KIRKEGAARD et al., 1977; BECH et al., 1978; LANGER et al., 1980; UNDEN et al., 1986; BAUMGARTNER et al., 1988; MULLER; BONING, 1988; BRADY; ANTON, 1989; JOFFE; SINGER, 1990; HOFlich et al., 1992; BRADY et al., 1994; DUVAL et al., 1996; RAO et al., 1996; GENDALL et al., 2003). Esta diminuição de  $T_4$  e  $T_4L$ , apesar de significativa, permanece dentro dos limites normais de referência dos hormônios e costuma ocorrer na recuperação do quadro clínico.

Pesquisa que investigou a ação direta e aguda (sete dias) de dois ADT (imipramina e desipramina) e dois ISRS (fluoxetina e sertralina) sobre a expressão do TRH em hipotálamo de cérebro fetal de ratos (JACKSON; LUO, 1998) identificou que todos os medicamentos diminuíram a quantidade encefálica do hormônio TRH. Os autores sugeriram que as alterações do eixo HHT na depressão ocorrem devido à alteração na secreção de TRH pelo hipotálamo, e que na recuperação do quadro depressivo esta função tireoidiana fica normalizada. A elevação da função tireoidiana na depressão, defendida pelos autores, pode acontecer, em parte, pela estimulação glicocorticóide na expressão gênica de TRH, e pode ser revertida pelos antidepressivos por meio de uma ação direta dos mesmos sobre os neurônios TRH hipotalâmicos. Apesar de sabermos que ao nível hipotalâmico, o TRH é controlado pelos sistemas monoaminérgico e serotoninérgico, os pesquisadores também consideraram que outros mecanismos podem contribuir e serem necessários para ocorrer a redução do TRH na vigência de terapia medicamentosa antidepressiva.

Pesquisadores italianos (GAMBI et al., 2005) avaliaram o efeito da mirtazapina, medicamento antidepressivo com mecanismo de ação baseado no bloqueio de autorreceptores noradrenérgicos, na função tireoidiana de 17 pacientes ambulatoriais com depressão maior. Após seis meses de uso do medicamento

identificaram um aumento significativo de  $T_3L$  e uma diminuição significativa de  $T_4L$ , sendo que o  $T_4$  não foi avaliado e o TSH não apresentou alterações. Encontraram, ao final do estudo, nos pacientes respondedores ao antidepressivo, uma correlação positiva da resposta clínica com índices plasmáticos altos de  $T_3L$ .

Na atualidade o emprego dos antidepressivos ISRS é cada vez maior, e pouco se conhece sobre sua ação nos hormônios tireoidianos.

Em seguida faremos uma revisão sobre os estudos que avaliaram a ação de antidepressivos ISRS sobre a função tireoidiana em pacientes com DM.

### 2.2.2 A Fluvoxamina

Dois estudos avaliaram a fluvoxamina.

HOFLICH et al. (1992) investigaram o efeito da fluvoxamina e da maprotilina, durante quatro semanas, em 41 pacientes com quadros de depressão maior (38 unipolares e 3 bipolares). Ambos os medicamentos produziram efeitos idênticos sobre os hormônios tireoidianos. Não houve alterações significativas nos níveis plasmáticos de  $T_3$ , enquanto o  $T_4$  sofreu redução significativa e o TSH apresentou aumento significativo. Também não ocorreram diferenças entre os grupos de respondedores e não-respondedores.

BRADY et al. (1994) avaliaram o efeito da fluvoxamina, da imipramina e de placebo em 33 pacientes com depressão maior durante seis semanas. Não houve alterações nos HT ( $T_3$ ,  $T_4$  e TSH) com fluvoxamina e com placebo, enquanto com a imipramina ocorreu diminuição significativa de  $T_3$  e de  $T_4$ . Foi demonstrada, com a imipramina, uma relação entre a resposta clínica e uma diminuição significativa nos hormônios tireoidianos.

### 2.2.3 A Fluoxetina

Três estudos avaliaram a fluoxetina.

SHELTON et al. (1993) examinaram 39 pacientes ambulatoriais com depressão maior que receberam fluoxetina ou desipramina, em dois momentos, em três e em seis semanas de uso do medicamento. Encontraram uma diminuição significativa de  $T_3$ , com três semanas, no grupo todo, que não foi mantida na avaliação de seis semanas. Houve associação significativa entre diminuição de  $T_3$  e a resposta à fluoxetina, mas não à desipramina. Entre os dois grupos, ocorreu um

aumento pequeno, porém, significativo do  $T_4$  em seis semanas no grupo-desipramina, quando comparado ao grupo-fluoxetina. Os autores concluíram que não houve alterações significativas nos HT ou no eixo HHT com os antidepressivos.

GENDALL et al. (2003) avaliaram a fluoxetina e a nortriptilina em 95 pacientes com depressão maior, em um período de seis semanas. Encontraram diminuição nos níveis plasmáticos de  $T_4$  e  $T_4L$ , diminuição esta que alcançou diferença significativa somente nos respondedores. Não houve alteração nos níveis de TSH com os medicamentos, e não foram apresentados dados referentes ao  $T_3$ .

GITLIN et al. (2004) investigaram em 17 pacientes com depressão maior o uso de fluoxetina e de sertralina, durante dez semanas. Identificaram diminuição significativa de  $T_3$  e  $T_4$  com os medicamentos e não encontraram alteração do  $T_4L$  e TSH. Não obtiveram diferenças nos níveis plasmáticos dos HT entre respondedores e não-respondedores.

#### 2.2.4 A Sertralina

Três artigos examinaram a ação da sertralina, sendo que um deles (GITLIN et al., 2004) já está descrito acima.

SAGUD et al. (2002) investigaram 15 pacientes com depressão maior que receberam sertralina e que foram comparadas com um grupo controle ( $n = 16$ ), com avaliações em quatro e 24 semanas. O  $T_3$  não sofreu alteração com quatro semanas e estava significativamente aumentado no grupo com depressão maior em 24 semanas. O  $T_4$  e o TSH não apresentaram alteração nas duas avaliações. O  $T_4L$  não foi avaliado. Não houve correlação significativa entre os escores de depressão e os HT.

Um grupo de pesquisadores (EKER et al, 2008) avaliou o efeito de três diferentes antidepressivos sobre a função tireoidiana em 63 pacientes com depressão maior, a sertralina, a reboxetina e a venlafaxina. O estudo foi aberto e com duração de onze semanas. Os resultados indicaram os seguintes efeitos, com a sertralina ao final do período ocorreu aumento significativo de TSH e diminuição significativa de  $T_4$ , e o oposto aconteceu no grupo tratado com reboxetina, onde houve diminuição significativa de TSH e aumento significativo de  $T_4$ . Não identificaram alterações com a venlafaxina. Nos pacientes respondedores aos antidepressivos não houve correlação com nenhuma alteração dos HT. Ainda, com

a sertralina, não ocorreu alteração significativa na avaliação do  $T_4L$  e o  $T_3$  não foi investigado. Eles concluíram que os diferentes achados foram possivelmente causados pelo fato dos antidepressivos apresentarem diferentes mecanismos de ação, reboxetina como medicamento noradrenérgico e a sertralina como medicamento serotoninérgico.

#### 2.2.5 A Paroxetina

Somente uma pesquisa empregou a paroxetina.

KONIG et al. (2000) avaliaram em 25 pacientes com depressão maior o efeito da paroxetina em um período de quatro semanas. Encontraram diminuição significativa de  $T_4$  e não houve alteração de  $T_3$  e de TSH. Houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de TSH nos não-respondedores. Com o  $T_4$  não ocorreu diferença entre respondedores e não-respondedores.

#### 2.2.6 Considerações Gerais sobre o Efeito dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina sobre a Função Tireoidiana

As pesquisas envolveram quatro ISRS (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina e paroxetina) e obtiveram os seguintes resultados:

- 1) TSH: seis artigos sem alterações (SHELTON et al., 1993; BRADY et al., 1994; KONIG et al., 2000; SAGUD et al., 2002; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004) e dois artigos com aumento significativo (HOFLICH et al., 1992; EKER et al., 2008);
- 2)  $T_3$ : três artigos sem alterações (HOFLICH et al., 1992; BRADY et al., 1994; KONIG et al., 2000), um com diminuição significativa (GITLIN et al., 2004) e dois com alterações tempo-dependentes, sendo um (SHELTON et al., 1993) com diminuição significativa (fluoxetina - diminuição significativa com três semanas que desapareceu em seis semanas) e outro (SAGUD et al., 2002) com aumento significativo (sertralina - sem alterações em quatro semanas e com aumento significativo em 24 semanas);
- 3)  $T_4$ : quatro artigos sem alterações (SHELTON et al., 1993; BRADY et al., 1994; SAGUD et al., 2002; GENDALL et al., 2003), um dos quais apresentou diminuição significativa só nos respondedores (GENDALL et al., 2003) e quatro com diminuição



significativa (HOFLICH et al., 1992; KONIG et al., 2000; GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008);

4) T<sub>4</sub>L: quatro artigos sem alterações (SHELTON et al., 1993; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008), um dos quais apresentou diminuição significativa só nos respondedores (GENDALL et al., 2003).

Quanto ao aspecto de achados relacionados à resposta clínica, pela análise comparativa entre pacientes respondedores e não-respondedores aos ISRS conclui-se que: cinco artigos não obtiveram diferenças entre os grupos (HOFLICH et al., 1992; BRADY et al., 1994; SAGUD et al., 2002; GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008), uma pesquisa identificou diminuição significativa de T<sub>3</sub> em resposta a fluoxetina em seis semanas (SHELTON et al., 1993), outra pesquisa encontrou uma diminuição significativa de TSH nos não-respondedores a paroxetina em quatro semanas (KONIG et al., 2000), uma outra pesquisa identificou diminuição significativa de T<sub>4</sub> e de T<sub>4</sub>L nos respondedores a fluoxetina em seis semanas (GENDALL et al., 2003).

Estes resultados, com os ISRS, encontram-se resumidos na tabela 1.

Tabela 1: Efeito dos antidepressivos ISRS sobre os HT

Autor (es)	Nº	Avaliações	Linha de base	AD	T3	T4	T4L	TSH	Resp/NãoR
Höflich et al, 92 (Maprotilina)	41 depr.	4 sem.	-	<b>Fluvoxamina</b>	sem ≠	Dim. sign.	-	Aum. Sign.	sem ≠
Shelton et al, 93 (Desipramina)	39 DM	3 sem.	26%	<b>Fluoxetina</b>	Dim. sign.	sem ≠	sem ≠	Sem ≠	Dim. Sign. T3 Resp/Fluox.
		6 sem.	Alterações		sem ≠	sem ≠	sem ≠	Sem ≠	
Brady et al, 94 (Imipramina e Pbo.)	33 DM	6 sem.	Normal	<b>Fluvoxamina</b>	sem ≠	sem ≠	-	Sem ≠	sem ≠
König et al, 00	25 DM	4 sem.	-	<b>Paroxetina</b>	sem ≠	Dim. sign.	-	Sem ≠	Dim. sign. TSH/NãoR
Sagud et al, 02	15 DM ♀ X 16 ♀ contr.	4 sem.	T3 Dim. Sign. gr.depr.	<b>Sertralina</b>	sem ≠	sem ≠	-	Sem ≠	sem ≠
		24 sem.			Aum. sign. Grupo DM	sem ≠	-	sem ≠	
Gendall et al, 03 (Nortriptilina)	95 DM	6 sem.	sem alterações	<b>Fluoxetina</b>	-	Dim. sign. Resp.	Dim. sign. Resp.	Sem ≠	Dim.sign. T4 e T4L Resp.
Gitlin et al, 04	17 DM	10 sem.	-	<b>Fluoxetina</b>	Dim. sign.	Dim. sign.	sem ≠	Sem ≠	sem ≠
				<b>Sertralina</b>	Dim. Sign.	Dim. sign.	sem ≠	sem ≠	
Eker et al, 08 (Rebox. e Venlafax.)	62 DM	11 sem.	-	<b>Sertralina</b>	-	Dim. sign.	sem ≠	Aum. Sign.	sem ≠

AD = Antidepressivo; Resp = pacientes respondedores aos AD; NãoR = pacientes não respondedores aos AD.

Não foram observadas modificações em seis de oito estudos em relação ao TSH, em três de seis estudos com T<sub>3</sub>, em todos os quatro estudos com T<sub>4L</sub> e em quatro de oito estudos com T<sub>4</sub>. Portanto, considerando os pacientes deprimidos como um todo, os resultados indicam que a maioria não apresenta alterações nos HT com o uso dos antidepressivos ISRS. Confirmando estas observações, destacamos que a única pesquisa que utilizou um grupo placebo (BRADY et al., 1994) não obteve diferença significativa no efeito sobre os HT entre placebo e o ISRS fluvoxamina.

Em razão de algumas pesquisas terem identificado resultados positivos, é provável que um subgrupo de pacientes com depressão maior apresente alteração nos níveis plasmáticos dos HT na vigência de terapia com ISRS. Nestes casos, a tiroxina parece ser o HT mais suscetível a sofrer modificações, com probabilidade de diminuição de seu nível sérico, o que foi observado em quatro (HOFLICH et al., 1992; KONIG et al., 2000; GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008) dos oito estudos. Um estudo demonstrou uma diminuição significativa de  $T_3$  (GITLIN et al., 2004) e outros encontraram um aumento significativo de TSH (HOFLICH et al., 1992; EKER et al., 2008). Como observado nos dados apresentados, estas alterações costumam ocorrer dentro da faixa normal de variação dos hormônios.

Não existem, até o momento, condições de se estabelecer um perfil de quais seriam os deprimidos com mais chances de apresentarem alterações nos HT. Apesar de tentadora a hipótese, derivada dos estudos com ADT, de que a diminuição de  $T_4$  seria mais comumente encontrada naqueles pacientes respondedores aos medicamentos, este achado foi observado somente em duas pesquisas (GENDALL et al., 2003; EKER et al., 2008) e não confirmado em outras quatro investigações com os ISRS (HOFLICH et al., 1992; BRADY et al., 1994; SAGUD et al., 2002; GITLIN et al., 2004).

SAGUD et al. (2002) obtiveram um interessante efeito sobre os HT com o uso de sertralina em deprimidos. Avaliando em dois diferentes momentos, encontraram um aumento significativo de  $T_3$  com 24 semanas de uso, que não havia ocorrido na avaliação com quatro semanas. Esta alteração tempo-dependente levou-os a propor que as alterações com antidepressivos sobre os HT ocorrem na vigência de tratamento prolongado. Entretanto, alguns dados contradizem este achado, nas duas outras pesquisas que identificaram alterações de  $T_3$ , uma com o emprego de fluoxetina (SHELTON et al., 1993) obteve diminuição significativa com três semanas que regularizou na avaliação de seis semanas, e outra, tanto com o emprego de fluoxetina como com sertralina, (GITLIN et al., 2004) ocorreu também diminuição significativa com dez semanas. Existe um relato de caso (HAREL; BIRO; TEDFORD, 1995) em adolescente que após 18 meses de uso de sertralina apresentou baixos níveis de  $T_4$ , com níveis normais de  $T_3$ ,  $T_4L$  e TSH, e resposta normal ao teste do TRH. De qualquer forma, fica em aberto uma definição sobre

esta possibilidade, uma vez que os outros estudos apresentaram menor tempo de acompanhamento, entre quatro a onze semanas de uso de antidepressivos ISRS.

GITLIN et al. (2004) sugerem que a presença de uma hiperfunção tireoidiana periférica pode predizer resposta favorável a terapia com ISRS, pois encontraram que o grau de melhora foi relacionado significativamente com níveis séricos baixos (dentro dos valores normais) de tireotropina. GENDALL et al. (2003) observaram nos pacientes com resposta de achatamento ao teste do TRH uma melhor resposta a fluoxetina do que a nortriptilina, talvez indicando uma alteração predominantemente serotoninérgica nestes pacientes. Existem evidências de que animais hipotireoideos têm síntese de 5-HT cerebral reduzida (SINGHAL; RASTOGI; HRDINA, 1975) e que humanos com hipotireoidismo têm responsividade serotoninérgica reduzida (BAUER; HEINZ; WHYBROW, 2002), indicando uma relação entre a função tireoidiana e a ação serotoninérgica cerebral. Porém, a exata dimensão desta relação ainda não está esclarecida, uma vez, que a atividade do eixo HHT parece estar sob uma complexa influência dos sistemas serotoninérgico (DUVAL et al., 1999) e noradrenérgico (HOWLAND, 1993; HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998; GORDON et al., 1999) no SNC.

Outros autores (BAUMGARTNER et al., 1988; SHELTON et al., 1993) propõem que os efeitos nos HT são diferentes entre ISRS e ADT. BAUMGARTNER et al. (1988) encontraram redução de  $T_3$  com o ADT serotoninérgico clomipramina e não com o ADT noradrenérgico maprotilina. Eles sugeriram que os antidepressivos serotoninérgicos podem apresentar um efeito específico de redução do  $T_3$ . Todavia, os dados levantados nesta revisão já colocam dúvidas nesta possibilidade, pois, nas oito pesquisas realizadas com os ISRS, somente uma (GITLIN et al., 2004) encontrou diminuição significativa de  $T_3$  ao longo de todo o período estudado.

Como já foi demonstrado com os ADT, a fluoxetina (BAUMGARTNER et al., 1994) também parece induzir a enzima DII, que aumenta a conversão do  $T_4$  em  $T_3$  no cérebro. Esta hipótese levou o grupo alemão de pesquisadores (BAUMGARTNER, 2000) a sugerir que a ação aumentada destas enzimas, por aumentar a captação tecidual de  $T_4$  e a metabolização em  $T_3$ , seria compatível com as quedas séricas do  $T_4$ , sem mudanças no  $T_3$ . O  $T_3$ , por sua vez, aumentaria a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica (WHYBROW; PRANGE JR., 1981; CLEARE; MCGREGOR; O'KEANE, 1995). Desta maneira, é possível que os

antidepressivos ISRS aumentem a neurotransmissão serotoninérgica, em alguns pacientes deprimidos, por, pelo menos, duas diferentes formas. Diretamente através do bloqueio da bomba de recaptação e indiretamente através da ativação da enzima DII, que causa um aumento do  $T_3$  cerebral, que, por sua vez, inibe (HEAL; SMITH, 1998; GUR; LERER; NEWMAN, 1999) os auto-receptores pré-sinápticos  $5-HT_{1A}$  promovendo uma maior liberação de serotonina. Já destacamos que em humanos os níveis séricos de 5-HT se relacionam positivamente com os níveis de  $T_3$ .

É necessário cuidado na generalização dos dados com as pesquisas avaliadas acima, pois indicam resultados inconsistentes e algumas vezes controversos. Por exemplo, os três artigos que analisaram os efeitos da fluoxetina (SHELTON et al., 1993; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004) também apresentaram resultados discrepantes. Em relação ao  $T_3$  um artigo (GITLIN et al., 2004) apresentou diminuição significativa na 10<sup>a</sup> semana e em outro (SHELTON et al., 1993) esta alteração ocorreu na 3<sup>a</sup> semana, mas normalizou na 6<sup>a</sup> semana. Quanto ao  $T_4$ , a fluoxetina em dois artigos (SHELTON et al., 1993; GENDALL et al., 2003) não causou alterações e em outro (GITLIN et al., 2004) ocorreu diminuição significativa. Em relação aos respondedores a terapia antidepressiva com fluoxetina, um artigo (SHELTON et al., 1993) encontrou diminuição significativa de  $T_3$ , outro (GENDALL et al., 2003) obteve diminuição significativa de  $T_4$  e  $T_4L$  e outro (GITLIN et al., 2004) não identificou diferenças.

Observamos que os estudos com ISRS empregaram diversos desenhos metodológicos. A maioria dos estudos foi de duração entre quatro a seis semanas (HOFLICH et al., 1992; SHELTON et al., 1993; BRADY et al., 1994; KONIG et al., 2000; GENDALL et al., 2003) havendo três que avaliaram um tempo maior, de dez semanas (GITLIN et al., 2004), de onze semanas (EKER et al., 2008) e de 24 semanas (SAGUD et al., 2002). Três examinaram pacientes hospitalizados (HOFLICH et al., 1992; KONIG et al., 2000; SAGUD et al., 2002), um pesquisou pacientes ambulatoriais (SHELTON et al., 1993) e outros quatro não especificaram o ambiente do estudo (BRADY et al., 1994; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008). Um estudo avaliou só mulheres (SAGUD et al., 2002), enquanto os outros incluíram ambos os sexos e dois (SHELTON et al., 1993; SAGUD et al., 2002) incluíram pacientes com alterações prévias nos HT. Quatro pesquisas compararam os ISRS com diferentes ADT – maprotilina (HOFLICH et al.,

1992), desipramina (SHELTON et al., 1993), imipramina (BRADY et al., 1994) e nortriptilina (GENDALL et al., 2003) –, uma usou grupo controle (SAGUD et al., 2002) e uma outra usou grupo placebo (BRADY et al., 1994). Por último, um estudo utilizou dois ISRS (GITLIN et al., 2004), mas, analisou os resultados em conjunto, não fazendo avaliação isolada de cada antidepressivo nem comparou os resultados entre eles.

A avaliação de possíveis alterações na função tireoidiana na vigência de tratamentos antidepressivos tem recebido o interesse da literatura. JOFFE et al. (1984) e BAUMGARTNER et al. (1990a,b) postularam que a terapia antidepressiva exerce um efeito direto de aumento no metabolismo dos HT no cérebro, e esta diminuição funcional dos HT estaria envolvida no mecanismo de ação dos antidepressivos. Os autores relacionam a resposta antidepressiva à redução nos níveis de  $T_4$ . Nesta revisão observamos que esta hipótese pode servir para somente uma parcela de pacientes com depressão, pois assim como com os ADT, alguns estudos com ISRS (SHELTON et al., 1993; BRADY et al., 1994; SAGUD et al., 2002) também não confirmaram a diminuição dos níveis plasmáticos de  $T_4$  nos respondedores aos antidepressivos.

Com o emprego dos medicamentos ADT, a maioria das pesquisas indicou uma diminuição significativa do  $T_4$  e/ou do  $T_4L$ , dentro dos limites da normalidade e na recuperação do quadro clínico. A literatura que investigou o efeito dos ISRS sobre os HT é pequena e inconsistente. Seus principais achados foram: o TSH não sofreu alteração na maioria das pesquisas e houve uma tendência a uma diminuição nos níveis de  $T_4$ . Também, é possível que os ISRS exerçam mudanças no eixo tireoidiano de menor impacto que os ADT (BRADY et al., 1994; BAHLS; CARVALHO; BOEVING, 2007).

Mesmo nos casos de diminuição plasmática dos HT em resposta a ação dos ISRS, este pode ser um efeito não específico sobre a função tireoidiana (HOFLICH et al., 1992; KONIG et al., 2000). Existem estudos que encontraram diminuição de  $T_4$  e  $T_4L$  em pacientes com transtorno de pânico respondedores a imipramina e diazepam (BALON et al., 1991), e diminuição de  $T_4$  em esquizofrênicos respondedores aos antipsicóticos (RINIERIS et al., 1980; BAUMGARTNER et al., 1988; ROCA et al., 1990). BAUMGARTNER, em 2000, sugere que, caso os HT estejam envolvidos no mecanismo de ação dos

antidepressivos, esta ação deve ser secundária a outros efeitos destas substâncias. É mais provável que os HT levem a um aumento não específico de vários processos bioquímicos cerebrais, lembrando que há indícios de que os HT induzem a produção energética mitocondrial (SOBOLL, 1993; PRENGEL et al., 2000) favorecendo mudanças na atividade neuronal.

Os estudos aqui revisados sugerem que os ISRS promovem efeitos na função tireoidiana de alguns pacientes deprimidos, porém esta relação não está suficientemente esclarecida. Clinicamente não conseguimos observar uma aplicação prática desta condição, uma vez que, nem mesmo com os ADT, existe um perfil estabelecido de qual subgrupo de pacientes deprimidos está mais suscetível a mudanças nos seus níveis de HT e se estas alterações trazem repercussões de importância prático-clínica. Talvez o efeito dos ISRS sobre a função tireoidiana possa alcançar relevância no caso de pacientes com patologia tireoidiana. Já citamos um relato de caso (HAREL; BIRO; TEDFORD, 1995) em adolescente que após 18 meses de uso de sertralina apresentou baixos níveis de T<sub>4</sub>. E uma série de onze casos (nove pacientes hipotireoideos e dois pacientes com câncer de tireóide) recebendo reposição hormonal, que após o emprego de sertralina ocorreu aumento de TSH e diminuição de T<sub>4</sub>L, e todos necessitaram de complementação da terapia hormonal (MCCOWEN; GARBER; SPARK, 1997).

Não conhecemos, na literatura nenhum estudo sistematizado sobre prováveis efeitos dos ISRS em pacientes com hipotireoidismo primário e depressão, representando uma área que necessita de pesquisas que possam indicar sua relevância laboratorial e clínica. Também, não encontramos nenhuma pesquisa que tivesse avaliado o efeito dos antidepressivos ISRS sobre a autoimunidade tireoidiana, seja em pacientes deprimidos eutireoideos ou com hipotireoidismo primário.

### 3 OBJETIVOS E HIPÓTESES

#### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o efeito dos antidepressivos ISRS (fluoxetina e sertralina) sobre os HT e a autoimunidade tireoidiana em pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido com T<sub>4</sub>.

#### 3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Investigar a relação entre a resposta antidepressiva e a ocorrência de variações nos níveis séricos dos HT, em pacientes deprimidos sem e com hipotireoidismo primário corrigido.

#### 3.3 HIPÓTESE PRINCIPAL

Os ISRS (fluoxetina e sertralina) diminuem os níveis plasmáticos de T<sub>4</sub> em pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido.

#### 3.4 HIPÓTESES SECUNDÁRIAS

Os ISRS (fluoxetina e sertralina) não interferem no TSH nos pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido.

Os ISRS (fluoxetina e sertralina) não interferem no T<sub>4</sub>L nos pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido.

Os ISRS (fluoxetina e sertralina) não interferem no T<sub>3</sub> nos pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido.

Os ISRS (fluoxetina e sertralina) não interferem na autoimunidade tireoidiana, quando da avaliação do ATPO, nos pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido.



Os ISRS (fluoxetina e sertralina) diminuem os níveis plasmáticos de  $T_4$ , principalmente nos pacientes deprimidos respondedores aos medicamentos antidepressivos.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE PESQUISA**

Esta é uma pesquisa, quanto a sua finalidade, de caráter aplicado, em relação a sua fonte é pesquisa de campo e laboratorial e os procedimentos utilizados são de caráter experimental, prospectivo e controlado. Portanto, quanto ao seu objetivo, a pesquisa é exploratória, pois seu propósito principal será lançar esclarecimentos originais em uma área clínica terapêutica aplicando os antidepressivos ISRS, fluoxetina e sertralina, em pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido, avaliando e comparando possíveis alterações causadas sobre os HT e a autoimunidade tireoidiana. É, então, um estudo aberto, prospectivo, controlado e exploratório. Esta pesquisa foi realizada após aprovação de seu protocolo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob número 773.003/2004-01, em reunião realizada no dia 27 de janeiro de 2004.

### **4.2 PARTICIPANTES**

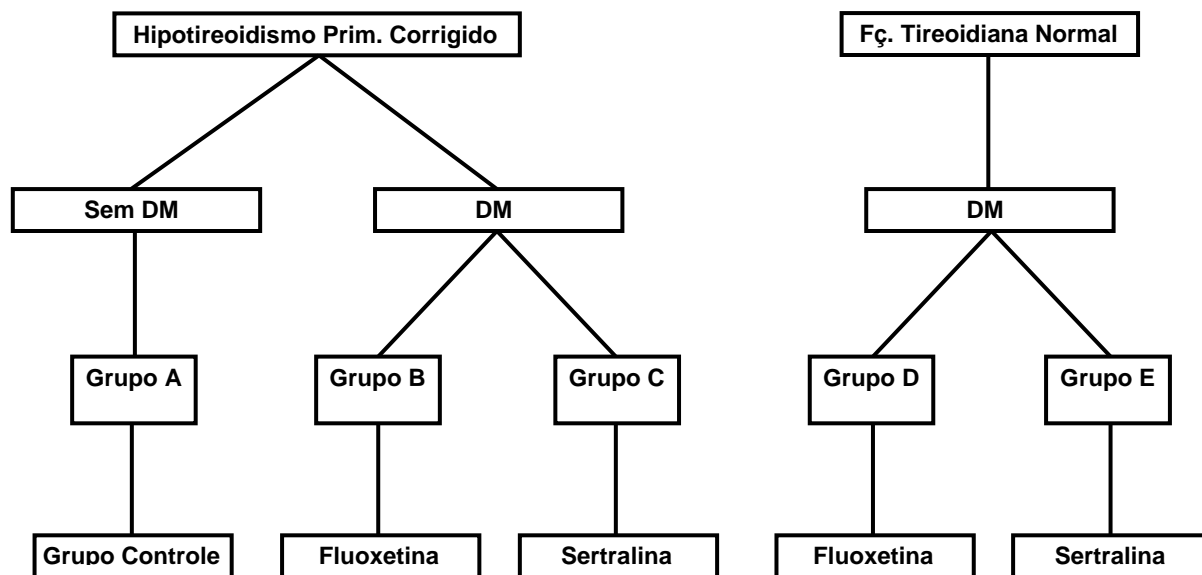
Foram investigados, inicialmente, 100 participantes adultos (18 a 65 anos), divididos em cinco grupos. Cada grupo foi constituído de 20 participantes. Todos os pacientes somente participaram da pesquisa após lerem, compreenderem e assinarem o Termo de Consentimento (Apêndice 1), que consta do prontuário de pesquisa.

Os três primeiros grupos (A, B e C) foram formados por pacientes ambulatoriais com o diagnóstico de hipotireoidismo primário com pelo menos três meses de estabilização do quadro clínico, laboratorial e da medicação hormonal. Destes o grupo A formou o grupo controle, o grupo B recebeu o antidepressivo fluoxetina e o grupo C o antidepressivo sertralina, de forma randômica (protocolos pares = fluoxetina e ímpares = sertralina) após preencherem os critérios para DM.

Os dois grupos restantes (D e E) foram formados por pacientes ambulatoriais com DM e eutiroideos que receberam randomicamente (protocolos

pares = fluoxetina e ímpares = sertralina) os antidepressivos fluoxetina (grupo D) e sertralina (grupo E).

O estudo ficou organizado segundo o fluxograma abaixo.



#### 4.2.1 Critérios de Inclusão

- A) Paciente ambulatorial, de ambos os sexos, com idade entre 18 a 65 anos.
- B) Paciente com hipotireoidismo primário (grupos A, B e C) com pelo menos três meses de estabilização do quadro clínico, laboratorial e da reposição hormonal com T<sub>4</sub>.
- C) Paciente com depressão maior unipolar sem características psicóticas de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Quarta Edição Texto Revisado (DSM-IV-TR) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994), (grupos B, C, D e E).
- D) Paciente com depressão maior (grupos B, C, D e E) que pontue escore mínimo de 20 na escala Hamilton Depression Rating Scale (HAMILTON, 1960), 21 itens (HAM-D 21).
- E) Consentimento pós-informação assinado
- F) Mulheres com possibilidade de gravidez devem ter teste negativo para gravidez durante o período de seleção e utilizar método contraceptivo durante o período de estudo.

- G) O paciente apresentar compreensão suficiente e motivação para cumprir as exigências do estudo até o seu término.

#### 4.2.2 Critérios de Exclusão

- A) Hipersensibilidade suspeita ou conhecida aos ISRS.
- B) História ou presença de doença crônica e grave (hepática, cardíaca ou renal) clinicamente significativa.
- C) Paciente com risco de suicídio que exija medidas preventivas contra o suicídio.
- D) Paciente com história de convulsão exceto a convulsão infantil febril.
- E) História ou presença de outros diagnósticos psiquiátricos como alcoolismo, dependência de substâncias e psicoses.
- F) Uso prévio de medicamentos antidepressivos há menos de um mês do período de seleção.
- G) Uso de qualquer droga de investigação.
- H) Uso de medicamentos que interfiram com o metabolismo dos HT ou com a função tireoidiana: amiodarona, beta-bloqueadores, carbamazepina, corticóide, fenitoína, fenobarbital, furosemide, lítio e rifampicina.
- I) Gravidez e lactação

#### 4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Foi criado um prontuário específico para cada participante da pesquisa (Apêndice 2), onde constam os seguintes itens: folha de rosto com dados de identificação; diagrama do estudo; folha de anamnese clínica; escala de diagnóstico para DM, segundo o DSM-IV-TR; escala de intensidade sintomatológica da depressão maior (HAM-D 21); termo de consentimento livre e esclarecido; relação de exames laboratoriais que deverão ser solicitados; folha com os critérios de inclusão e exclusão; folha para os dados da visita 1 (linha de base); folha para os dados da visita 2 (30 dias) e folha para os dados da visita 3 (90 dias). A escala HAM-D foi escolhida por ser a mais amplamente utilizada em pesquisas que necessitam avaliar a sintomatologia depressiva. De modo geral, escores a partir de 18 indicam pacientes com depressão de intensidade moderada e escores acima de 25 indicam intensidade grave (LAM; MICHALAK; SWINSON, 2006). Desta forma, o

ponto de corte de 20, foi definido nesta pesquisa para garantir a participação de pacientes com depressão de intensidade, pelo menos, moderada.

#### 4.4 PROCEDIMENTO

Os participantes foram avaliados em quatro momentos: I) na triagem e linha de base (LB), para o início da utilização do medicamento antidepressivo; II) após 15 dias; III) após um mês e IV) após três meses (90 dias).

Uma vez tendo o paciente preenchido os critérios de inclusão e assinado o consentimento para a participação na pesquisa, foi colhido o material dos exames laboratoriais. Confirmando laboratorialmente os critérios de inclusão, iniciou-se o uso randômico do antidepressivo (menos o grupo controle). Na visita II foi somente colhido o material para os exames laboratoriais. Nas visitas III e IV foi colhido novamente o material para os exames laboratoriais e aplicadas as escalas de avaliação, conforme a tabela 2.

**Tabela 2: Desenho do Estudo**

Visita	Consent. Infor.	Exs. Lab.	DSM-IV-TR	HAM-D
I - Triagem + Baseline	X	X	X	X
II - 15 dias	-	X	-	-
III - 1 mês	-	X	-	X
IV - 3 meses	-	X	-	X

Na triagem e na LB (avaliação I) foram realizados os seguintes exames laboratoriais:  $\beta$ -HCG (nas mulheres em idade fértil), transaminases (TGO e TGP), creatinina, TSH, T<sub>4</sub>L. Também foi colhido soro para T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> e ATPO. Na avaliação II foram repetidos os testes de função tireoidiana (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L). Nas avaliações III e IV foram, novamente, repetidos os testes de função tireoidiana (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L) e ATPO na avaliação IV, (as dosagens de ATPO foram realizadas somente em dois momentos, na LB e ao final do estudo, com 90 dias, devido ao custo elevado). O esquema empregado de análise laboratorial consta da tabela 3. Os pacientes

foram submetidos à avaliação da intensidade da depressão através da escala HAM-D 21.

**Tabela 3: Avaliação Laboratorial**

Sangue	Triagem + LB	15 dias	30 dias	90 dias
Beta HCG	X	-	-	-
TGO	X	-	-	-
TGP	X	-	-	-
Creatinina	X	-	-	-
TSH	X	X	X	X
T <sub>4</sub>	X	X	X	X
T <sub>4</sub> L	X	X	X	X
T <sub>3</sub>	X	X	X	X
ATPO	X	-	-	X

#### 4.4.1 Locais da Pesquisa e Pesquisadores

Esta pesquisa, em seu âmbito ambulatorial aconteceu em dois locais, no HC da UFPR, envolvendo o Serviço de Endocrinologia, com seu ambulatório de Tireóide, para os pacientes dos grupos A, B e C, e os pacientes dos grupos D e E foram selecionados e atendidos na clínica de Psicologia da Universidade Tuiuti do Paraná. Os pacientes dos grupos A, B e C foram acompanhados por médica residente da Endocrinologia do HC e os pacientes dos grupos D e E foram acompanhados por médico psiquiatra. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas Cendipar.

#### 4.4.2 Medicamentos Empregados

A ingestão do T<sub>4</sub> foi em jejum e pelo menos duas horas antes de qualquer outro medicamento. Foram escolhidos os antidepressivos sertralina e fluoxetina

pelas seguintes razões: a) esta pesquisa foi motivada por relato de série de casos em que a sertralina aparentemente induziu a diminuição do efeito da reposição hormonal tireoidiana em pacientes com hipotireoidismo primário; e b) a fluoxetina e a sertralina representam ISRS consagrados na terapêutica antidepressiva e são medicamentos amplamente utilizados no mundo todo. Os antidepressivos foram utilizados uma vez ao dia, junto com a refeição do almoço e as doses puderam ser ajustadas de acordo com a avaliação clínica do pesquisador, conforme consta no apêndice 2. A dose inicial de fluoxetina foi de 20 mg. ao dia e de sertralina de 50 mg. ao dia, que ao mesmo tempo são doses iniciais e terapêuticas destes antidepressivos. Na avaliação de 30 dias podiam ser aumentadas para 40 mg. ao dia de fluoxetina ou 100 mg. ao dia de sertralina. A randomização dos antidepressivos foi realizada da seguinte forma: o primeiro paciente recebeu um dos ISRS e o próximo necessariamente o outro, sendo alternados de forma sucessiva, de acordo com a numeração dos prontuários de pesquisa (números pares = fluoxetina e ímpares = sertralina). Os antidepressivos foram dispensados da seguinte forma: na linha de base o paciente recebia medicamentos para 30 dias e na visita de 30 dias recebia para mais 60 dias.

#### 4.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA

As amostras de sangue foram congeladas para posterior análise bioquímica em um mesmo momento, independente do dia da colheita. Os HT (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L) e O ATPO foram medidos em duplicata por exame de terceira geração que empregou *chemiluminescence immunoassay* (DPC Immulite 2000® – Instrument System Division DPC/ISD – Flanders – USA). A sensibilidade do teste foram as seguintes: TSH = 0.002 mUI/ml; T<sub>4</sub>L = 0.18 ng/dl e T<sub>3</sub> = 19 ng/dl. As faixas de coeficientes de variação intra-teste foram de 3 a 5%.

Foram consideradas normais (referência) as seguintes faixas de valores bioquímicos para os HT: TSH = 0.4 – 4.0 mUI/ml; T<sub>4</sub> = 4.5 – 12.5 µg/l; T<sub>4</sub>L = 0.8 – 1.9 ng/dl; e T<sub>3</sub> = 70 – 170 ng/dl.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o emprego do *software* SPSS, versão 10.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Em cada um dos grupos, foi efetuada a comparação

entre os momentos, considerando-se a análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas quando da não rejeição de normalidade dos dados e o teste não-paramétrico de Friedman quando da rejeição de normalidade dos dados. Nas comparações dos grupos quanto às variações percentuais dos diferentes momentos em relação ao momento basal, considerou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para a comparação da avaliação no momento basal com a avaliação no momento final (90 dias), em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras pareadas ou o teste não-paramétrico de Wilcoxon, se apropriado. Para as comparações múltiplas das avaliações foi usado o teste LSD (*least significant difference*) e para avaliar a associação entre duas variáveis quantitativas, estimou-se o coeficiente de correlação de Spearman, testando-se a sua significância. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES NA LINHA DE BASE

Dos 100 participantes inicialmente recrutados 67 concluíram o estudo, tendo realizado todo o protocolo de pesquisa. A distribuição entre os grupos dos 67 participantes que foram incluídos na análise estatística ficou da seguinte forma: 10 pacientes no grupo A (controle = pacientes sem DM e com hipotireoidismo primário com reposição hormonal estável); 13 pacientes no grupo B (pacientes com DM e hipotireoidismo primário com reposição hormonal estável que receberam randomicamente o antidepressivo fluoxetina); 15 pacientes no grupo C (pacientes com DM e hipotireoidismo primário com reposição hormonal estável que receberam randomicamente o antidepressivo sertralina); 15 pacientes no grupo D (pacientes com DM e função tireoidiana normal que receberam randomicamente o antidepressivo fluoxetina); e 14 pacientes no grupo E (pacientes com DM e função tireoidiana normal que receberam randomicamente o antidepressivo sertralina).

Ocorreu a seguinte distribuição no gênero: 62 do sexo feminino e cinco do sexo masculino. Dos cinco participantes masculinos, quatro eram portadores de DM com função tireoidiana normal (um no grupo D e três no grupo E) e um apresentava DM e hipotireoidismo primário corrigido (grupo B). A média de idade foi de 43,9 anos  $\pm$  12,2 anos (faixa: 21 a 65 anos). Entre os pacientes com DM (grupos B, C, D e E) o escore basal médio na escala HAM-D 21 foi de 23.3  $\pm$  2.7.

As dosagens laboratoriais plasmáticas basais da amostra total foram: TSH = 2.2  $\pm$  1.7 mUI/L; T<sub>4</sub> = 8.8  $\pm$  2.5 ng/dl; T<sub>4</sub>L = 1.3  $\pm$  0.3 ng/dl; T<sub>3</sub> = 121.5  $\pm$  31.6 ng/dl; e ATPO = 244.1  $\pm$  341.3 UI/ml.

### 5.2 DOSAGEM DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

#### 5.2.1 Tireotropina



### 5.2.1.1 Análise da Variação do TSH em Cada Grupo

Os resultados de médias (e mediana quando apropriado) e desvios padrões das dosagens laboratoriais de TSH, em cada um dos cinco grupos, nos quatro momentos de avaliação da pesquisa, estão apresentados na tabela 4 e no gráfico 1, bem como o valor de p do teste estatístico.

**Tabela 4: Dosagens TSH em cada grupo**

Grupo	TSH (Média ± desvio padrão)				Valor de p**
	O (basal)	15 dias	30 dias	90 dias	
Controle (A)	1,62 ± 1,89	1,73 ± 1,54	1,36 ± 1,00	2,67 ± 2,23	0,024
Fluox + hipo (B)	1,54 ± 1,60	1,98 ± 3,91*	1,53 ± 2,08	0,90 ± 0,82	0,291
Sertr + hipo (C)	2,48 ± 1,95	1,76 ± 1,69	1,71 ± 1,27	1,36 ± 1,27	0,118
Fluoxetina (D)	2,41 ± 1,05	2,37 ± 1,18	1,75 ± 0,88	2,22 ± 1,25	0,061
Sertralina (E)	2,84 ± 2,10	2,30 ± 1,57	2,74 ± 1,88	2,88 ± 1,69	0,250

(\*) Mediana (mínimo – máximo) = 0,66 (0,08 – 14,6)

(\*\*) ANOVA com medidas repetidas para os grupos A, C, D e E.

Teste não-paramétrico de Friedman para o grupo B.

No grupo A, em função da rejeição da hipótese nula de médias iguais em todos os momentos ( $p = 0,024$ ), foi realizada a comparação dos momentos dois a dois. Na tabela abaixo (5) são apresentados os valores de p.

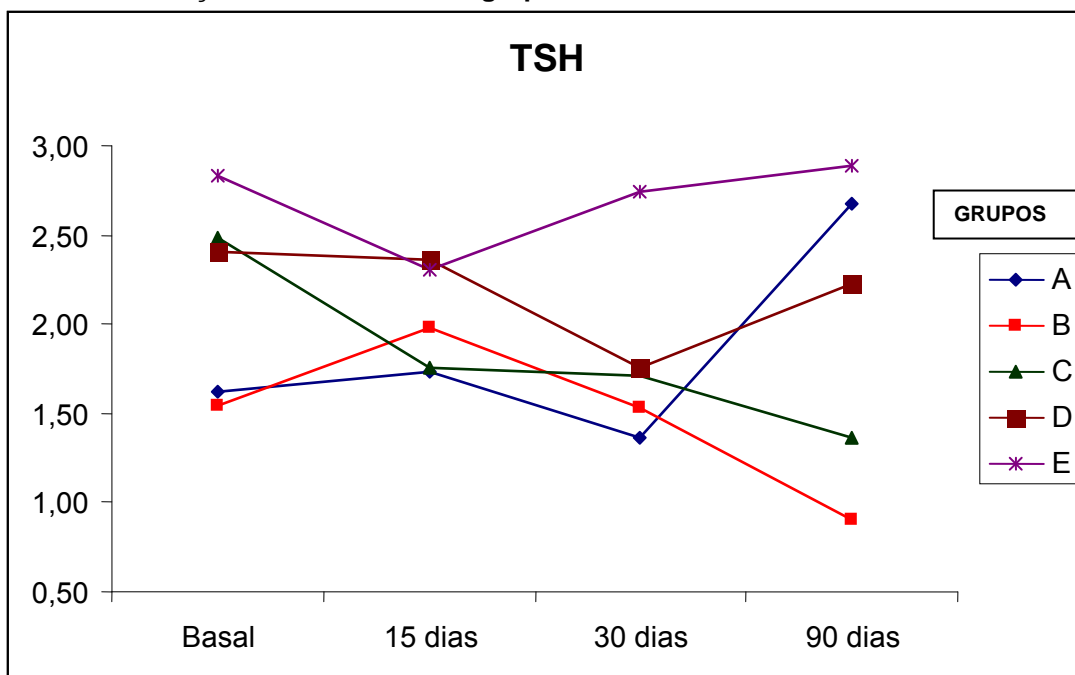
**Tabela 5:**

**Valores de p na comparação a cada dois momentos de avaliação do TSH, no grupo A**

TSH	Grupo A Valor de p*
0 dia x 15 dias	0,803
0 dia x 30 dias	0,538
0 dia x 90 dias	<b>0,019</b>
15 dias x 30 dias	0,389
15 dias x 90 dias	<b>0,034</b>
30 dias x 90 dias	<b>0,004</b>

(\*) Teste LSD

Gráfico 1: Variação do TSH nos cinco grupos



Os resultados dos níveis plasmáticos de TSH, em cada um dos cinco diferentes grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (3).

Resumindo, foi observado, no grupo A, um aumento significativo de TSH, após 90 dias, identificado nas três comparações: na linha de base vs 90 dias, com um  $p = 0,019$ ; de 15 dias vs 90 dias, com um  $p = 0,034$ ; e de 30 dias vs 90, dias com um  $p = 0,004$ . E, nos quatro grupos que receberam medicação antidepressiva (B,C,D e E) não ocorreu alteração significativa no TSH.

### 5.2.1.2 Análise Comparativa de TSH entre os Grupos

Os valores de variações percentuais médias, variações percentuais medianas, variações percentuais mínimas, variações percentuais máximas e desvios padrões das variações percentuais de TSH, sempre para cada momento em relação ao momento basal, estão apresentados na tabela 6. Também são apresentados os valores de  $p$  dos testes estatísticos na tabela 7.

**Tabela 6: Variações percentuais do TSH para cada dois momentos em todos os grupos**

Variável (variações percentuais)	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
TSH 15-basal	A	10	3,67	-10,59	-87,08	175,24	82,43
	B	13	36,01	-32,68	-80,88	572,81	176,09
	C	15	-1,07	-36,12	-87,22	352,98	117,60
	D	15	6,98	1,63	-57,27	103,23	49,69
	E	14	-6,69	-9,04	-70,06	72,44	39,43
TSH 30-basal	A	10	17,17	20,42	-67,81	99,07	56,41
	B	13	56,45	-40,32	-90,93	566,67	197,41
	C	15	28,03	-40,91	-95,31	489,74	165,18
	D	15	-22,42	-19,91	-70,21	16,52	25,17
	E	14	7,95	13,70	-51,38	52,53	36,85
TSH 90-basal	A	10	114,01	73,74	-90,27	479,19	170,80
	B	13	24,67	-27,44	-99,12	632,88	196,36
	C	15	-26,76	-29,13	-99,84	160,32	67,24
	D	15	-4,59	-25,00	-54,48	158,06	51,05
	E	14	21,33	13,26	-54,39	175,32	56,05

Os resultados das variações percentuais nas dosagens dos níveis plasmáticos de TSH, para cada momento em relação ao basal, em todos os grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (4).

**Tabela 7: Valores de p\* para as comparações entre cada dois grupos em relação à variação percentual ocorrida entre a avaliação basal e os momentos consecutivos da avaliação de TSH**

Variável	A x B	A x C	B x C	D x E	B x D	C x E
TSH 15-basal	0,879	0,643	0,387	0,505	0,496	0,234
TSH 30-basal	0,483	0,238	0,892	0,033	0,928	0,186
TSH 90-basal	0,042	0,008	0,821	0,077	0,413	0,012

(\*) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Nas variações percentuais de TSH não ocorreram alterações significativas, nas comparações efetuadas entre os grupos, no período entre a linha de base e 15 dias. Todavia, no período entre a linha de base e 30 dias ocorreu diferença significativa na comparação entre os grupos D e E ( $p = 0,033$ ). E no período entre a linha de base e 90 dias ocorreu alteração significativa na comparação entre os grupos A e B ( $p = 0,042$ ), entre os grupos A e C ( $p = 0,008$ ) e entre os grupos C e E ( $p = 0,012$ ).

## 5.2.2 Tiroxina

### 5.2.2.1 Análise da Variação de Tiroxina em Cada Grupo

Os resultados de médias e desvios padrões das dosagens laboratoriais de  $T_4$ , em cada um dos cinco grupos, nos quatro momentos de avaliação da pesquisa, estão apresentados na tabela 8 e no gráfico 2, bem como o valor de p do teste estatístico.

**Tabela 8: Dosagens de  $T_4$  em cada grupo**

Grupo	$T_4$ (Média ± desvio padrão)				Valor de p*
	O (basal)	15 dias	30 dias	90 dias	
Controle (A)	9,65 ± 2,52	9,84 ± 2,54	8,75 ± 1,88	9,48 ± 2,47	0,072
Fluox + hipo (B)	10,8 ± 3,16	10,75 ± 3,58	10,79 ± 2,76	11,15 ± 4,53	0,922
Sertr + hipo (C)	9,23 ± 2,47	9,78 ± 1,88	9,29 ± 2,00	9,65 ± 2,26	0,591
Fluoxetina (D)	7,95 ± 1,50	7,33 ± 1,29	7,01 ± 1,12	7,16 ± 1,22	0,016
Sertralina (E)	7,09 ± 1,35	6,62 ± 1,11	6,57 ± 1,24	6,47 ± 1,28	0,223

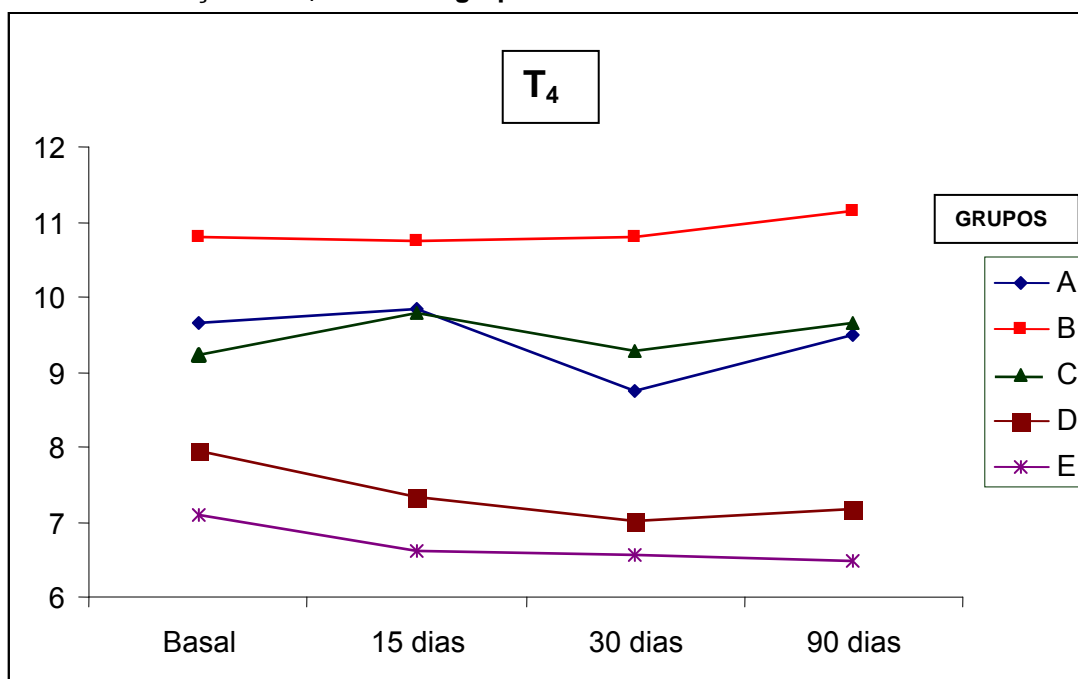
(\*) ANOVA com medidas repetidas

No grupo D, em função da rejeição da hipótese nula de médias iguais em todos os momentos ( $p = 0,016$ ), foi realizada a comparação dos momentos dois a dois. Na tabela abaixo (9) são apresentados os valores de p.

**Tabela 9:  
Valores de p na comparação entre cada dois momentos de avaliação do  $T_4$ , no grupo D**

$T_4$	Grupo D Valor de p*
0 dia x 15 dias	0,044
0 dia x 30 dias	0,015
0 dia x 90 dias	0,029
15 dias x 30 dias	0,530
15 dias x 90 dias	0,561
30 dias x 90 dias	0,623

(\*) Teste LSD

Gráfico 2: Variação do T<sub>4</sub> nos cinco grupos

Os resultados dos níveis plasmáticos de T<sub>4</sub>, em cada um dos cinco diferentes grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (5).

Resumindo, foi observada, no grupo D, uma redução significativa de T<sub>4</sub>, ao longo do estudo, identificada nas três comparações: na linha de base vs 15 dias, com um p = 0,044; na linha de base vs 30 dias, com um p = 0,015; e na linha de base vs 90 dias, com um p = 0,029. E, nos outros quatro grupos (A, B, C, e E) não ocorreu alteração significativa no T<sub>4</sub>.

#### 5.2.2.2 Análise Comparativa de Tiroxina entre os Grupos

Os valores de variações percentuais médias, variações percentuais medianas, variações percentuais mínimas, variações percentuais máximas e desvios padrões das variações percentuais de T<sub>4</sub>, sempre para cada momento em relação ao momento basal, estão apresentados na tabela 10. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos, na tabela 11.

**Tabela 10: Variações percentuais do T<sub>4</sub> para cada dois momentos em todos os grupos**

Variável (variações percentuais)	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
T <sub>4</sub> 15-basal	A	10	3,20	8,24	-17,31	25,40	14,38
	B	13	1,40	0,00	-31,25	79,45	26,90
	C	15	15,16	0,00	-20,00	190,24	52,19
	D	15	-5,57	-2,63	-50,51	18,75	18,54
	E	14	-4,83	-1,83	-46,88	20,69	16,19
T <sub>4</sub> 30-basal	A	10	-7,21	-11,10	-26,55	27,94	16,26
	B	13	2,34	-1,92	-21,43	67,12	22,61
	C	15	5,59	1,19	-22,62	104,88	30,85
	D	15	-10,94	-10,00	-28,57	3,66	9,23
	E	14	-5,45	-4,61	-48,96	15,52	17,85
T <sub>4</sub> 90-basal	A	10	-0,67	-1,79	-23,08	26,60	14,79
	B	13	4,68	-5,56	-32,29	83,56	32,77
	C	15	8,96	0,00	-25,56	78,05	27,80
	D	15	-9,33	-10,00	-20,20	1,64	8,86
	E	14	-7,11	-1,62	-58,33	6,56	16,55

Os resultados das variações percentuais nas dosagens dos níveis plasmáticos de T<sub>4</sub>, para cada momento em relação ao basal, em todos os grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (6).

**Tabela 11: Valores de p\* para as comparações entre cada dois grupos em relação à variação percentual ocorrida entre a avaliação basal e os momentos consecutivos da avaliação de T<sub>4</sub>**

Variável	A x B	A x C	B x C	D x E	B x D	C x E
T <sub>4</sub> 15-basal	0,343	0,892	0,717	0,983	0,717	0,533
T <sub>4</sub> 30-basal	0,257	0,238	0,856	0,158	0,080	0,504
T <sub>4</sub> 90-basal	0,976	0,495	0,496	0,186	0,496	0,290

(\*) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Nas variações percentuais de T<sub>4</sub>, nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas em nenhum dos períodos avaliados.

### 5.2.3 Tiroxina Livre

#### 5.2.3.1 Análise da Variação de Tiroxina Livre em Cada Grupo

Os resultados de médias e desvios padrões das dosagens laboratoriais de T<sub>4</sub>L, em cada um dos cinco grupos, nos quatro momentos de avaliação da pesquisa, estão apresentados na tabela 12 e no gráfico 3, bem como o valor de p do teste estatístico.

**Tabela 12: Dosagens de T<sub>4</sub>L em cada grupo**

Grupo	T <sub>4</sub> L (Média ± desvio padrão)				Valor de p*
	O (basal)	15 dias	30 dias	90 dias	
Controle (A)	1,53 ± 0,22	1,61 ± 0,38	1,42 ± 0,21	1,44 ± 0,28	<b>0,049</b>
Fluox + hipo (B)	1,63 ± 0,31	1,65 ± 0,31	1,60 ± 0,27	1,61 ± 0,33	0,959
Sertr + hipo (C)	1,44 ± 0,36	1,53 ± 0,20	1,46 ± 0,26	1,53 ± 0,30	0,438
Fluoxetina (D)	1,19 ± 0,16	1,18 ± 0,15	1,16 ± 0,11	1,15 ± 0,12	0,584
Sertralina (E)	1,15 ± 0,13	1,12 ± 0,14	1,10 ± 0,14	1,11 ± 0,14	0,400

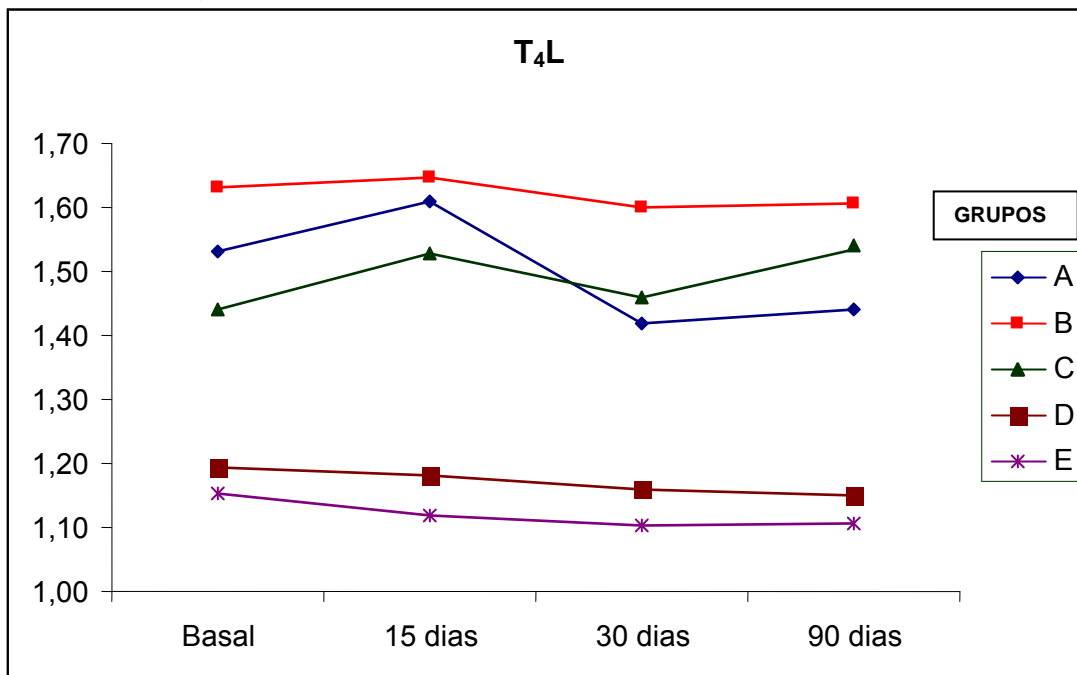
(\*) ANOVA com medidas repetidas

No grupo A, em função da rejeição da hipótese nula de médias iguais em todos os momentos ( $p = 0,049$ ), foi realizada a comparação dos momentos dois a dois. Na tabela abaixo (13) são apresentados os valores de p.

**Tabela 13:  
Valores de p na comparação a cada dois momentos de avaliação do T<sub>4</sub>L, no grupo A**

T <sub>4</sub> L	Grupo A Valor de p*
0 dia x 15 dias	0,274
0 dia x 30 dias	0,136
0 dia x 90 dias	0,225
15 dias x 30 dias	0,013
15 dias x 90 dias	0,026
30 dias x 90 dias	0,772

(\*) Teste LSD

Gráfico 3: Variação do T<sub>4</sub>L nos cinco grupos

Os resultados dos níveis plasmáticos de T<sub>4</sub>L, em cada um dos cinco diferentes grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (7).

Resumindo, foi observada, no grupo A, uma redução significativa de T<sub>4</sub>L, identificado em duas comparações: entre 15 dias vs 30 dias, com um  $p = 0,013$ ; e de 15 dias vs 90 dias, com um  $p = 0,026$ . E, nos quatro grupos que receberam medicação antidepressiva (B,C,D e E) não ocorreu alteração significativa de T<sub>4</sub>L.

#### 5.2.3.2 Análise Comparativa de Tiroxina Livre entre os Grupos

Os valores de variações percentuais médias, variações percentuais medianas, variações percentuais mínimas, variações percentuais máximas e desvios padrões das variações percentuais de T<sub>4</sub>L, sempre para cada momento em



relação ao momento basal, estão apresentados na tabela 14. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos, na tabela 15.

**Tabela 14: Variações percentuais do T<sub>4</sub>L para cada dois momentos em todos os grupos**

Variável (variações percentuais)	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
T <sub>4</sub> L 15-basal	A	10	4,93	0,00	-16,67	50,00	18,68
	B	13	2,40	0,00	-26,32	41,67	18,28
	C	15	14,45	-5,00	-18,75	158,06	44,36
	D	15	-0,45	0,00	-18,75	27,27	12,42
	E	14	-2,77	0,00	-23,08	18,18	9,86
T <sub>4</sub> L 30-basal	A	10	-6,70	-10,10	-17,65	15,38	11,57
	B	13	0,55	-5,56	-34,78	50,00	22,74
	C	15	7,10	0,00	-20,00	109,68	33,13
	D	15	-1,81	0,00	-18,75	20,00	12,01
	E	14	-3,69	-4,69	-23,08	18,18	13,22
T <sub>4</sub> L 90-basal	A	10	-5,70	-10,10	-23,53	25,00	13,46
	B	13	0,92	0,00	-34,78	33,33	24,10
	C	15	10,78	0,00	-15,79	61,29	25,37
	D	15	-2,88	0,00	-18,75	10,00	9,30
	E	14	-3,83	-3,13	-23,08	10,00	10,50

Os resultados das variações percentuais nas dosagens dos níveis plasmáticos de T<sub>4</sub>L, para cada momento em relação ao basal, em todos os grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (8).

**Tabela 15: Valores de p\* para as comparações entre cada dois grupos em relação à variação percentual ocorrida entre a avaliação basal e os momentos consecutivos da avaliação de T<sub>4</sub>L**

Variável	A x B	A x C	B x C	D x E	B x D	C x E
T <sub>4</sub> L 15-basal	0,976	0,849	0,928	0,747	0,555	0,652
T <sub>4</sub> L 30-basal	0,522	0,177	0,751	0,591	0,928	0,505
T <sub>4</sub> L 90-basal	0,605	0,091	0,294	0,813	0,821	0,217

(\*) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Nas variações percentuais de T<sub>4</sub>L, nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas em nenhum dos períodos avaliados.

## 5.2.4 Triiodotironina

### 5.2.4.1 Análise da Variação de Triiodotironina em Cada Grupo

Os resultados de médias e desvios padrões das dosagens laboratoriais de  $T_3$ , em cada um dos cinco grupos, nos quatro momentos de avaliação da pesquisa, estão apresentados na tabela 16 e no gráfico 4, bem como o valor de p do teste estatístico.

**Tabela 16: Dosagens de  $T_3$  em cada grupo**

Grupo	$T_3$ (Média $\pm$ desvio padrão)				Valor de p*
	O (basal)	15 dias	30 dias	90 dias	
Controle (A)	109,17 $\pm$ 34,48	105,77 $\pm$ 41,12	97,88 $\pm$ 20,31	101,45 $\pm$ 20,07	0,547
Fluox+hipo (B)	124,20 $\pm$ 36,85	113,38 $\pm$ 30,44	121,09 $\pm$ 24,99	111,38 $\pm$ 31,47	0,311
Sertr+hipo(C)	110,97 $\pm$ 23,64	109,84 $\pm$ 18,36	100,88 $\pm$ 19,88	109,88 $\pm$ 24,85	0,150
Fluoxetina (D)	139,16 $\pm$ 34,51	123,56 $\pm$ 24,63	115,88 $\pm$ 24,24	122,86 $\pm$ 28,74	<b>0,017</b>
Sertralina (E)	120,41 $\pm$ 22,76	112,55 $\pm$ 32,24	107,57 $\pm$ 20,36	110,84 $\pm$ 23,58	0,208

(\*) ANOVA com medidas repetidas

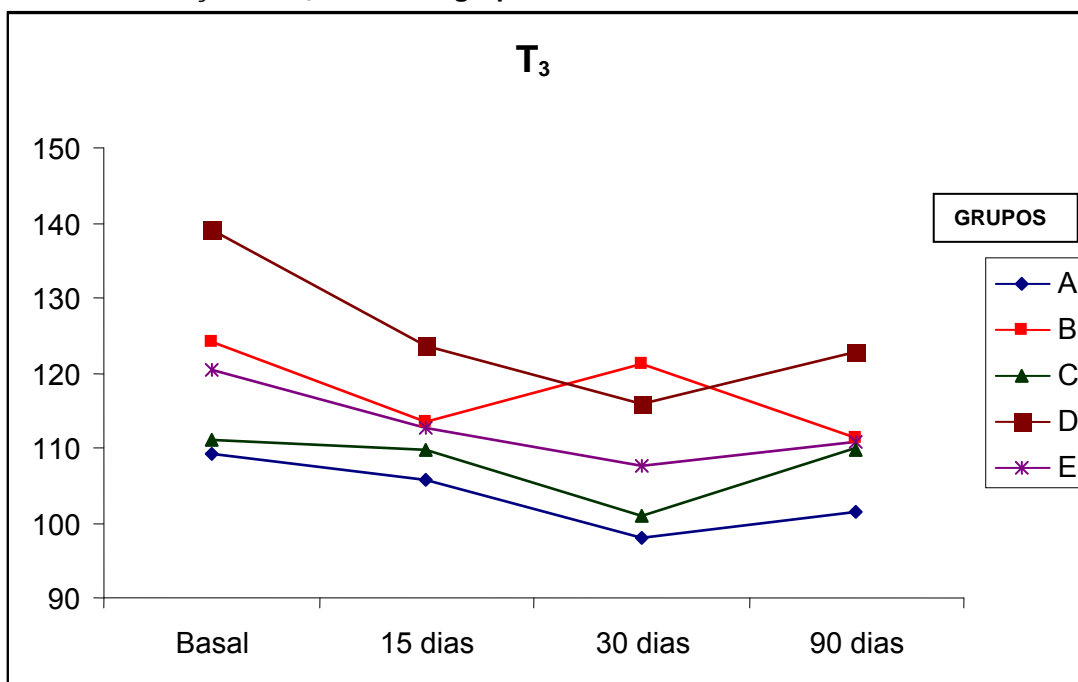
No grupo D, em função da rejeição da hipótese nula de médias iguais em todos os momentos ( $p = 0,017$ ), foi realizada a comparação dos momentos dois a dois. Na tabela 17 são apresentados os valores de p.

**Tabela 17:**

**Valores de p na comparação a cada dois momentos de avaliação do  $T_3$ , no grupo D**

$T_3$	Grupo D Valor de p*
0 dia x 15 dias	0,034
0 dia x 30 dias	0,011
0 dia x 90 dias	0,068
15 dias x 30 dias	0,532
15 dias x 90 dias	0,922
30 dias x 90 dias	0,332

(\*) Teste LSD

Gráfico 4: Variação do  $T_3$  nos cinco grupos

Os resultados dos níveis plasmáticos de  $T_3$ , em cada um dos cinco diferentes grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (9).

Resumindo, foi observada, no grupo D, uma redução significativa de  $T_3$ , identificada em duas comparações: na linha de base vs 15 dias, com um  $p = 0,034$ ; na linha de base vs 30 dias, com um  $p = 0,011$ . Esta redução não persistiu quando da avaliação entre a linha de base vs 90 dias ( $p = 0,068$ ). E, nos outros quatro grupos (A, B, C, e E) não ocorreu alteração significativa no  $T_3$ .

#### 5.2.4.2 Análise Comparativa de Triiodotironina entre os Grupos



Os valores de variações percentuais médias, variações percentuais medianas, variações percentuais mínimas, variações percentuais máximas e desvios padrões das variações percentuais de  $T_3$ , sempre para cada momento em relação ao momento basal, estão apresentados na tabela 18. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos, na tabela 19.

**Tabela 18: Variações percentuais do  $T_3$  para cada dois momentos em todos os grupos**

Variável (variações percentuais)	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
$T_3$ 15-basal	A	10	-3,11	-10,60	-30,14	44,86	24,73
	B	13	-3,89	-14,05	-29,21	120,27	38,36
	C	15	2,02	3,85	-25,85	63,04	21,98
	D	15	-8,57	-7,74	-46,64	24,76	19,19
	E	14	-5,46	-11,64	-41,42	55,75	24,92
$T_3$ 30-basal	A	10	-6,00	-5,97	-43,47	38,56	20,59
	B	13	3,38	-7,49	-28,06	114,86	36,37
	C	15	-6,96	-9,73	-29,91	48,91	18,86
	D	15	-14,41	-19,15	-44,74	13,96	17,90
	E	14	-8,26	-5,19	-46,38	30,21	20,80
$T_3$ 90-basal	A	10	-2,85	-3,29	-30,64	23,35	18,26
	B	13	-5,82	-14,88	-43,21	97,30	35,87
	C	15	0,47	-5,98	-17,01	51,55	18,75
	D	15	-10,01	-10,76	-36,32	22,79	16,45
	E	14	-6,05	-4,08	-34,82	30,97	20,33

Os resultados das variações percentuais nas dosagens dos níveis plasmáticos de  $T_3$ , para cada momento em relação ao basal, em todos os grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (10).

**Tabela 19: Valores de p\* para as comparações entre cada dois grupos em relação à variação percentual ocorrida entre a avaliação basal e os momentos consecutivos da avaliação de  $T_3$**

Variável	A x B	A x C	B x C	D x E	B x D	C x E
$T_3$ 15-basal	0,738	0,461	0,058	0,949	0,586	0,252
$T_3$ 30-basal	0,832	0,807	0,387	0,451	0,118	0,880
$T_3$ 90-basal	0,313	0,935	0,080	0,715	0,821	0,425

(\*) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Nas variações percentuais de  $T_3$ , nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas em nenhum dos períodos avaliados.

Todavia, podemos destacar que ocorreu uma tendência ( $p = 0,058$ ) de diferença estatística, entre os grupos B e C.

Em seguida, apresentamos a tabela 20, com os dados agrupados dos níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos avaliados em todos os grupos.

**Tabela 20: Níveis Plasmáticos dos Hormônios Tireoidianos Avaliados em Todos os Grupos**

Grupos	Hormônios Tireoidianos	L B		15 Dias		30 Dias		90 Dias	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Grupo A	TSH (mUI/L)	1.62	1.89	1.73	1.54	1.36	1.00	2.67	2.23
	T3 (ng/dl)	109.17	34.48	105.77	41.12	97.88	20.31	101.4	20.07
	T4 (ng/dl)	9.65	2.52	9.84	2.54	8.75	1.88	9.48	2.47
	T4L (ng/dl)	1.53	0.22	1.61	0.38	1.42	0.21	1.44	0.28
Grupo B	TSH (mUI/L)	1.54	1.60	1.98	3.91	1.53	2.08	0.90	0.82
	T3 (ng/dl)	124.20	36.85	113.38	30.44	121.09	24.99	111.38	31.47
	T4 (ng/dl)	10.8	3.16	10.75	3.58	10.79	2.76	11.15	4.53
	T4L (ng/dl)	1.63	0.31	1.65	0.31	1.60	0.27	1.61	0.33
Grupo C	TSH (mUI/L)	2.48	1.95	1.76	1.69	1.71	1.27	1.36	1.27
	T3 (ng/dl)	110.97	23.64	109.84	18.36	100.88	19.88	109.88	24.85
	T4 (ng/dl)	9.23	2.47	9.78	1.88	9.29	2.00	9.65	2.26
	T4L (ng/dl)	1.44	0.36	1.53	0.20	1.46	0.26	1.53	0.3
Grupo D	TSH (mUI/L)	2.41	1.05	2.37	1.18	1.75	0.88	2.22	1.25
	T3 (ng/dl)	139.16	34.51	<b>123.56 *</b>	<b>24.63</b>	<b>115.88 *</b>	<b>24.24</b>	122.86	28.74
	T4 (ng/dl)	7.95	1.50	<b>7.33 *</b>	<b>1.29</b>	<b>7.01 *</b>	<b>1.12</b>	<b>7.16 *</b>	<b>1.22</b>
	T4L (ng/dl)	1.19	0.16	1.18	0.15	1.16	0.11	1.15	0.12
Grupo E	TSH (mUI/L)	2.84	2.10	2.30	1.57	2.74	1.88	2.88	1.69
	T3 (ng/dl)	120.41	22.76	112.55	32.24	107.57	20.36	110.84	23.58
	T4 (ng/dl)	7.09	1.35	6.62	1.11	6.57	1.24	6.47	1.28
	T4L (ng/dl)	1.15	0.13	1.12	0.14	1.1	0.14	1.11	0.14

(\*) Significância estatística com  $p < 0,05$ .

### 5.3 DOSAGEM DO ANTICORPO ANTITIREOPEROXIDASE

#### 5.3.1 Análise da Variação do Anticorpo Antitireoperoxidase em Cada Grupo

Os resultados de médias (e medianas quando apropriado) e desvios padrões das dosagens laboratoriais de ATPO, em cada um dos cinco grupos, nos dois momentos de avaliação da pesquisa, estão apresentados na tabela 21 e no gráfico 5, bem como o valor de p do teste estatístico.

**Tabela 21: Dosagens de ATPO em cada grupo**

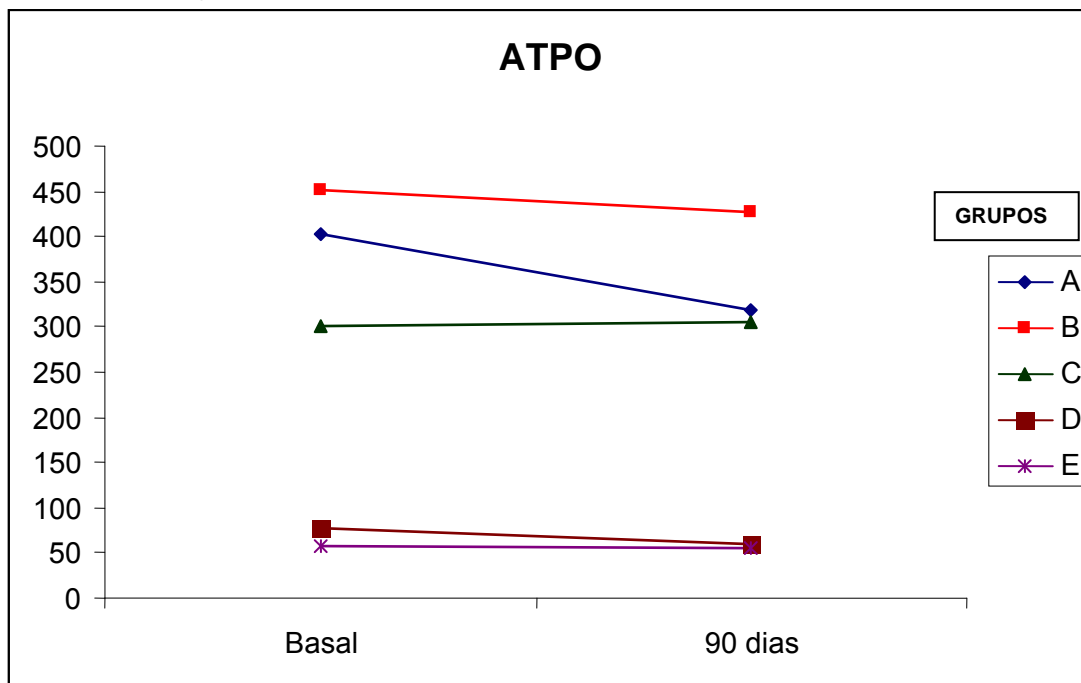
Grupo	ATPO (Média ± desvio padrão)		Valor de p**
	O (basal)	90 dias	
Controle (A)	401,70 ± 358,66	319,08 ± 315,28	<0,001
Fluox + hipo (B)	451,95 ± 425,85	427,69 ± 421,4	0,420
Sertr + hipo (C)	300,59 ± 379,4	306,03 ± 382,88	0,783
Fluoxetina (D)	76,83 ± 126,89	59,21 ± 102,28	0,107
Sertralina (E)	57,55 ± 164,73*	55,05 ± 156,05*	0,398

(\*) Mediana (mínimo - máximo): basal = 10 (10 - 629) e 90 dias = 10 (10 - 596)

(\*\*) Teste t de Student para amostras pareadas para os grupos A, B, C e D.

Teste não-paramétrico de Wilcoxon para o grupo E

**Gráfico 5: Variação do ATPO nos cinco grupos**



Os resultados dos níveis plasmáticos de ATPO, em cada um dos cinco diferentes grupos, estão representados em gráficos individuais na sessão dos apêndices (11).

Resumindo, foi observada, no grupo A, uma redução significativa de ATPO, na comparação entre a linha de base vs 90 dias, com um  $p < 0,001$ . E, nos quatro grupos que receberam medicação antidepressiva (B,C,D e E) não ocorreu alteração significativa de ATPO.

### 5.3.2 Análise Comparativa de Anticorpo Antitireoperoxidase entre os Grupos

Os valores de variações percentuais médias, variações percentuais medianas, variações percentuais mínimas, variações percentuais máximas e desvios padrões das variações percentuais de ATPO, sempre para o momento 90 dias em relação ao momento basal, estão apresentados na tabela 22. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos, na tabela 23.

**Tabela 22: Variações percentuais do ATPO entre linha de base e 90 dias em todos os grupos**

Variável (variações percentuais)	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
ATP 90-basal	A	10	-20,42	-22,95	-40,43	0,00	13,74
	B	13	-5,15	0,00	-53,28	108,93	41,43
	C	15	0,11	-6,86	-53,18	147,27	45,92
	D	15	-5,25	0,00	-82,87	62,79	30,76
	E	14	-2,58	0,00	-35,06	11,14	10,99

Os resultados das variações percentuais nas dosagens dos níveis plasmáticos de ATPO, para o momento 90 dias em relação ao basal, em todos os grupos, estão representados em gráfico individual na sessão dos apêndices (12).

**Tabela 23: Valores de p\* para as comparações do ATPO, entre cada dois grupos, e entre a linha de base e 90 dias**

Variável	A x B	A x C	B x C	D x E	B x D	C x E
ATPO 90-basal	0,284	0,080	1,000	0,949	0,751	0,186

(\*) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Nas variações percentuais de ATPO, nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas entre a linha de base e o final do estudo (90 dias).

#### 5.4 AVALIAÇÃO DA ESCALA HAM-D DE INTENSIDADE DE SINTOMAS DEPRESSIVOS

##### 5.4.1 Análise da Variação da Escala HAM-D em Cada Grupo

Os resultados de médias, medianas, mínimo, máximo e desvios padrões dos índices da escala HAM-D, em cada um dos quatro grupos com DM, nos dois momentos de avaliação da pesquisa, na linha de base e ao final do estudo, aos 90 dias, e sua variação percentual estão apresentados na tabela 24.

**Tabela 24: Escores HAM-D e sua variação % em cada grupo com DM**

Variável	Grupo	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
HAM-D LB	B	13	25,38	26,00	21	31	3,10
	C	15	23,40	23,00	20	28	2,72
	D	15	23,07	22,00	20	29	3,15
	E	14	22,64	22,00	20	26	2,13
HAM-D 90 dias	B	13	21,15	20,00	19	25	1,99
	C	15	19,20	20,00	13	23	2,76
	D	15	5,60	5,00	2	12	3,18
	E	14	6,46	5,00	1	18	5,29
Var% HAM-D LB x 90 dias	B	13	-16,14	-14,81	-28,57	-8,33	7,03
	C	15	-17,90	-15,38	-38,10	-5	8,07
	D	15	-75,59	-76,19	-91,67	-53,85	13,31
	E	14	-72,17	-76,92	-96	-28	20,84

##### 5.4.2 Análise da Variação da Escala HAM-D Versus a Variação dos HT

A única variável onde se identificou significância estatística foi  $T_3$  nos grupos B (DM com hipotireoidismo corrigido e fluoxetina) e E (DM eutireóides e sertralina). Pode-se inferir a existência de uma associação entre as variações de



HAM-D e as variações de  $T_3$ . Uma redução de  $T_3$  entre o basal e 90 dias está associado a uma maior diminuição na escala HAM-D entre a avaliação na linha de base e na de 90 dias, conforme tabela 25 e gráficos 6 e 7.

**Tabela 25: Correlação HAM-D e os HT em cada grupo com DM**

Grupo	Variáveis	N	Coef de correlação de Spearman	Valor de p
Fluox + hipo (B)	HAM-D x TSH	13	-0,07	0,816
	HAM-D x $T_{4L}$	13	-0,34	0,262
	HAM-D x $T_4$	13	-0,38	0,206
	HAM-D x $T_3$	13	-0,65	<b>0,016</b>
Sertr + hipo (C)	HAM-D x TSH	15	0,17	0,545
	HAM-D x $T_{4L}$	15	0,09	0,750
	HAM-D x $T_4$	15	-0,05	0,852
	HAM-D x $T_3$	15	0,08	0,766
Fluoxetina (D)	HAM-D x TSH	15	0,29	0,292
	HAM-D x $T_{4L}$	15	0,37	0,175
	HAM-D x $T_4$	15	0,26	0,354
	HAM-D x $T_3$	15	0,06	0,825
Sertralina (E)	HAM-D x TSH	14	0,03	0,915
	HAM-D x $T_{4L}$	14	-0,39	0,184
	HAM-D x $T_4$	14	0,02	0,943
	HAM-D x $T_3$	14	-0,68	<b>0,011</b>

**Gráfico 6: Variação percentual entre escores HAM-D e os valores de  $T_3$ , no grupo B**

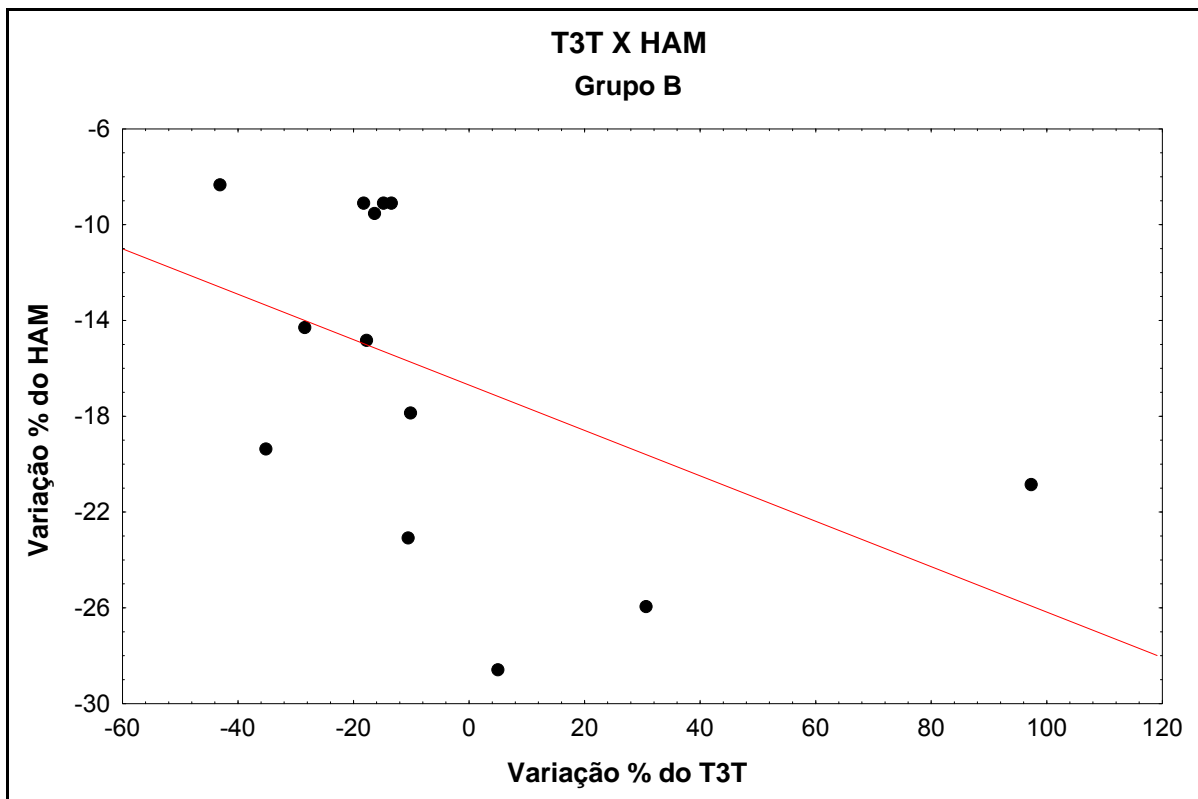
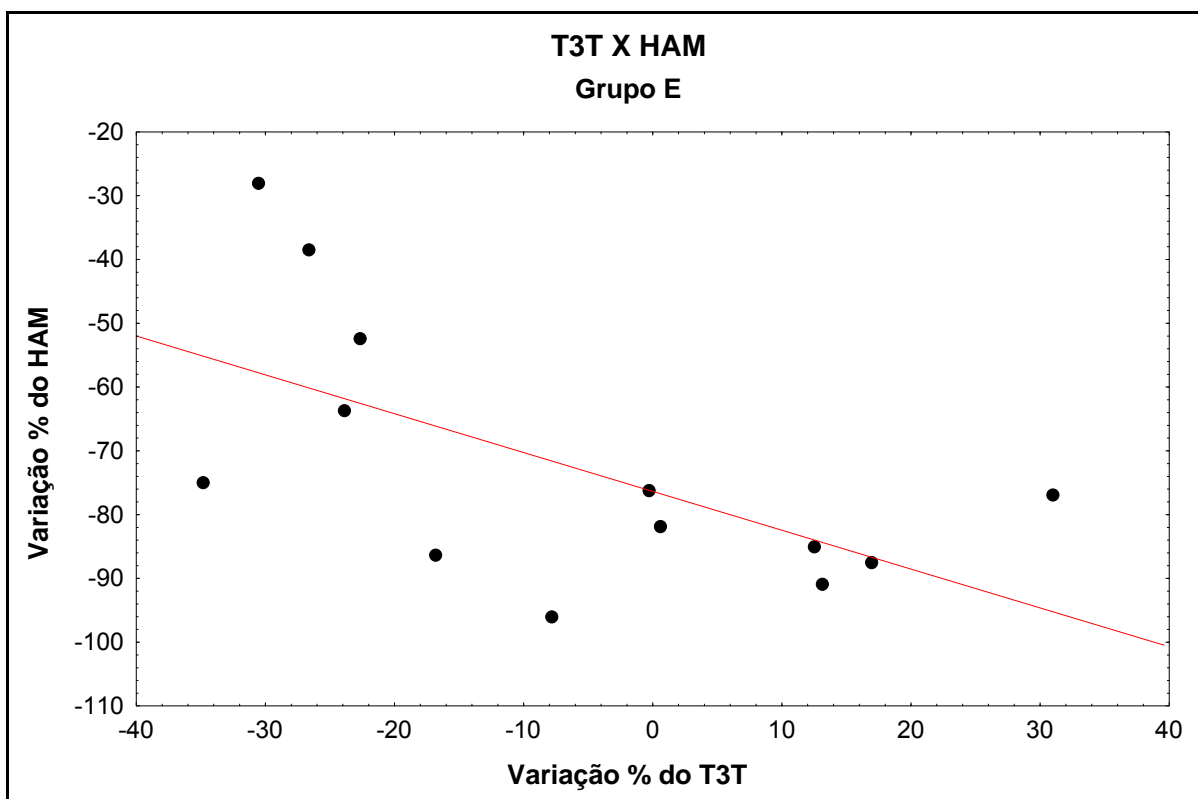


Gráfico 7: Variação percentual entre escores HAM-D e os valores de  $T_3$ , no grupo E



## **6 DISCUSSÃO**

### **6.1 INTRODUÇÃO**

Ocorreram na amostra total 33 casos de não coleta de material para a pesquisa. No grupo A foram dez casos, no grupo B sete, no grupo C cinco, no grupo D cinco e no grupo E seis casos de abandono. Em alguns casos houve comparecimento em todas as consultas, porém, o paciente não realizou a coleta do sangue (três casos no grupo A, três no grupo B, dois no grupo C, três no grupo D e um no grupo E). No grupo A ocorreram três casos de abandono por mudança importante na condição de vida: um caso de falecimento na família e dois de mudança de residência. No grupo B dois abandonos por não ocorrer resposta desejada com o antidepressivo e um caso devido a efeito adverso (cefaléia). No grupo C dois casos também por efeitos adversos (redução de libido e ansiedade). No grupo D um caso por efeito adverso (cefaléia). No grupo E um caso mudou de cidade, e dois por efeitos adversos (aumento de peso e sedação). Um fator importante que pode ter contribuído no número de abandonos foi o fato de que o local de coleta dos exames era diferente e distante dos dois locais de pesquisa.

Em relação à distribuição no gênero, com a participação de somente cinco pacientes masculinos, destacamos que, na depressão assim como no hipotireoidismo primário, tanto os índices epidemiológicos quanto a iniciativa da procura por tratamento são maiores nas mulheres (ANDREASEN; BLACK, 2001; LARSEN et al., 2003). Acreditamos que nossa amostragem, assim distribuída no gênero, ficou bastante próxima da condição clínica vivenciada no cotidiano dos serviços de saúde.

## 6.2 TIREOTROPINA

O aumento significativo ( $p = 0,024$ ) encontrado aos 90 dias no grupo A foi um achado inesperado, pois sendo um grupo que não sofreu a interferência de variáveis independentes, e estando em dose de reposição hormonal estável, deveria manter também estáveis os índices plasmáticos dos hormônios tireoidianos. Levantamos a hipótese de que, alguns pacientes deste grupo não tenham utilizado adequadamente a medicação hormonal prescrita, o que justificaria os resultados encontrados. Importante destacar que mesmo com o aumento significativo encontrado, os índices séricos permaneceram na faixa de referência do hormônio tireoidiano.

Nos outros quatro grupos de pacientes com depressão maior, tanto nos dois grupos de pacientes hipotireoideos com reposição hormonal (B e C) quanto nos eutireoideos (D e E), não ocorreu ao longo dos 90 dias em que receberam a medicação antidepressiva, tanto com fluoxetina quanto com a sertralina, variação significativa nos níveis plasmáticos de TSH.

Como os grupos de pesquisa com quadro depressivo não apresentaram alteração significativa de TSH, questionamos se o fato de receberem maior atenção por parte do investigador poderia funcionar como um fator facilitador da adesão farmacológica. Esta possibilidade pode ser reforçada pelo fato de que o grupo A foi o que apresentou maior número de abandonos durante o período de pesquisa. Esta é uma questão intrigante, pois, contraria os achados clássicos (ANDREASEN; BLACK, 2001; KENNEDY et al., 2004) de que a presença de doença depressiva costuma ser um elemento que atrapalha, de modo geral, a adesão à outros tratamentos.

Nossos achados, quanto ao efeito de antidepressivos ISRS sobre a tireotropina em pacientes deprimidos, estão em conformidade com a maioria das pesquisas anteriores, pois em seis estudos (SHELTON et al., 1993; BRADY et al., 1994; KONIG et al., 2000; SAGUD et al., 2002; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004) não foi encontrada alteração do TSH. Destes, em três deles foi empregado a fluoxetina (SHELTON et al., 1993; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004), e em dois deles o antidepressivo utilizado foi a sertralina (SAGUD et al., 2002; GITLIN et al., 2004).

A literatura cita dois estudos em que houve aumento significativo de TSH com os ISRS, fluvoxamina (HOFLICH et al., 1992) e com sertralina (EKER et al., 2008). No estudo de HOFLICH et al. (1992) além de ter sido empregado um medicamento ISRS diverso dos utilizados por nós, os pacientes estavam hospitalizados, provavelmente representando um grupo mais grave de deprimidos, o tempo de avaliação foi de somente quatro semanas, e este resultado de aumento significativo de TSH, não foi replicado em outro estudo (BRADY et al., 1994) que avaliou o mesmo antidepressivo, em seis semanas.

O estudo que encontrou aumento significativo de TSH (EKER et al., 2008) em 11 pacientes ambulatoriais que receberam sertralina, não obteve alteração significativa deste mesmo hormônio tireoideano quando investigou 26 pacientes ambulatoriais que receberam venlafaxina, sabidamente um antidepressivo com ação serotoninérgica e também noradrenérgica. Os autores não levantaram hipóteses para esta diferença, nem questionam sobre a possibilidade da ação noradrenérgica do medicamento inibir o efeito de aumento dos níveis plasmáticos de TSH encontrado com o medicamento com ação somente serotoninérgica (sertralina). Este estudo apresentou um desenho metodológico bastante semelhante ao nosso, porém com resultado diverso. O seu resultado, de aumento de TSH na administração de sertralina em deprimidos parece contrariar as evidências já citadas em nossa revisão, de que, em alguns quadros depressivos, ocorre aumento do TRH e também haveria redução do TRH, em animais, na administração de fluoxetina e de sertralina.

Assim, acreditamos que nossos resultados dão consistência a possibilidade de que o emprego de fluoxetina e sertralina não interferem nos níveis periféricos de TSH em pacientes com DM. Existem, em conformidade com nosso resultado, outros

quatro estudos (SHELTON et al., 1993; SAGUD et al., 2002; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004), e somente um em contrário (EKER et al., 2008).

Outra consideração clínica importante retirada de nosso estudo diz respeito ao fato de que não houve alteração significativa nos índices séricos de TSH nos grupos de pacientes portadores de depressão maior em comorbidade com hipotireoidismo primário corrigido, tanto com o emprego de fluoxetina quanto com sertralina.

Quanto às variações percentuais nos índices plasmáticos de TSH, a alteração significativa encontrada no período entre a linha de base e 30 dias na comparação entre os grupos D e E ( $p = 0,033$ ), indicou uma variação entre os grupos com a taxa média de -22,42% no grupo D contra 7,95% no grupo E. Esta alteração significativa, representando uma redução inicial maior no grupo D do que no grupo E, não se manteve na avaliação entre a linha de base e os 90 dias de estudo. Os níveis plasmáticos de TSH permaneceram dentro da faixa normal eutireoidiana nos dois grupos (D e E) durante o período de pesquisa. Esta diferença ocorreu principalmente pela redução dos níveis séricos no grupo D, o que nos indica um efeito transitório, porém, sem repercussão clínica, da fluoxetina sobre o TSH em pacientes com DM. Esta tendência também ocorreu no mesmo grupo quando da avaliação do  $T_3$ , todavia, não houve diferença estatística. É possível que este resultado tenha ocorrido por outros fatores não relacionados diretamente com as variáveis analisadas, considerando a íntima e complexa relação existente entre os HT e os sistemas de neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgicas.

Como já vimos, evidências da complexa relação do eixo HHT com a doença depressiva existem desde há algum tempo. Vários achados (ESPOSITO, PRANGE JR; GOLDEN, 1997; HENLEY; KOEHNLE, 1997; HADDOW et al, 1999; GILBERT et al., 2007) dão destaque à importância dos hormônios tireoidianos tanto no desenvolvimento quanto no funcionamento normal do cérebro adulto, uma vez que regulam a transcrição de genes específicos, aumentam a neurotransmissão cortical serotoninérgica e regulam as funções centrais noradrenérgicas e gabaérgicas.

As alterações significativas obtidas no período entre a linha de base e 90 dias na comparação entre os grupos A e B ( $p = 0,042$ ) e entre os grupos A e C ( $p = 0,008$ ) devem estar refletindo o aumento significativo de TSH encontrado aos 90

dias no grupo A, já apresentado acima como sendo causado por provável uso irregular da reposição hormonal.

Todavia, a alteração significativa observada no período entre a linha de base e 90 dias na comparação entre os grupos C e E ( $p = 0,012$ ) desperta curiosidade. Ocorreu uma variação entre os grupos com a taxa média de  $-26,76\%$  no grupo C contra  $21,33\%$  no grupo E. Esta diferença ocorreu pela diminuição dos valores médios de TSH encontrado aos 90 dias de estudo, de  $1,36 \pm 1,27$ , no grupo C contra um aumento dos valores médios de TSH, encontrado aos 90 dias de estudo, de  $2,88 \pm 1,69$ , no grupo E. Assim observado, ao longo do emprego do antidepressivo sertralina, pode ocorrer uma diferença nos efeitos sobre o TSH, caso o paciente tenha ou não hipotireoidismo primário corrigido com reposição hormonal. Observa-se, no gráfico 1, uma redução no grupo C, dos valores de TSH, entre os 30 ( $1,71 \pm 1,27$ ) e os 90 ( $1,36 \pm 1,27$ ) dias do estudo, contra um aumento no grupo E, entre os 30 ( $2,74 \pm 1,88$ ) e os 90 ( $2,88 \pm 1,69$ ) dias do estudo. Desta forma, existe a possibilidade de ocorrer efeitos inversos com o mesmo antidepressivo (sertralina), reduzindo os níveis séricos de TSH em pacientes deprimidos com hipotireoidismo primário em reposição hormonal e aumentando nos deprimidos eutireoideos. Esta ação parece ocorrer mais em longo prazo, e sugerimos pesquisa com a mesma população, porém com maior tempo de observação, para confirmar ou não esta tendência.

Reforçando esta última possibilidade, vale destacar que também ocorreu a mesma variação de valores do TSH na avaliação comparativa entre os grupos B e D, aos 90 dias de estudo, com diminuição dos valores médios de TSH no grupo B, de  $0,90 \pm 0,82$ , contra um aumento dos valores médios de TSH no grupo D, de  $2,22 \pm 1,25$ . Entretanto, esta diferença não alcançou diferença estatística, com um valor de  $p = 0,077$ .

Nossos achados em relação ao efeito da sertralina em pacientes hipotireoideos com reposição hormonal contrariam a descrição de MCCOWEN, GARBER e SPARK (1997) em que ocorreu elevação dos níveis séricos do TSH, e os pacientes necessitaram de aumento na dose do hormônio tireoidiano exógeno. Em nosso estudo, no período de 90 dias de emprego de sertralina, não ocorreu uma redução na eficácia do hormônio tireoidiano.

### 6.3 TIROXINA

Foi encontrada, no grupo D, uma redução significativa de  $T_4$ , ao longo do estudo ( $p = 0,016$ ), identificada nas três comparações realizadas entre a linha de base e os momentos de avaliação hormonal do estudo. Apesar da diminuição significativa, os níveis plasmáticos de  $T_4$  permaneceram dentro da faixa normal de referência durante o período de pesquisa.

Nos outros quatro grupos (A, B, C, e E) não ocorreu alteração significativa na tiroxina.

A literatura apresenta um corpo de evidências que sugere a redução periférica deste hormônio com o emprego de vários antidepressivos ISRS, com estudos replicando este achado com fluvoxamina (HOFLICH et al., 1992), paroxetina (KONIG et al., 2000), fluoxetina (GITLIN et al., 2004) e sertralina (GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008). Nossa pesquisa reforça este achado, sendo, segundo, nosso conhecimento, a segunda investigação com fluoxetina a apresentar redução significativa do  $T_4$  em pacientes deprimidos eutireoideos.

Ainda podemos dizer, entretanto, que esta evidência carece de consistência, uma vez que outros estudos com fluoxetina não obtiveram os mesmos resultados, não encontrando alteração significativa nas taxas séricas deste hormônio (SHELTON et al., 1993; GENDALL et al., 2003). Neste último estudo (GENDALL et al., 2003) os autores identificaram uma diminuição significativa de  $T_4$  somente nos pacientes respondedores à fluoxetina.

Acrescentando cautela na interpretação dos resultados encontrados, lembramos 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 (HENDRICK; ALTSHULER; WHYBROW, 1998). Assim, a diminuição de tiroxina com o tratamento pode ser causada por um efeito não específico de diminuição do estresse que ocorre com o alívio do quadro psiquiátrico.

Não ocorreu redução significativa dos níveis plasmáticos de tiroxina com o emprego de sertralina em deprimidos eutireoideos. Foi observado o mesmo resultado em pesquisa anterior (SAGUD et al., 2002), e mais uma vez será necessário considerarmos as contradições da literatura, com a existência de estudos com outros resultados, de redução significativa deste hormônio na vigência



do emprego de sertralina (GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008). Apesar do achado, em nosso estudo, de não haver alteração estatística significativa no grupo E, com um valor de  $p = 0,223$ , pode-se observar, nos valores numéricos, que houve uma redução nos níveis do hormônio ao longo do estudo, com níveis basais de  $7,09 \pm 1,35$ , aos 15 dias de  $6,62 \pm 1,11$ , aos 30 dias de  $6,57 \pm 1,24$  e aos 90 dias de  $6,47 \pm 1,28$ , conforme a tabela 8 e o gráfico 2. Talvez, na vigência de um período maior de pesquisa os níveis continuassem a baixar, alcançando diferença significativa. Em conformidade com esta hipótese, existe um relato de paciente adolescente em que a sertralina diminuiu significativamente a concentração sérica total de  $T_4$ , após 18 meses de uso do antidepressivo. Futuras pesquisas deverão considerar um tempo maior de avaliação para um possível esclarecimento desta questão.

Tem sido proposto que a depressão causa uma inibição da enzima D-II, provavelmente, devido ao aumento dos níveis de cortisol (NEMEROFF, 1989) contribuindo para a redução da serotonina central, e já foi sugerida a existência de redução da conversão por deiodinação de  $T_4$  para  $T_3$  durante a doença depressiva (KIRKEGAARD; KORNER; FABER, 1990). O uso de fluoxetina (BAUMGARTNER et al., 1994) em ratos demonstrou um aumento da atividade de D-II e uma diminuição da atividade D-III, efeitos que provavelmente conduzem a um aumento da função serotoninérgica central. Segundo HENLEY e KOEHNLE (1997) um defeito nas deiodinases cerebrais pode ser um fator patogênico na depressão maior. De acordo com nosso resultado no grupo D, esta via de investigação nos parece promissora, conferindo provável explicação para a redução nos níveis centrais e periféricos de  $T_4$  no emprego da fluoxetina. Mais uma vez, nos parece importante considerar esta relação HTT - DM bastante complexa e sujeita a intervenção de outros fatores, pois, em nosso estudo não encontramos o mesmo efeito com a sertralina, e até o momento esta fica uma questão em aberto para novas investigações.

Um aspecto importante desta complexa relação é que as evidências atuais indicam que somente em torno de 25% dos quadros de DM apresentam alteração discretas nos níveis plasmáticos de  $T_4$ . É provável que estes pacientes tenham a tendência a apresentar uma redução de tiroxina quando do tratamento antidepressivo, e os 75% restantes podem não responder da mesma forma.

Os pacientes deprimidos portadores de hipotireoidismo primário corrigido com hormônio exógeno tratados com fluoxetina (grupo B) e com sertralina (grupo C)

não apresentaram alteração significativa os níveis periféricos de  $T_4$ . Levantamos a questão de que a utilização da reposição hormonal possa exercer um efeito protetor, impedindo, no período de 90 dias, a ocorrência de redução dos níveis séricos de tiroxina em pacientes que recebem os ISRS pesquisados, especialmente quanto ao emprego de fluoxetina. Nestes grupos a ação terapêutica não estaria relacionada aos efeitos tireoidianos centrais promovidos pelos antidepressivos.

Nossos achados novamente contradizem as descrições de casos relatadas por MCCOWEN, GARBER e SPARK (1997) de pacientes com hipotireoidismo recebendo dose estável de reposição hormonal, em que, a adição de sertralina reduziu o nível plasmático de tiroxina.

Destacamos a importância de nossos achados em pacientes deprimidos hipotireoideos com reposição hormonal, com o emprego dos antidepressivos, fluoxetina e sertralina, que indicam a utilização segura destes medicamentos nesta população, no período de 90 dias.

Nas variações percentuais de  $T_4$ , nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas em nenhum dos períodos avaliados.

#### 6.4 TIROXINA LIVRE

Foi identificada, no grupo A, uma redução significativa de  $T_4L$  ( $p = 0,049$ ), identificada em duas comparações: entre 15 dias vs 30 dias, com um  $p = 0,013$ ; e de 15 dias vs 90 dias, com um  $p = 0,026$ . Destacamos que mesmo com a redução significativa encontrada, os índices séricos permaneceram dentro dos padrões de referência do hormônio tireoidiano.

E, nos quatro grupos que receberam medicação antidepressiva (B, C, D e E) não ocorreu alteração significativa de tiroxina livre.

Assim como foi discutido quanto aos achados em relação ao TSH, acreditamos que esta alteração no grupo A tenha sido produzida principalmente por adesão irregular à terapia de reposição, do que a qualquer outro fator.

Quanto aos nossos achados referentes aos grupos D e E, eles encontram-se em consonância à literatura, com todos os quatro estudos anteriores tendo obtido o mesmo resultado, isto é, não houve alteração significativa neste hormônio (SHELTON et al., 1993; GENDALL et al., 2003; GITLIN et al., 2004; EKER et al., 2008). Porém, lembramos que GENDALL et al. (2003) identificaram uma diminuição

significativa de  $T_4L$  somente nos pacientes respondedores à fluoxetina. Já, na pesquisa de BROUWER et al. (2006) que investigou a relação da resposta antidepressiva com os HT, com o antidepressivo paroxetina em pacientes com DM, não foi encontrada alteração significativa nos índices plasmáticos de  $T_4L$  em ambos os grupos: respondedores ou não ao medicamento.

Sobre os resultados com os grupos B e C, em que não aconteceram alterações significativas, novamente encontramos dados que reforçam a noção de que o emprego dos antidepressivos ISRS, fluoxetina e sertralina, podem ser realizados com segurança em pacientes portadores de hipotireoidismo primário com reposição hormonal exógena, no período de 90 dias. Em sintonia com nossos achados, destacamos a pesquisa de POP et al. (1998) que avaliou a relação entre depressão e doenças tireoidianas autoimunes em mulheres na perimenopausa e não encontrou relação significativa entre os níveis de  $T_4L$  com a sintomatologia depressiva.

Em relação ao  $T_4$  é provável que o  $T_4L$  esteja menos sujeito a variações com o emprego de medicamentos antidepressivos. Todavia, não conseguimos levantar uma hipótese explicativa para esta condição, assim como, não existe nenhuma discussão na literatura sobre este assunto.

Nas variações percentuais de  $T_4L$ , nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas em nenhum dos períodos avaliados.

## 6.5 TRIIODOTIRONINA

Foi observada, no grupo D, uma redução significativa de  $T_3$  ( $p = 0,017$ ), identificada em duas comparações: na linha de base vs 15 dias, com um  $p = 0,034$ ; na linha de base vs 30 dias, com um  $p = 0,011$ . Esta redução não persistiu quando da avaliação entre a linha de base vs 90 dias ( $p = 0,068$ ). Novamente, mesmo com a redução significativa encontrada, os índices séricos permaneceram dentro dos padrões de referência do hormônio tireoidiano.

E, nos outros quatro grupos (A, B, C, e E) não ocorreu alteração significativa no  $T_3$ .

Houve, portanto, uma diminuição significativa, porém transitória, nos níveis plasmáticos de  $T_3$ , no grupo D. Esta redução inicial, com o emprego de fluoxetina em pacientes deprimidos eutireoideos foi bastante semelhante ao resultado

encontrado no estudo de SHELTON et al. (1993) que com o emprego de fluoxetina, também ocorreu uma diminuição significativa com três semanas e que desapareceu em seis semanas de investigação. É possível, portanto, que o emprego de fluoxetina interfira com este hormônio, na fase inicial e de maneira temporária, pois após um período que variou entre 21 a 30 dias, este efeito não foi mais encontrado. Este efeito de redução inicial e transitória do  $T_3$  não está esclarecido. SHELTON et al. (1993) propõe que isto seja próprio dos antidepressivos com ação serotoninérgica. Todavia, esta explicação não se sustenta, uma vez que vários outros estudos (HOFLICH et al., 1992; BRADY et al., 1994; KONIG et al., 2000; SAGUD et al., 2002) com antidepressivos serotoninérgicos, inclusive o nosso, quando do emprego de sertralina, não replicaram este achado.

Este resultado, de redução significativa inicial e transitória do  $T_3$  no emprego de fluoxetina, nos faz hipotetizar uma correlação com os efeitos de alteração da neurotransmissão serotoninérgica promovido pelo antidepressivo. Sabemos que o aumento da disponibilidade serotoninérgica na fenda sináptica é imediato, dando início a uma cascata de efeitos metabólicos no neurônio pós-sináptico, chegando até a transdução da expressão gênica em um período de algumas semanas (LEONARD; HEALY, 1999; SHANSIS; GREVET, 2000; SADOCK; SADOCK, 2002; KENNEDY et al., 2004; MARANGELL et al., 2006). Como já visto em nossa revisão a fluoxetina promove importantes alterações cerebrais nos HT, seja reduzindo a produção de TRH ou aumentando a atividade das deiodinases. Talvez este efeito da interação cerebral entre a fluoxetina e o  $T_3$ , ocorra em alguns pacientes com maior sensibilidade e esteja em consonância com os efeitos iniciais e imediatos do antidepressivo, que após alcançar um efeito mais em médio prazo por meio da dessensibilização de receptores, regularização da transcrição gênica ou ainda por fatores ainda não conhecidos, seja corrigido.

No grupo E nosso achado, de não encontrar alterações significativas no  $T_3$ , está em concordância com três outros estudos que empregaram outros ISRS: dois com fluvoxamina (HOFLICH et al., 1992; BRADY et al., 1994) e um com paroxetina (KONIG et al., 2000). Mas, é dissonante em relação aos dois estudos existentes com o mesmo medicamento (sertralina), pois GITLIN et al. (2004) encontraram diminuição significativa e SAGUD et al. (2002) obtiveram alterações tempo-dependentes, em pacientes deprimidas hospitalizadas, com aumento significativo

(sem alterações em quatro semanas e com aumento significativo em 24 semanas) deste hormônio. Estes dois estudos apresentaram resultados contrários quanto ao efeito da sertralina nos níveis periféricos de  $T_3$ . Os artigos não apresentam hipóteses explicativas para as alterações encontradas nos níveis séricos de  $T_3$ , nem a pesquisa mais recente, de GITLIN et al. (2004), faz referência ao estudo de SAGUD et al. (2002).

O estudo de SAGUD et al. (2002) também identificou, na linha de base, diminuição significativa deste hormônio em relação ao grupo controle, o que nos remete a chamada “síndrome do baixo  $T_3$ ”. PREMACHANDRA, KABIR e WILLIANS (2006) avaliaram pacientes que necessitaram de hospitalização por quadro de depressão maior, e identificaram a taxa de 6,4% com a síndrome de baixo  $T_3$  (concentração plasmática média de 0,94 nmol/l). Infelizmente, não há relato do efeito do tratamento antidepressivo empregado sobre os níveis de  $T_3$ . Mesmo assim, os autores sugerem a importância da avaliação da função tireoidiana em um subgrupo de pacientes deprimidos.

Uma questão intrigante ao longo de nosso estudo, diz respeito às diferenças de resultados quando da avaliação comparativa entre os dois antidepressivos utilizados. Sabemos que apesar de classificados como pertencentes ao mesmo grupo de antidepressivos, as duas moléculas guardam diferentes efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Assim como, também existem evidências de insucesso terapêutico em alguns pacientes deprimidos com uma molécula e que não ocorre quando da substituição para a outra e vice-versa (LEONARD; HEALY, 1999; SADOCK; SADOCK, 2002; KENNEDY et al., 2004). A propósito, gostaríamos de lembrar que os HT não sofrem metabolização hepática por meio do citocromo P450, o que permitiria alguma frente de hipóteses farmacocinéticas interessantes, visto que os dois antidepressivos empregados em nossa pesquisa apresentam diferentes perfis de inibição desta via enzimática (SADOCK; SADOCK, 2002; LARSEN et al, 2003).

Uma interessante pesquisa alemã (SCHÜLE et al., 2005) procurou avaliar a ação da sertralina em pacientes deprimidos, sobre o eixo HHT. Concluiu que a eficácia terapêutica não apresentava relação com os efeitos sobre a atividade no eixo HHT. De qualquer forma, no atual nível de conhecimento científico, ficamos

frente a várias questões à esclarecer nesta interface HHT - DM - terapia antidepressiva.

Neste momento, a propósito destes achados contraditórios, destacamos uma provável condição na qual, as alterações existentes na aplicação de antidepressivos sobre a função tireoidiana expressem mais precisamente uma situação inespecífica e ainda com poucos elementos esclarecedores nesta interface entre doença depressiva, uso de antidepressivos e hormônios tireoidianos.

De qualquer maneira, ainda nos parece promissor a investigação desta relação neuroendócrina, lembrando dos estudos em SNC (ROZANOV; DRATMAN, 1996; ALTSHULER et al., 2001) que propoem a ação da triiodotironina em núcleos noradrenérgicos (*locus coeruleus* e no núcleo tegmental lateral) possivelmente exercendo papel neuromodulador no sistema noradrenérgico central.

Em relação aos nossos resultados, nos grupos B e C, não houve alterações significativas nos níveis periféricos de triiodotironina, assim como foi com o TSH, o  $T_4$  e o  $T_4L$ .

Nas variações percentuais de  $T_3$ , nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas em nenhum dos períodos avaliados. Todavia, podemos destacar que, na comparação entra a linha de base e os 15 dias, ocorreu uma tendência ( $p = 0,058$ ) de diferença estatística, entre os grupos B e C. Houve uma redução de 3,89% no grupo B e um aumento de 2,02% no grupo C, esta tendência não persistiu nas comparações entre a linha de base e os 30 dias ( $p = 0,387$ ) e os 90 dias ( $p = 0,800$ ).

Ainda em relação ao  $T_3$ , tem sido sugerido (NEMEROFF, 1989; BAUMGARTNER et al., 1994) que a depressão causa uma inibição da enzima D-II conduzindo a diminuição dos níveis cerebrais deste hormônio, também reduzindo, por meio deste mecanismo, os níveis de serotonina cerebral. Na vigência da resposta antidepressiva é possível ocorrer aumento das taxas cerebrais de  $T_3$  e de 5-HT, regularizando um aspecto fisiopatológico da doença depressiva. Com o atual estado de evidências científicas, ainda não entendemos a relação entre estes possíveis efeitos cerebrais e os níveis periféricos do  $T_3$ .

Acrescentando elementos nesta complexa condição lembramos a identificação do polimorfismo da enzima D-II (MENTUCCIA et al., 2002; PEETERS et al., 2003). Em elegante estudo, BROUWER et al. (2006) não encontraram

associação significativa entre a resposta antidepressiva à paroxetina, em 98 pacientes ambulatoriais com DM, e o polimorfismo da enzima deiodinase tipo II.

## 6.6 ANTICORPO ANTITIREOPEROXIDADE

Foi encontrada, no grupo A, uma redução significativa de ATPO, na comparação entre a linha de base vs 90 dias, com um  $p < 0,001$ .

E, nos quatro grupos que receberam medicação antidepressiva (B, C, D e E) não ocorreu alteração significativa de ATPO.

Mais uma vez, nosso estudo obteve alteração significativa (diminuição) no grupo controle (A), sem ter havido nenhuma outra alteração nos grupos que sofreram a intervenção terapêutica com os medicamentos antidepressivos.

Nas variações percentuais de ATPO, nas comparações efetuadas entre os grupos, não ocorreram alterações significativas entre a linha de base e o final do estudo (90 dias).

Conforme esperado, os níveis plasmáticos iniciais (na linha de base) de ATPO foram significativamente maiores nos grupos de pacientes com hipotireoidismo primário (A, B e C) do que nos grupos com função tireoidiana normal (D e E). Os três grupos com hipotireoidismo primário corrigido obtiveram a média nas dosagens do anticorpo de 378.98 IU/ml *versus* 67.52 IU/ml, na média nos dois grupos sem patologia tireoidiana, com um valor de  $p = 0.0001$ .

Apesar de não ter sido o propósito de nossa pesquisa, nossos achados não confirmaram a presença de tireoidite autoimune, quando da avaliação do ATPO, nos pacientes dos grupos (D e E), conforme citações prévias na literatura (JACKSON; ASAMOA, 1999; FOUNTOULAKIS et al., 2006), que identificaram índices variando entre 9 a 20% em pacientes com DM.

Desde 1982, quando GOLD, POTTASH e EXTEIN relacionaram a presença de tireoidite autoimune assintomática e alguns casos de pacientes com depressão, poucos autores se detiveram sobre o tema. Em 1998, POP et al, investigaram a relação entre depressão e doenças tireoidianas autoimunes, em mulheres na perimenopausa, e identificaram que níveis elevados de ATPO ( $\geq$  de 100 U/mL) estavam significativamente relacionados com a doença depressiva, sugerindo uma possível vulnerabilidade para esta patologia. Um grupo grego de pesquisadores (FOUNTOULAKIS et al., 2004; 2006) encontrou evidências de processo autoimune

na glândula tireóide de pacientes com depressão e chegou a propor que a DM possa ser ela mesma uma doença autoimune.

Sabe-se que a depressão, de modo geral, não está relacionada com alterações patológicas da tireóide, sendo rara a associação de doença tireoidiana franca entre pacientes deprimidos. A literatura considera que existe, em um subgrupo de pacientes deprimidos, alguma disfunção tireoidiana sugerindo uma importante interface para, pelo menos, uma parcela destes pacientes. Estes costumam manifestar discretas alterações no funcionamento da glândula, ou do eixo HHT, ou ainda mais raramente, na ativação de processos autoimunes. Apesar de um considerável volume de estudos, ainda não dispomos de dados conclusivos sobre o papel da função tireoidiana na depressão e nem qual seria o perfil ou subtipo de pacientes deprimidos mais susceptível a apresentar estas alterações.

Nossos resultados de não ocorrência de alterações significativas na autoimunidade tireoidiana, quando da avaliação do ATPO, na vigência de tratamento medicamentoso antidepressivo, tanto em pacientes deprimidos com função tireoidiana normal quanto nos deprimidos com hipotireoidismo primário corrigido, confere segurança na aplicação do recurso farmacológico, com a aplicação de fluoxetina e sertralina no tratamento das depressões nestes grupos de pacientes, pelo menos no período de 90 dias. Estes achados estão em consonância com o resultado da pesquisa de ORTH et al. (2001) que investigou o efeito de outra abordagem terapêutica biológica no tratamento de quadros depressivos, a privação do sono, e também não encontraram alterações na imunidade da tireóide.

## 6.7 REDUÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

O escore médio na escala HAM-D nos grupos com DM (B, C, D e E), na linha de base, foi de  $23,6 \pm 2,7$ , com a mediana de 23,2 pontos. Todos os pacientes apresentaram algum grau de melhora nos sintomas depressivos durante o período de tratamento. Ao final da pesquisa, o escore médio foi de  $13,1 \pm 3,3$ , representando uma redução de 45,4%, e a mediana foi de 12,5 pontos, que indicou uma redução de 45,8%.

Ocorreu uma variação importante nos resultados, aos 90 dias de estudo, obtidos nos grupos B e C contra os grupos D e E.



O escore médio na escala HAM-D nos grupos B e C apresentou ao final do estudo uma redução de 17,0%, já, nos grupos D e E sua redução foi de 73,8%. Atribuímos esta marcada diferença na avaliação de resultados ao fato de que os pacientes destes diversos grupos foram avaliados por dois diferentes profissionais. Os pacientes com DM e eutiroideos (grupos D e E) foram acompanhados no estudo por psiquiatra e os pacientes com DM e hipotireoidismo corrigido (grupos B e C) foram acompanhados por endocrinologista, o que contribuiu para a discrepância obtida na observação da melhora sintomatológica depressiva entre os grupos de pacientes do estudo.

Em função desta diferença importante na avaliação da resposta ao tratamento antidepressivo estabelecemos, para análise dos resultados, que a amostra (grupos B, C, D e E) seria considerada como um todo. Desta forma, o grau de melhora (redução) nos escores HAM-D durante os 90 dias de emprego de antidepressivos foi correlacionado com as variações percentuais de TSH,  $T_4$ ,  $T_4L$  e  $T_3$ , nos quatro grupos que receberam medicação antidepressiva.

Não foi encontrada correlação entre a redução dos escores HAM-D e as alterações nos níveis plasmáticos de TSH,  $T_4$  e  $T_4L$  em nenhum dos quatro grupos com DM e que recebeu tratamento antidepressivo.

Também não foi obtida nenhuma correlação entre os níveis séricos de  $T_3$  e os escores HAM-D nos grupos C e D, porém, houve uma correlação estatisticamente significativa entre a redução dos escores HAM-D e a redução plasmática de  $T_3$  tanto no grupo B com um valor de  $p = 0,016$ , como no grupo E com um valor de  $p = 0,011$ .

De modo geral, nossos achados são compatíveis aos já existentes na literatura, uma vez que quatro artigos não obtiveram correlação entre as variações dos HT e a resposta aos medicamentos antidepressivos (HOFLICH et al., 1992; BRADY et al., 1994; SAGUD et al., 2002; GITLIN et al., 2004).

Nosso achado de correlação entre a redução significativa de  $T_3$  e a redução dos escores HAM-D, no grupo de pacientes deprimidos eutireóideos tratados com sertralina (E) é a primeira descrição na literatura, pois, em estudos prévios que avaliaram ação da sertralina, dois deles não encontraram correlação com nenhum HT e a resposta antidepressiva (SAGUD et al., 2002; GITLIN et al., 2004), e outra

pesquisa (EKER et al., 2008) encontrou redução significativa de  $T_4$  associada à resposta ao medicamento.

A diferença encontrada entre nosso estudo e o de EKER et al. (2008) é bastante curiosa, uma vez que ambos empregaram desenhos metodológicos semelhantes. Porque, em nossa pesquisa houve redução significativa de  $T_3$  e em EKER et al. (2008) ocorreu redução significativa de  $T_4$ , nos pacientes deprimidos com função tireoidiana normal respondedores à sertralina? Infelizmente, ainda não dispomos de hipóteses explicativas para esta questão.

Quanto a identificação da correlação, entre a resposta a fluoxetina e a redução nos níveis plasmáticos de  $T_3$  no grupo de pacientes deprimidos e com hipotireoidismo primário corrigido (B), alertamos para a necessidade de aguardar novos estudos com esta população, uma vez, que nosso estudo é pioneiro nesta área.

Todavia, nossos achados foram discrepantes em relação à varios outros de pesquisas anteriores. Exemplificando, SHELTON et al. (1993) identificaram diminuição significativa de  $T_3$  em resposta a fluoxetina em seis semanas, em nosso grupo D não houve esta relação. GENDALL et al. (2003) obtiveram diminuição significativa de  $T_4$  e de  $T_4L$  nos respondedores a fluoxetina em seis semanas, novamente, no grupo D não houve esta relação. E EKER et al. (2008) encontraram diminuição significativa de  $T_4$  nos respondedores a sertralina em onze semanas, e em nosso grupo E não houve esta relação.

Neste momento gostaríamos de realizar uma reflexão a título de hipótese explicativa, sobre a subjetividade e imprecisão do diagnóstico psiquiátrico. É possível que estejamos, a despeito de todo progresso já realizado na semiologia psiquiátrica no que diz respeito à depressão maior, frente a um conceito bastante heterogêneo. Podemos, hoje, estarmos denominando DM, quadros que no futuro não serão aceitos como representantes desta patologia. Assim como, a reconhecida subtificação atual, nos parece longe de oferecer grupos efetivamente homogêneos de pacientes. Estas considerações estão feitas à propósito de, muito debilmente, procurar justificar estes diferentes e alguns contraditórios resultados de pesquisa.

Vimos, dada a grande prevalência da depressão maior e do hipotireoidismo primário na população geral, que provavelmente uma parcela considerável de pessoas faz uso de medicamentos antidepressivos e outra, ainda, utiliza-os na

vigência de terapia de reposição hormonal tireoidiana. Segundo nossa revisão da literatura os dados referentes aos possíveis efeitos dos medicamentos antidepressivos ISRS, hoje os mais amplamente empregados no mundo, sobre a função tireoidiana em pacientes deprimidos ainda são poucos e inconsistentes.

Também, identificamos a inexistência de estudos prospectivos que avaliassem os efeitos da terapia medicamentosa antidepressiva com ISRS em pacientes deprimidos e portadores de hipotireoidismo primário corrigido com hormônio exógeno. Assim como não identificamos nenhum estudo que tivesse o interesse de investigar a ação destes antidepressivos sobre a autoimunidade tireoidiana, seja em pacientes com somente DM, ou com DM e hipotireoidismo primário corrigido.

Procuramos com nosso estudo acrescentar dados em todas as áreas acima citadas. Observamos, mesmo assim, que o exame sobre o efeito dos antidepressivos ISRS sobre a função e autoimunidade tireoidiana ainda não permite um conhecimento mais preciso quanto às causas envolvidas nesta interface clínica. Todavia, podemos afirmar, com as informações encontradas que o emprego destes medicamentos parece não oferecer riscos para a função e a autoimunidade tireoidiana, no período de tratamento de 90 dias.

## 7 CONCLUSÕES

Nossa hipótese principal de pesquisa, de que os ISRS, fluoxetina e sertralina, interferem, reduzindo significativamente os níveis plasmáticos de  $T_4$  em pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido foi confirmada apenas no grupo de pacientes deprimidos eutiroideanos que receberam o antidepressivo fluoxetina. O emprego de sertralina em deprimidos eutireoideos, não confirmou a hipótese de pesquisa, pois não ocorreu redução significativa dos níveis plasmáticos de tiroxina nestes pacientes.

Quanto às hipóteses secundárias de pesquisa nossos resultados obtiveram as seguintes conclusões.

A hipótese de pesquisa de que os ISRS, fluoxetina e sertralina, não interferem no TSH em pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido foi confirmada.

Em relação aos pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido recebendo os antidepressivos, fluoxetina e sertralina, como não foram encontradas alterações significativas nos índices de  $T_4L$ , a hipótese de pesquisa se confirmou.

Já a hipótese de pesquisa, de que os ISRS, fluoxetina e sertralina, não interferem no  $T_3$  de pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário

corrigido, podemos afirmar, de modo geral, que foi confirmada, havendo, no entanto, a ressalva de que, no emprego de fluoxetina, em pacientes deprimidos e eutireoideos, ocorreu uma redução estatisticamente significativa, inicial e transitória.

A hipótese de pesquisa, de que os ISRS, fluoxetina e sertralina, não interferem na autoimunidade tireoidiana, quando da avaliação do ATPO, de pacientes deprimidos com e sem hipotireoidismo primário corrigido, foi confirmada.

E como não foi encontrada correlação significativa entre a redução dos escores HAM-D e as alterações nos níveis plasmáticos de TSH, T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L em nenhum dos grupos com DM que receberam tratamento antidepressivo, a hipótese de pesquisa, de que os ISRS, fluoxetina e sertralina, diminuem os níveis plasmáticos de T<sub>4</sub>, principalmente nos pacientes deprimidos respondedores aos medicamentos antidepressivos, não foi confirmada. Encontramos, todavia, uma correlação estatisticamente significativa entre a redução dos escores HAM-D e a redução plasmática de T<sub>3</sub> tanto no grupo de pacientes com DM e hipotireoidismo primário corrigido que receberam fluoxetina, como no grupo de pacientes com DM e função tireoidiana normal que receberam sertralina.

Estes resultados foram publicados em artigo de periódico (DE CARVALHO et al., 2009), que foi escolhido pelo editor como um dos *hot topics* daquele número. O artigo está no anexo 3.

É importante destacar que as alterações obtidas os níveis plasmáticos dos HT, quando do emprego dos ISRS em nossa pesquisa, estiveram dentro da faixa de referência normal dos hormônios analisados.

Os resultados de nosso estudo indicaram que ambos os antidepressivos ISRS, fluoxetina e sertralina, não apresentam riscos sobre a função e a autoimunidade tireoidiana na aplicação do tratamento da depressão maior, em pacientes tanto com função tireoidiana normal quanto com hipotireoidismo primário corrigido, por um período de 90 dias de terapia. O emprego destes antidepressivos não foi relacionado com nenhuma alteração clinicamente significativa seja na função ou na autoimunidade tireoidiana, durante o período de investigação.

Destacamos especialmente, em função de sua aplicabilidade clínica, os resultados da utilização segura, neste período inicial de 90 dias, dos medicamentos fluoxetina e sertralina nos pacientes deprimidos e com hipotireoidismo primário corrigido, pois, segundo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo realizado

nesta população. Assim, também nos parece que é a situação de nossa pesquisa quanto ao efeito, novamente sem risco, destes antidepressivos quanto à autoimunidade tireoidiana, em pacientes deprimidos com função tireoidiana normal e naqueles deprimidos com hipotireoidismo primário corrigido comórbido.

O estudo sobre a complexa relação existente entre o eixo HHT, a depressão e as estratégias medicamentosas antidepressivas baseia-se em algumas evidências. Estudos experimentais relacionaram o hipotireoidismo com hipofunção no sistema central serotoninérgico (SINGHAL; RASTOGI; HRDINA, 1975; CLEARE; MCGREGOR; O'KEANE, 1995; CLEARE et al., 1996; BAUER; HEINZ; WHYBROW, 2002). Outra fonte de evidências sobre a interação da serotonina com as alterações tireoidianas provêm dos estudos (BAUMGARTNER et al., 1994; KIRKEGAARD; FABER, 1998) com as enzimas que metabolizam os hormônios tireoidianos no SNC, assim sendo, uma vez alterada a função destas enzimas também se alteram os níveis cerebrais de serotonina.

Nossos resultados de redução, dos níveis periféricos, de forma transitória de  $T_3$  e persistente de  $T_4$ , no emprego de fluoxetina, podem reforçar as evidências anteriores que relacionam como um provável mecanismo de ação do antidepressivo a indução de aumento funcional e conseqüente regularização das enzimas deiodinases cerebrais, especialmente a D-II, normalizando a função serotoninérgica. Como os mesmos resultados não foram encontrados, no emprego da fluoxetina, em pacientes deprimidos e com hipotireoidismo primário corrigido, sugerimos que a presença da reposição hormonal tireoidiana oferece uma menor susceptibilidade para a ação do antidepressivo quanto à função tireoidiana, que pode relacionar-se com menor interferência nas enzimas cerebrais de metabolização destes hormônios. Portanto, é possível que pacientes deprimidos com função tireoidiana normal sejam mais suscetíveis a apresentarem mudanças no sistema serotoninérgico, que se refletem nos níveis periféricos dos hormônios tireoidianos, como observado em nosso grupo (D) tratado com fluoxetina.

Nossa pesquisa não avaliou as concentrações séricas das proteínas transportadoras dos HT. Como visto, em nossa revisão, existem na literatura alguns indícios (HATTERER et al., 1993; GILBERT et al., 2006; RICHARDSON, 2007) de que especialmente a transtiretina possa estar alterada em alguns casos de DM. Somente um estudo (SHELTON et al., 1993) com antidepressivos ISRS (fluoxetina)

investigou um possível efeito sobre a TGB, onde não ocorreu alteração significativa nos seus níveis plasmáticos. Portanto, a ciência dispõe de poucos dados relacionados às proteínas transportadoras de HT, a depressão e os tratamentos antidepressivos. Desta forma, nos parece uma instigante área a ser explorada.

A análise comparativa nos escores depressivos segundo a escala HAM-D, antes e ao final (90 dias) do período de estudo, identificou uma relação direta entre o grau de melhora da sintomatologia depressiva e a redução nos níveis plasmáticos de  $T_3$  no grupo de pacientes deprimidos com função tireoidiana normal randomizados para sertralina e no grupo de pacientes deprimidos com hipotireoidismo primário corrigido randomizados para fluoxetina.

Frente aos resultados encontrados em nossa pesquisa podemos afirmar que a relação da função tireoidiana e a depressão e seu tratamento permanece bastante indefinida. Mesmo a redução dos níveis periféricos de  $T_4$  na vigência da terapia antidepressiva que é o achado mais replicado na literatura, não é uniforme. Também, em nosso estudo identificamos resultados díspares, com redução dos níveis séricos de  $T_4$  quando do emprego da fluoxetina em pacientes deprimidos com função tireoidiana normal e que não ocorreu com o emprego da sertralina.

Tendemos, juntamente com outros autores (NEMEROFF, 1989; HOFlich et al., 1992; JOFFE; SOKOLOV, 1994; KIRKEGAARD; FABER, 1998; BAUMGARTNER, 2000; KONIG et al., 2000; FORMAN-HOFFMAN; PHILIBERT, 2006), a atribuir com o grau de conhecimento disponível até o momento, uma condição de inespecificidade nesta complexa relação do eixo HHT com a doença depressiva. A terapia antidepressiva provavelmente interfere em múltiplos locais do eixo HHT, trazendo dificuldades na interpretação dos resultados encontrados na literatura. Evidências de que a síntese e a ação dos hormônios tireoidianos no cérebro podem não corresponder a suas ações na periferia acrescenta complicações para a compreensão dos achados de pesquisa.

Lembrando, ainda, que os grupos de pacientes deprimidos podem representar populações heterogêneas, por conta da condição atual de precariedade na forma subjetiva de realizar o diagnóstico psiquiátrico. Estamos próximos ao lançamento do novo DSM em sua quinta edição, e de maneira bastante interessante observamos que, mais uma vez, estaremos frente ao questionamento de paradigmas atuais e também de novas propostas. A condição fortemente categorial

vigente até o momento, estará cedendo espaço para uma condição diagnóstica que considerará também o aspecto dimensional (REGIER et al, 2009; SKODOL; BENDER, 2009). Este questionamento da validade do diagnóstico psiquiátrico é relevante, dada a importância em termos de saúde pública dos transtornos mentais. Esperamos que, em breve, contando com a ajuda dos recursos de neuroimagem, psiconeurogenética e psicofarmacogenética, este panorama fique bem mais consistente o que seguramente facilitará novas pesquisas na área.

Resumindo, em nosso estudo foi encontrada no emprego da fluoxetina uma redução transitória nos níveis plasmáticos de  $T_3$  e uma redução persistente de  $T_4$  entre os pacientes deprimidos com função tireoidiana normal. Estas alterações de níveis séricos dos hormônios, apesar de significativas, ficaram dentro da faixa normal de referência de cada hormônio e não apresentaram qualquer alteração de significado clínico relevante.

Tendo em vista tais considerações, recomendamos cautela na interpretação dos resultados e dados aqui apresentados. Devemos considerar várias limitações em nosso estudo. Como já frisado, alguns dados são preliminares e necessitam confirmação, seja em relação aos efeitos dos medicamentos analisados em pacientes com hipotireoidismo primário corrigido e quanto à autoimunidade tireoidiana. Precisamos destacar o pequeno número de participantes em cada grupo, o fato de ter sido um estudo aberto e o período limitado de tempo utilizado na pesquisa.

Desta maneira, esperamos que futuras pesquisas possam esclarecer as intrigantes diferenças encontradas em nossos resultados, por exemplo:

I) A razão da fluoxetina causar diferenças significativas na função tireoidiana em pacientes deprimidos eutireoideos e a sertralina não.

II) O efeito da redução dos índices depressivos estar relacionada com a redução dos níveis séricos de  $T_3$  no emprego de sertralina em pacientes eutireoideos e não no emprego de fluoxetina;

III) O efeito oposto ter ocorrido no grupo de pacientes deprimidos com hipotireoidismo primário corrigido onde a fluoxetina reduziu os índices depressivos em correlação com a redução dos níveis plasmáticos de  $T_3$ , o que não ocorreu com a sertralina.



IV) Outra área de investigação, ainda inexplorada, refere-se a estudos que procurem relacionar a função e a autoimunidade tiroideana com os subtipos de depressão maior, e a resposta aos tratamentos antidepressivos, na tentativa de melhor entendimento desta importante e complexa interface.

V) Propomos a investigação separada dos efeitos sobre os HT entre pacientes com resposta *versus* em remissão no uso dos antidepressivos.

## GLOSSÁRIO

**Depressão:** Termo genérico, aplicado para representar todos os quadros clínicos de Depressão Maior.

**Depressão atípica:** É o subtipo de depressão maior onde ocorrem sintomas vegetativos reversos, como hipersonia e aumento de apetite, associadas a intensa fadiga, reatividade de humor e enorme sensibilidade à rejeição pessoal.

**Depressão bipolar:** Representa o episódio depressivo que ocorre no transtorno bipolar.

**Depressão clínica:** O mesmo que depressão.

**Depressão endógena:** O mesmo que depressão maior endógena.

**Depressão grave:** Representa o quadro clínico de DM com intensidade sintomatológica grave ou profunda.

**Depressão maior:** Termo empregado pelo DSM-IV-TR para designar o quadro de depressão clínica.

**Depressão maior endógena:** Representa os quadros depressivos melancólicos, em oposição aos quadros depressivos não endógenos ou reativos.

**Depressão maior não endógena:** Representa os quadros depressivos onde se considera necessária a presença de fator psicológico desencadeador, também chamada de depressão reativa.

**Depressão refratária:** É o quadro clínico de depressão que não respondeu a pelo menos três tratamentos adequados com diferentes antidepressivos.

**Depressão resistente:** O mesmo que depressão refratária.

**Depressão unipolar:** Transtorno de humor em que os quadros patológicos são sempre episódios depressivos, nunca ocorrendo episódio maníaco ou hipomaníaco na evolução clínica. Denominada genericamente de depressão.

**Doença depressiva:** O mesmo que depressão.

**Doenças afetivas:** O mesmo que Transtornos de Humor.

**Quadros bipolares:** Representa o episódio maníaco dos Transtornos Bipolares. O mesmo que quadros maníacos.

**Quadro melancólico:** Episódio depressivo maior.

**Transtornos afetivos:** O mesmo que Transtornos de Humor ou Doenças Afetivas.

**Transtorno bipolar tipo I:** Termo empregado para designar a doença bipolar em que obrigatoriamente ocorreu pelo menos um episódio de mania, pura ou mista. Antigamente denominada de Psicose Maníaco-Depressiva.

**Transtorno bipolar tipo II:** Termo empregado para designar a doença bipolar em que obrigatoriamente ocorreu pelo menos um episódio de hipomania, sem nunca ter havido qualquer episódio de mania.

**Transtorno bipolar ciclador rápido:** Termo empregado para designar a doença bipolar em que ocorre pelo menos quatro diferentes episódios patológicos de humor, em um período de 12 meses. O mesmo que ciclador rápido.

**Transtornos depressivos:** Engloba a Depressão Maior, a Distímia e os Transtornos Depressivos Sem Outra Especificação.

**Transtornos de humor:** Engloba os Transtornos Depressivos e os Transtornos Bipolares. O mesmo que Transtornos Afetivos ou Doenças Afetivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, G.; MILEV, R.; STUART LAWSON, J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. **J Affect Disord**, v. 91, n. 2-3, p. 211-215, 2006.

ABULSEOD, O. et al. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. **J Affect Disord**, v. 100, p. 271-277, 2007.

ALTSHULER, L.L. et al. Does Thyroid Supplementation Accelerate Tricyclic Antidepressant Response? A Review and Meta-Analysis of the Literature. **Am J Psychiatry**, v. 158, p. 1617-1622, 2001

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. DSM-IV-TR, 4th.Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

ANDREASEN, N.C.; BLACK, D.W. **Introductory Textbook of Psychiatry**. Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2001.

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

BAHLS, S.C. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. **Interação**, v. 3, p. 49-60, 1999.

BAHLS, S.C. O tratamento farmacológico da depressão na infância e na adolescência. **J Paranaense Pediatria**, v. 4, p. 5-10, 2003.

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

- BAHLS, S.C.; CARVALHO, G.A.; BOEVING, A. Efeito dos antidepressivos ISRS sobre os hormônios tireoidianos. **J Bras Psiquiatr**, v. 56, n. 4, p. 290-295, 2007
- BALDINI, I.M. et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 925-935, 1997.
- BALON, R. et al. The changes of thyroid hormone during pharmacological treatment of panic disorder patients. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 15, p. 595-600, 1991.
- BANKI, C.M. et al. Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. **Am J Psychiatry**, v. 145, p. 1526-1531, 1988.
- BARTALENA, L. et al. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 71, p. 650-655, 1990.
- BAUER, M.; HEINZ, A.; WHYBROW, P.C. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. **Mol Psychiatry**, v. 7: p. 140-56, 2002.
- BAUER, M.S., WHYBROW, P.C. Thyroid hormones and the central nervous system in affective illness: interactions that may have clinical significance. **Integr Psychiatry**, v. 6, p. 75-100, 1988.
- BAUMGARTNER A. Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 3, p. 149-65, 2000.
- BAUMGARTNER, A. et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: parts 1-4. **Psychiatry Res**, v. 24, p. 271-283, 1988.
- BAUMGARTNER, A. et al. Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation. I. Concentrations of thyrotropin, thyroid hormones, cortisol, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, oestradiol, and testosterone in patients with major depressive disorder at 8 a.m. before and after total sleep deprivation. **Biol Psychiatry**, v. 28, p. 556-68, 1990a.
- BAUMGARTNER, A. et al. Thyrotropin (TSH) and thyroid hormone concentrations during partial sleep deprivation in patients with major depressive disorder. **J Psychiatr Res**, v. 24, p. 281-292, 1990b.
- BAUMGARTNER, A. et al. Repeated measurements of thyroxine, free-thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine in patients with major depressive disorder and schizophrenia and in healthy subjects. **Psychiatry Res**, v. 24, p. 283-305, 1998.
- BAUMGARTNER, A. et al. Subchronic administration of fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain. **Brain Research**, v. 635, p. 68-74, 1994.

BECH, P. et al. Hormones, electrolytes and cerebrospinal fluid proteins in manic-melancholic patients. **Neuropsychobiol**, v. 4, p. 99-112, 1978.

BILEZIKIAN, J.P.; LOEB, J.N. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alfa- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. **Endocr Rev**, v. 4, p. 378-388, 1983.

BISSETTE, G.; WIDERLOW, E.; WALLEUS, H. Alterations in cerebro-spinal fluid concentrations of somatostatin-like immunoreactivity in neuropsychiatric disorders. **Arch Gen Psychiatry**, v. 43, p. 1148-1154, 1986.

BOSWELL, E.B.; ANFINSON, T.H.; NEMEROFF, C.B. Depression associated with endocrine disorders. In: ROBERTSON, M.; KATONA, C.L.E. (Eds.). **Depression and Physical Illness**. Chichester, England: Wiley, 1997, p. 256-292.

BRADY, K.T.; ANTON, R.K. The thyroid axis and desipramine treatment in depression. **Biol Psychiatry**, v. 25, p. 703-709, 1989.

BRADY, K.T. et al. A comparison of the effects of imipramine and fluvoxamine on the thyroid axis. **Biol Psychiatry**, v. 36, p. 778-9, 1994.

BROUWER, J.P. et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. **Eur J Endocrinol**, v. 152, n. 2, p. 185-191, 2005.

BROUWER, J.P. et al. Thyrotropin, but not a polymorphism in type II deiodinase, predicts response to paroxetine in major depression. **Eur J Endocrinology**, v. 154, n. 6, p. 819-825, 2006.

BRUHN, T.O. et al. Induction of thyrotropin-releasing hormone gene expression in cultured fetal diencephalic neurons by differentiating agents. **Endocrinology**, v.137, p. 572-579, 1996.

CAMPOS-BARROS, A. et al. The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain. **J Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 268, p. 1143-1152, 1994.

CARROLL-GHOSH, T.; VICTOR, B.S.; BOURGEOIS, J.A. Suicídio. In: HALES, R.E.; YUDOFKY, S.C. (Ed.). **Tratado de Psiquiatria Clínica Quarta Edição**. São Paulo: Artmed, 2006. p. 1361-1384.

CLEARE, A.J.; MCGREGOR, A.; O'KEANE, V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. **Clin Endocrinol**, v. 43, p. 713-719, 1995.

CLEARE, A.J. et al. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. **Clin Endocrinol**, v. 64, p. 65-69, 1996.

- CODY, V. Thyroid hormone interactions: molecular conformation, protein binding, and hormone action. **Endocr Rev**, v. 1, p. 140-149, 1980.
- CONSTANT, E.L. et al. Hypothyroidism and major depression: a common executive dysfunction? **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 28, n. 5, p. 790-807, 2006.
- CONTRERAS, F. et al. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. **J Affect Disord**, v. 100, n. 1-3, p. 65-73, 2007.
- COOPER-KAZAZ, R. et al. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arch Gen Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 679-688, 2007.
- DAVID, M.M. et al. Thyroid function and response to 48-hour sleep deprivation in treatment-resistant depressed patients. **Biol Psychiatry**, v. 48, n. 4, p. 323-326, 2000.
- DAVIS, J.D.; TERMONT, G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. **Minerva Endocrinol**, v. 32, n. 1. p. 49-65, 2007.
- DE CARVALHO, G.A. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. **Thyroid**, v. 19, n. 7, p. 691-697, 2009.
- DEVDHAR, M.; OUSMAN, Y.H.; BURMAN, K.D. Hypothyroidism. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 36, n. 3, p. 595-615, 2007.
- DRATMAN, M.B. et al. Triiodothyronine in the rat brain: evidence for neural localization and axonal transport derived from thaw-mount film autoradiography. **J Comp Neurol**, v. 260, p. 392-408, 1987.
- DUVAL, F. et al. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. **Arch Gen Psychiatry**, v. 53, p. 833-40, 1996.
- DUVAL, F. et al. Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive disorder. **Psychoneuroendocrinol**, 24: 695-712, 1999.
- EKER, S.S. et al. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 32, n. 4, p. 955-961, 2008.
- ENGUM, A. et al. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? **Acta Psych Scand**, v. 106, n. 1, p. 27-34, 2002.
- ESEL, E. et al. Effects of electroconvulsive therapy on the thyrotropin-releasing hormone test in patients with depression. **J ECT**, v. 20, n. 4, p. 248-253, 2004.

ESPOSITO, S.; PRANGE, JR.A.J.; GOLDEN, R.N. The Thyroid Axis and Mood Disorders: Overview and Future Prospects. **Psychopharmacol Bulletin**, v. 33, n. 2, p. 205-217, 1997.

EXTEIN, I.; POTTASH, A.L.C.; GOLD, M.S. The thyrotropin-releasing hormone test in the diagnosis of unipolar depression. **Psychiatry Res**, v. 5, p. 311-316, 1982.

FAVA, M. et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. **J Clin Psychiatry**, v. 56, p.186-192, 1995.

FILIPCIC, I. et al. Screening for depression disorders in patients with chronic somatic illness. **Coll Antropol**, v. 31, n. 1, p. 139-143, 2007.

FOUNTOULAKIS, K. N. et al. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. **BMC Psychiatry**, v. 4, p. 6-15, 2004.

FOUNTOULAKIS, K. N. et al. Peripheral thyroid dysfunction in depression. **World J Biol Psychiatry**, v. 7, n. 3, p. 131-137, 2006.

FORMAN-HOFFMAN, V.; PHILIBERT, R.A. Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. **Acta Psych Scand**, v. 114, n. 2, p. 132-139, 2006.

FRASER, S.A. et al. Low yield of thyroid-stimulating hormone testing in elderly patients with depression. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 302-309, 2004.

FREGLY, M.J. et al. Reduced beta-adrenergic responsiveness in hypothyroid rats. **Am J Physiology**, v. 229, n. 4, p. 916-924, 1975.

GAMBI, F. et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression. **Int J Immunopathol Pharmacol**, v. 18, n. 4, p. 737-744, 2005.

GENDALL, K.A. et al. Thyroid indices and response to fluoxetine and nortriptyline in major depression. **J Psychopharmacol**, v. 17, p. 431-437, 2003.

GILBERT, M.E. et al. Thyroid hormone insufficiency during brain development reduces parvalbumin immunoreactivity and inhibitory function in the hippocampus. **Endocrinology**, v. 148, n. 1, p. 92-102, 2007.

GITLIN, M.J. et al. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. **J Affect Disord**, v. 13, p. 267-272, 1987.

GITLIN, M.J. et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. **J Psychiatry Neurosci**, v. 29, p. 383-386, 2004.

GOULD, E.; ALLAN, M.D.; MCEWEN, B.S. Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormones. **Brain Res**, v. 525, p. 327-329, 1990.

GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.C.; EXTEIN, I. Hypothyroidism and depression. **JAMA**, v. 245, p. 1919-1922, 1981.

GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.C.; EXTEIN, I. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. **Psychiatry Res**, v. 6, p. 261-269, 1982.

GOLD, M.S. et al. The TRH test in the diagnosis of major and minor depression. **Psychoneuroendocrinol**, v. 6, p. 159-169, 1981.

GORDON, J.T. et al. Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. **Neuroscience**, v. 93, n. 3, p. 943-954, 1999.

GREENBERG, P.E. et al. The economic burden of depression in 1990. **J Clin Psychiatry**, v. 54, n. 11, p. 405-418, 1993.

GROSS, G.; BRODDE, O.E.; SCHUMANN, J.H. Decreased number of beta-adrenoreceptors in cerebral cortex of hypothyroid rats. **Eur J Pharmacol**, v. 61, p. 191-194, 1980a.

GROSS, G.; BRODDE, O.E.; SCHUMANN, J.H. Effects of thyroid hormone deficiency on pre and postsynaptic noradrenergic mechanisms in the rat cerebral cortex. **Arch Int Pharmacodyn**, v. 244, p. 219-230, 1980b.

GULSEREN, S. et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. **Arch Med Res**, v. 37, n. 1, p. 133-139, 2006.

GUPTA, S.; SAHA, P.K.; MUKHOPADHYAY, A. Prevalence of hypothyroidism and importance of cholesterol estimation in patients suffering from major depressive disorder. **J Indian Med Assoc**, v. 106, n. 4, p. 240- 242, 2008.

GUR, E.; LERER, B.; NEWMAN, M.E. Chronic clomipramine and triiodothyronine increase serotonin levels in rat frontal cortex in vivo: relationship to serotonin autoreceptor activity. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 288, p. 81-87, 1999.

HADDOW, J.E. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. **N Engl J Med**, v. 341, p. 549-555, 1999.

HAGGERTY, JR.J.J.; PRANGE, JR.A.. Borderline hypothyroidism and depression. **Ann Rev Med**, v. 46, p. 37-46, 1995.

HAGGERTY, JR.J.J. et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? **Am J Psychiatry**, v. 150, p. 508-510, 1993.

HALL, R.C.W. Psychiatric effects of thyroid hormone disturbance. **Psychosomatics**, v. 24, p.7, 1983.



- HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, 1960.
- HAREL, Z.; BIRO, F.M.; TEDFORD, W.L. Effects of long term treatment with sertraline (Zoloft) simulating hypothyroidism in an adolescent. **J Adolesc Health**, v. 16, p. 232-234, 1995.
- HATTERER, J.A. et al. CSF Transthyretin in Patients With Depression. **Am J Psychiatry**, v. 150, p. 813-815, 1993.
- HEAL, D.J.; SMITH S.L. 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**, v. 27, p. 1239-1248, 1998.
- HEALY, D.; CARMY, O.S.; LEONARD, B.E. Monoamine-related markers of depression: changes following treatment. **J Psychiatr Res**, v. 17, p. 251-260, 1983.
- HEIN, M.D.; JACKSON, I.M.D. Review: Thyroid Function in Psychiatric Illness. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 12, p.232-244, 1990.
- HENDRICK, V.; ALTSHULER, L.; WHYBROW, P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. **The Psychitric Clin North Am**, v. 21, n. 2, p. 277-292, 1998.
- HENLEY, W.N.; KOEHNLE, T.J. Thyroid hormones and the treatment of depression: An examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain. **Synapse**, v. 27, p. 36-44, 1997.
- HENNESSEY, J.V.; SCHERGER, J.E. Evaluating and treating the patient with hypothyroid disease. **J Fam Pract**, v. 56, n. 8 Suppl Hot Topics, p. S31- 39, 2007.
- HERMANN, D.; HEWER, W.; LEDERBOGEN, F. Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. **J Psychiatry Neurosci**, v. 29, n. 6, p. 444-449, 2004.
- HOFLICH, G. et al. Thyroid hormones, body temperature, and antidepressant treatment. **Biol Psychiatry**, v. 31, p. 859-62, 1992.
- HOWLAND, R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. **J Clin Psychiatry**, v. 54, p. 47-54, 1993.
- INIGUEZ, M.A. et al. Thyroid hormone regulation of RC3, a brain-specific gene encoding a protein kinase-C substrate. **Endocrinology**, v. 133, p. 467-473, 1993.
- JACKSON, I.M.D. The thyroid axis and depression. **Thyroid**, v. 8, n. 10, p. 951-956, 1998.
- JACKSON, I.M.D.; ASAMOAH, E.O. Thyroid function in clinical depression: Insights and uncertainties. **Thyroid Today**, v. 22, n. 2, p. 1-11, 1999.

JACKSON, I.M.D.; LUO, L.G. Antidepressants inhibit the glucocorticoid stimulation of thyrotropin releasing hormone expression in cultured hypothalamic neurons. **J Investig Med**, v. 46, n. 9, p. 470-474, 1998.

JAIN, V.K . A psychiatric study of hypothyroidism. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 5, p. 121-130, 1972.

JOFFE, R.T. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. **J Clin Psychiatry**, v. 59, suppl. 5, p. 26-29, 1998.

JOFFE, R.T. Is the thyroid still important in major depression? **J Psychiat Neurosci**, v. 31, n. 6, p. 367-368, 2006.

JOFFE, R.T. et al. Thyroid function and affective illness: a reappraisal. **Biol Psychiatry**, v. 19, p. 1685-1691, 1984.

JOFFE, R.T.; LEVITT, A.J. The thyroid and depression. In: **The thyroid axis and psychiatric illness**. American Psychiatry Press, Washington, DC, 1993, p 195-253.

JOFFE, R.T.; LEVITT, A.J. Basal thyrotropin and major depression: relation to clinical variables and treatment outcome. **J Can Psychiatry**, v. 53, n. 12, p. 833-838, 2008.

JOFFE, R.T.; SINGER, W. Effect of tricyclic antidepressants on thyroid hormone levels in depressed patients. **Pharmacopsychiatry**, v. 23, p. 67-69, 1990.

JOFFE, R.T.; SOKOLOV, S.T.H. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. **Critical Rev Neurobiol**, v. 8, p. 45-63, 1994.

KASTIN, A.J. et al. Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. **Lancet**, v. 2, p. 740-742, 1972.

KELLY, A. Differentiating depression and anxiety. **Psyche**, v. 3, p. 5-9, 1998.

KENIS, G.; MAES, M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 5, n. 4, p. 401-412, 2002.

KENNEDY, S.H. et al. **Treating Depression Effectively. Applying Clinical Guidelines**. Martin Dunitz, London UK, 2004.

KIRKEGAARD, C. The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. **Psychoneuroendocrinol**, v. 6, p. 189-212, 1981.

KIRKEGAARD, C.; FABER, J. Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. **Acta Endocrinol**, v. 96, p. 199-207, 1981.

KIRKEGAARD, C.; FABER, J. Influence of free thyroid hormone levels on the TSH response to TRH in endogenous depression. **Psychoneuroendocrinol**, v. 11, p. 491-497, 1986.

KIRKEGAARD, C.; FABER, J. Free thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression. **Acta Endocrinol**, v. 124, p. 166-172, 1991.

KIRKEGAARD, C.; FABER, J. The role of thyroid hormones in depression. **Eur J Endocrinol**, v. 138, p. 1-9, 1998.

KIRKEGAARD, C. et al. Studies on the influence of biogenic amines and psychoactive drugs on the prognostic value of the TRH stimulation test in endogenous depression. **Psychoneuroendocrinol**, v. 2, p. 131-6, 1977.

KIRKEGAARD, C. et al. Increased levels of TRH in cerebrospinal fluid from patients with endogenous depression. **Psychoneuroendocrinol**, v. 4, p. 227-235, 1979.

KIRKEGAARD, C.; KORNER, A.; FABER, J. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in endogenous depression. **Biological Psychiatry**, v. 27, p. 472-476, 1990.

KJELLMAN, B.F. et al. Twenty-four-hour serum levels of TSH in affective disorders. **Acta Psych Scand**, v. 69, p. 491-502, 1984.

KJELLMAN, B.F.; LJUNGGREN, J-G.; BECK-FRISS, J. Reverse T3 levels in affective disorders. **Psychiatry Res**, v. 10, p. 1-9, 1983.

KONIG, F. et al. Effect of paroxetine on thyroid levels in severely depressed patients. **Neuropsychobiol**, v. 42, p. 135-8, 2000.

KRAUS, R.P. et al. Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with "normal" baseline TSH. **J Clin Psychiatry**, v. 58, p. 266-270, 1997.

KROG-MEYER, I. et al. Prediction of relapse with the TRH test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression. **Am J Psychiatry**, v. 141, p. 945-948, 1984.

LAM, R. W.; MICHALAK, E. E.; SWINSON, R. P. **Assessment scales in depression and anxiety**. Informa Healthcare, Kent UK, 2006.

LANGER, G. et al. Antidepressant drugs and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. **Lancet**, v. 1, p. 100-101, 1980.

LARISCH, R. et al. Depression and anxiety in different thyroid function states. **Horm Metab Res**, v. 36, n. 9, p. 650-653, 2004.

LARSEN, P.R. et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: LARSEN, P.R.; KRONENBERG, H.M.; MELMED, S.;

POLONSKY, K.S. **Willians Textbook of Endocrinology, tenth edition.** Philadelphia, Pennsylvania, Saunders, 2003, p. 331-369.

LEVITT, P.; MOORE, R.Y. Noradrenaline neuron innervation of the neocortex in the rat. **Brain Res**, v. 139: p. 219-231, 1978.

LIFSCHYTZ, T. et al. Effects of triiodothyronine and fluoxetine on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> autoreceptor activity in rat brain: regional differences. **J Neurosci Methods**, v. 140, p. 133-139, 2004.

LINNOILA, M. et al. Thyroid hormones and TSH, prolactin and LH responses to repeated TRH and LRH injections in depressed patients. **Acta Psych Scand**, v. 59, p. 536-544, 1979.

LINNOILA, M. et al. Tricyclic antidepressants do not alter the thyroid hormone levels in patients suffering from a major affective disorder. **Psychiatry Res**, v. 4, p. 357-360, 1981.

LINNOILA, M. et al. High reverse T<sub>3</sub> levels in manic and unipolar depressed women. **Psychiatry Res**, v. 6, p. 271-276, 1982.

LINNOILA, M. et al. CSF triiodothyronine (rT<sub>3</sub>) levels in patients with affective disorders. **Biological Psychiatry**, v. 18, p. 1489-1492, 1983.

LOOSEN, P.T. Hormones of the hypothalamic-pituitary thyroid axis: a psychoneuroendocrine perspective. **Pharmacopsychiatry**, v. 19, p. 401-415, 1986.

LOOSEN, P.T.; PRANGE, JR.A.J. Serum thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in psychiatric patients: a review. **Am J Psychiatry**, v. 139, p. 405-416, 1982.

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. **Biological Psychiatry**, v. 33, p. 277-283, 1993.

MAES, M. et al. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: Results of a large-scaled and controlled study. **Psychoneuroendocrinol**, v. 18, p. 607-620, 1993.

MASON, G.A.; WALKER, C.H.; PRANGE JR., A.J. L-Triiodothyronine: Is this peripheral hormone a central neurotransmitter? **Neuropsychopharmacol**, v. 8, p. 253-258, 1993.

MARANGELL, L.B. et al. Psicofarmacologia e Eletroconvulsoterapia. In: HALES, R.E.; YUDOFISKY, S.C. (Ed.). **Tratado de Psiquiatria Clínica Quarta Edição.** São Paulo: Artmed, 2006. p. 985-1078.

MARQUES, A.H.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Rev Bras Psiquiatria**, v. 29, supl. 1, p. s27-s32, 2007.

MCCOWEN, K.C.; GARBER, J.R.; SPARK, R. Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given sertraline. **N Engl J Med**, v. 337, n. 14, p. 1010-1011, 1997.

MCGRATH, P.J. et al. A comparative study of the pituitary TSH response to thyrotropin in outpatient depressives. **Psychiatry Res**, v. 12, p. 185-193, 1984.

MENTUCCIA, D. et al. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. **Diabetes**, v. 51, n. 3, p. 880-883, 2002.

MONTERO-PEDRAZUELA, A. et al. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior. **Mol Psychiatry**, v. 11, n. 4, p. 361-371, 2006.

MORENO, R.A. **Prevalência de hipotireoidismo e anticorpos antitireóide em pacientes portadores de doenças afetivas e em litioterapia: discussão das implicações clínicas.** São Paulo, 1996. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MORLEY, J.E. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. **Endocrine Review**, v. 2, p. 396-436, 1981.

MULLER, B.; BONONG, J. Changes in the pituitary-thyroid axis accompanying major affective disorders. **Acta Psych Scand**, v. 77, p. 143-50, 1988.

MUNOZ-CRUZADO POCE, M.J. et al. Prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes diagnosticados de depresión. **Aten Primaria**, v. 26, n. 3, p. 176-179, 2000.

NEMEROFF, C.B. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. **J Clin Psychiatry**, v. 50, n. 5 suppl, p. 13-20, 1989.

NEMEROFF, C.B. et al. Antithyroid antibodies in depressed patients. **Am J Psychiatry**, v. 142, p. 840-843, 1985.

NORDGREN, L.V.; VON SCHEELE, C. Nortriptyline and pituitary-thyroid function in affective disorder. **Pharmacopsychiatria**, v. 14, p. 61-65, 1981.

O'CONNOR, J.C. et al. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. **Cell Immunol**, v. 252, n. 1-2, p. 91-110, 2008.

ORDAS, D.M.; LABBATE, L.A. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia? **Ann Clin Psychiatry**, v. 7, p. 161-165, 1995.

ORTH, D.N. et al. Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 58, n. 1, p. 77-83, 2001.

PEETERS, R.P. et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. **J Clin Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 6, p. 2880-2888, 2003.

POP, V.J., et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 9, p. 3194-3197, 1998.

PRANGE JR., et al. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. **Am J Psychiatry**, v. 126, p. 457-469, 1969.

PRANGE JR, A.J. Commentary. **Integr Psychiatry**, v. 6, p. 91-92, 1998.

PRANGE JR, A.J. et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. **Lancet**, v. 2, p. 999-1002, 1972.

PREMACHANDRA, B.N.; KABIR, M.A.; WILLIAMS I.K. Low T3 syndrome in psychiatric depression. **J Endocrinol Invest**, v. 29, n. 6, p. 568-572, 2006.

PRENGEL, H. et al. Effects of tranlycipromine on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain. **Neuropharmacol**, v. 39, p. 99-109, 2000.

RAO, M.L. et al. Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. **Pharmacopsychiatry**, v. 29, p.180-6, 1996.

REGIER, D.A. et al. The conceptual development of DSM-V. **Am J Psychiatry**, v. 166, n. 6, p. 645-650, 2009

RICHARDSON, S.J. Cell and molecular biology of transthyretin and thyroid hormones. **Int Rev Cytol**, v. 258, p. 137-193, 2007.

RINIERIS, P. et al. Free-thyroxine index in schizophrenic patients before and after neuroleptic treatment. **Neuropsychobiol**, v. 6, p. 29-33, 1980.

RIX, S. et al. Impact of a national campaign on GP education: an evaluation of the Defeat Depression Campaign. **Br J Gen Practice**, v. 49, p. 99-102, 1999.

ROCA, R.P. et al. Thyroid hormone elevations during acute psychiatric illness: relationship to severity and distinction from hyperthyroidism. **Endocrine Res**, v. 16, p. 415-47, 1990.

ROSE, N. Psychopharmaceuticals in Europe. In: **Mental Health Police and Practice Across Europe**. Open University Press, Berkshire, England, 2007. p 153-167.

ROZANOV, C.B.; DRATMAN, M.B. Evidence for selective localization of triiodothyronine in central noradrenergic systems. **Neuroscience**, v. 74, p. 897-915, 1996.

ROY, A. et al. Differences in CSFC concentrations of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects: negative findings. **Am J Psychiatry**, v. 151, p. 600-602, 1994.

RUBINOW, D.R. et al. CSF somatostatin in affective illness. **Arch Gen Psychiatry**, v. 40, p. 377-386, 1983.

SADOCK, B.J.; SADOCK V.A. **Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan e Sadock, 3ª Edição**. Artmed, São Paulo, 2002.

SAGUD, M. et al. Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. **Neuropsychobiol**, v. 45, n. 3, p. 139-143, 2002.

SCHÜLE, C. et al. The influence of 4-week treatment with sertraline on the combined T3/TRH test in depressed patients. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 255, n. 5, p. 334-340, 2005.

SHANSIS, F.M.; GREVET, E.H. Transtornos do humor. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. (Org.). **Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos**. Porto Alegre: Artmed, 2000. p. 119-132.

SHELTON, R.C. et al. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. **Biol Psychiatry**, v. 33, p. 120-126, 1993.

SHER, L.; ROSENTHAL, N.E.; WEHR, T.A. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels in patients with seasonal affective disorder and matched controls. **J Affect Disord**, v. 56, p. 195-199, 1999.

SINGHAL, R.L.; RASTOGI, R.B.; HRDINA, P.D. Brain biogenic amines and altered thyroid function. **Life Sciences**, v. 17, p. 1617-1626, 1975.

SKODOL, A.E.; BENDER, D.S. The future of personality disorders in DSM-V? **Am J Psychiatry**, v. 166, n. 4, p. 388-391, 2009

SOBOLL, S. Thyroid hormone action on mitochondrial energy transfer. **Biochimica Biophysica Acta**, v. 1144, p. 1-16, 1993.

SOUDRY, A. et al. Factors associated with changes in antidepressant use in a community-dwelling elderly cohort: the Three-City Study. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 64, n. 1, p. 51-59, 2008.

STANER, L. et al. Morning and evening TSH response to TRH and sleep EEG disturbances in major depressive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 25, n. 3, p. 535-547, 2001.

STIPCEVIC, T. et al. Thyroid activity in patients with major depression. **Coll Antropol**, v. 32, n. 3, p. 973-976, 2008.

SULLIVAN, G. M. et al. Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 5, p. 500-506, 2006.

TARGUM, S.D. et al. Thyroid hormone and the TRH stimulation test in refractory depression. **J Clin Psychiatry**, v. 45, p. 345-346, 1984.

TARGUM, S.D.; SULLIVAN, A.C.; BYRNES, S.M. Compensatory pituitary-thyroid mechanisms in major depressive disorder. **Psychiatr Res**, v. 6, p. 85-96, 1982.

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

THOMSEN, A. F. et al. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. **Thyroid**, v. 15, n. 7, p. 700-707, 2005.

UNDEN, F. et al. Twenty-four-hour serum levels of T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> in relation to decreased TSH serum levels and decreased TSH response to TRH in affective disorders. **Acta Psych Scand**, v. 73, p. 358-365, 1986.

VACCARI, A. Decreased central serotonin function in hypothyroidism. **Eur J Pharmacol**, v. 82, p. 93-95, 1982.

VANDOO LAEGHE, E. et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid-axis function in treatment resistant depression. **J Affect Disord**, v. 43, n. 2, p. 143-150, 1997.

WHYBROW, P.; PRANGE JR, A.J.; TREADWAY, C. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. **Arch Gen Psychiatry**, v. 20, p. 48-62, 1969.

WHYBROW, P.; PRANGE JR, A.J. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. **Arch Gen Psychiatry**, v. 38, p. 106-111, 1981.

WHYBROW, P.C. et al. Thyroid function and the response to liothyronine in depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 26, p. 242-245, 1972.

WILLIAMS, M.D. et al. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. **Clin Endocrinol**, v. 70, n. 3, p. 484-492, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World Health Report 2001: New Understanding**. Nem Hope. Geneva, WHO, 2001.



WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global burden of Disease 2004 Update.** Geneva, WHO Press, 2008.

## **APÊNDICES**

### **1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **1.1 Grupo A**

Você tem um tipo de doença denominada de hipotireoidismo e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “A ação dos antidepressivos sobre a função e a imunidade tireoidiana”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina e sua participação é de fundamental importância. O objetivo desta pesquisa é verificar a possível interferência dos antidepressivos sobre os hormônios da tireóide.

Caso você participe da pesquisa será necessário fazer consultas médicas e exames laboratoriais no início, com 15 dias, em um mês e aos três meses de tratamento. Para tanto, você deverá comparecer ao HC para consultas médicas de acompanhamento e ao laboratório para exames, nestas datas.

Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados com a coleta de material (retirada de sangue) e efeitos colaterais do hormônio exógeno L-T<sub>4</sub> que costumam dificilmente ocorrer e são: taquicardia, insônia, cefaléia, sudorese e diarreia. Os riscos que envolvem o seu tratamento são os decorrentes dos efeitos colaterais do

medicamento acima relacionado. Neste estudo não será utilizado um grupo placebo, o que significa que você não receberá uma medicação que não tem efeito (placebo).

Você também, se desejar, poderá optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto, que consiste na utilização de outros medicamentos. A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participar do estudo, ou se aceitar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

A médica Gisah Carvalho (fone 3264-6810) que poderá ser contatada em caso de qualquer dúvida é a supervisora responsável pelo seu tratamento e fará o acompanhamento médico através de exame clínico e laboratorial (conforme consta no padrão ético vigente no Brasil).

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados não aparecerá seu nome e sim um código.

Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames clínicos e laboratoriais) não serão da responsabilidade do paciente. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Durante o estudo você não poderá ingerir medicamentos ou substâncias quaisquer sem falar com o seu médico responsável.

Eu li o texto acima e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi que não posso fazer uso de medicamentos ou outras drogas durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data:     /     /     .

Assinatura do paciente .....

Data:     /     /     .

Assinatura do pesquisador .....

## 1.2 Grupos B e C

Você está sofrendo de doenças denominadas de hipotireoidismo e depressão e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “A ação dos antidepressivos sobre a função e a imunidade tiroídiana”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina e sua participação é de fundamental importância. O objetivo desta pesquisa é verificar a possível interferência dos antidepressivos sobre os hormônios da tireóide.

Caso você participe da pesquisa será necessário fazer consultas médicas e exames laboratoriais no início, com 15 dias, em um mês e aos três meses de tratamento. Para tanto você deverá comparecer ao HC para consultas médicas de acompanhamento e ao laboratório para exames, nestas datas.

Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados com a coleta de material (retirada de sangue) e efeitos colaterais do medicamento antidepressivo que costumam ocorrer raramente e são: desconforto abdominal, náuseas, inquietação e insônia; ou os efeitos colaterais do hormônio exógeno L-T<sub>4</sub> que também costumam dificilmente ocorrer e são: taquicardia, insônia, cefaléia, sudorese e diarreia. Os riscos que envolvem o seu tratamento são os decorrentes dos efeitos colaterais dos medicamentos, acima relacionados. Neste estudo não será utilizado um grupo placebo, o que significa que você não receberá uma medicação que não tem efeito (placebo). Contudo os benefícios esperados serão a melhora do quadro de depressão e possível correção da dose do hormônio da tireóide.

Você também se desejar poderá optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto, que consiste na utilização de outros medicamentos. A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participar do estudo, ou se aceitar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

Os médicos Saint-Clair Bahls (fone 3242-6132) e Gisah Carvalho (fone 3264-6810) que poderão ser contatados em caso de qualquer dúvida, são os supervisores responsáveis pelo seu tratamento e farão o acompanhamento médico através de exame clínico e laboratorial (conforme consta no padrão ético vigente no Brasil).

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados não aparecerá seu nome e sim um código.

Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames clínicos e laboratoriais) não serão da responsabilidade do paciente. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Durante o estudo você não poderá ingerir medicamentos ou substâncias quaisquer sem falar com o seu médico responsável.

Eu li o texto acima e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi que não posso fazer uso de medicamentos ou outras drogas durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data:     /     /     .

Assinatura do paciente .....

Data:     /     /     .

Assinatura do pesquisador.....

### 1.3 Grupos D e E

Você tem um tipo de doença denominada de depressão e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “A ação dos antidepressivos sobre a função e a imunidade tireoidiana”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina e sua participação é de fundamental importância. O objetivo desta pesquisa é verificar a possível interferência dos antidepressivos sobre os hormônios da tireóide.

Caso você participe da pesquisa será necessário fazer consultas médicas e exames laboratoriais no início, com 15 dias, em um mês e aos três meses de tratamento. Para tanto você deverá comparecer à clínica de Psicologia da UTP para

consultas médicas de acompanhamento e ao laboratório para exames, nestas datas.

Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados com a coleta de material (retirada de sangue) e efeitos colaterais do medicamento antidepressivo que costumam ocorrer raramente e são: desconforto abdominal, náuseas, inquietação e insônia. Os riscos que envolvem o seu tratamento são os decorrentes dos efeitos colaterais dos medicamentos, acima relacionados. Neste estudo não será utilizado um grupo placebo, o que significa que você não receberá uma medicação que não tem efeito (placebo). Contudo os benefícios esperados serão a melhora do quadro de depressão.

Você também se desejar poderá optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto, que consiste na utilização de outros medicamentos. A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participar do estudo, ou se aceitar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

O médico Saint-Clair Bahls (fone 3242-6132) que poderá ser contatado em caso de qualquer dúvida é o supervisor responsável pelo seu tratamento e fará o acompanhamento médico através de exame clínico e laboratorial (conforme consta no padrão ético vigente no Brasil).

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados não aparecerá seu nome e sim um código.

Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames clínicos e laboratoriais) não serão da responsabilidade do paciente. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Durante o estudo você não poderá ingerir medicamentos ou substâncias quaisquer sem falar com o seu médico responsável.

Eu li o texto acima e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios

do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi que não posso fazer uso de medicamentos ou outras drogas durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data:    /    /    .

Assinatura do paciente .....

Data:    /    /    .

Assinatura do pesquisador .....

## 2 PRONTUÁRIO INDIVIDUAL DE PESQUISA (Grupos D e E)

**Protocolo de Pesquisa n°:** .....

A AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS  
INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA  
(ISRS)  
SOBRE A FUNÇÃO E A AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA

(ESTUDO ABERTO E CONTROLADO  
EM PACIENTES AMBULATORIAIS)

GRUPO:.....

LOCAL:.....

NOME DO PACIENTE:.....

DATA NASCIMENTO:...../...../..... IDADE:..... SEXO:.....

PROFISSÃO:..... ESTADO CIVIL:.....

ENDEREÇO.RESID.:.....

LOCAL de TRABALHO:.....

FONE RES:..... FONE COM:.....

FONE CEL:..... FONE CONTATO:.....

AUXILIAR de PESQUISA:.....

INVESTIGADOR:.....

#### DIAGRAMA DO ESTUDO

Dias	Triagem	LB	15 dias	30 dias	90 dias
Visita	T	1	-	2	3
Crítérios I e E	x	-	-	-	-
Hist. Clín. e Psiq.	x	-	-	-	-
Evolução clín.	-	-	-	x	x
DSM-IV-TR	x	-	-	-	-
HAM-D	x	-	-	x	x
Exs. laborat.	x	-	x	x	x
Medicação	-	X	-	x	-





.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 Medicação concomitante:.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

### TRIAGEM

Protocolo n°:..... Iniciais Paciente:..... Data:...../...../.....

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEPRESSÃO MAIOR – DSM IV-TR

1. Alguma vez o paciente apresentou episódios de mania, misto ou hipomania?  
 ( ) Sim ( ) Não

Se sim o paciente não pode entrar no estudo.

2. O paciente manifesta correntemente pelo menos um dos seguintes sintomas: humor deprimido (depressivo, triste, desesperançado ou desencorajado) ou perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades atuais e anteriores?  
 ( ) Sim ( ) Não

Se não o paciente não pode entrar no estudo.

3. Indicar se os seguintes sintomas estiveram ou não presentes e associados durante pelo menos 2 semanas e se representam uma mudança na conduta anterior:

a. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todo o dia, indicado ou por relato subjetivo (e.g. se sente vazio ou triste) ou por observação de terceiros.  
 ( ) Sim ( ) Não

b. Interesse ou prazer marcadamente diminuído em quase todas as atividades na maior parte do dia ou quase todos os dias.

( ) Sim ( ) Não

c. Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta (e.g. mais de 5% do peso corpóreo em um mês), ou aumento ou diminuição do apetite quase todos os dias.

( ) Sim ( ) Não

d. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.

( ) Sim ( ) Não

e. Agitação ou retardo psicomotor observado por terceiros quase todos os dias.

( ) Sim ( ) Não

f. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

( ) Sim ( ) Não

g. Sentimentos de culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.

( ) Sim ( ) Não

h. Habilidade para pensar ou concentrar-se diminuída ou indecisão quase todos os dias.

( ) Sim ( ) Não

i. Pensamentos recorrentes de morte, ideações recorrentes de suicídio sem um plano específico, ou tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

( ) Sim ( ) Não

Na questão 3 teve 5 ou mais itens com resposta sim?

( ) Sim ( ) Não

Se não, o paciente não pode entrar no estudo.

4. Os sintomas causam significativa prejuízo ou angústia nas áreas social, ocupacional ou outra área funcional importante?

( ) Sim ( ) Não

Se não o paciente não pode entrar no estudo.

5. Os sintomas são causados diretamente por efeitos fisiológicos a substâncias (drogas, medicação) ou uma condição médica geral?

( ) Sim ( ) Não

Se sim o paciente não pode entrar no estudo.

6. Os sintomas são melhor caracterizados por perda, i. é., após a perda de um ente querido os sintomas não persistem mais de 2 meses?

( ) Sim ( ) Não

Se sim o paciente não pode entrar no estudo.

7. O episódio de depressão maior não é caracterizado por desordem esquizoafetiva, não está relacionado a esquizofrenia, delirante ou transtorno psicótico não especificado?

( ) Sim ( ) Não

Se não o paciente não pode entrar no estudo.

8. O paciente apresenta os critérios para depressão maior?

( ) Sim ( ) Não

9. Especificar se o episódio atual é (marcar um):

a. Um episódio depressivo único.

( ) Sim ( ) Não

b. Um episódio depressivo recorrente.

( ) Sim ( ) Não

(Para que sejam considerados episódios separados, deve haver um intervalo de pelo menos 2 meses sem que o paciente apresente os critérios para depressão maior.)

### HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HAM-D)

Preencha com o melhor escore os itens abaixo, levando em consideração a última semana.

1. HUMOR DEPRIMIDO: (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade) ( )

0. Ausente

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras

3. Comunica os sentimentos com a expressão facial, a postura, avoz e a tendência ao choro

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente

2. SENTIMENTOS DE CULPA: ( )

0. Ausentes

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros

2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados, ou más ações

3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. SUICÍDIO: ( )

0. Ausente

1. Sente que a vida não vale a pena

2. Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte

3. Idéias ou gestos suicidas
  4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4)
4. INSÔNIA INICIAL: (      )
0. Sem dificuldade para conciliar o sono
  1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora
  2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites
5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA: (      )
0. Sem dificuldade
  1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite
  2. Acorda à noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar)
6. INSÔNIA TARDIA: (      )
0. Sem dificuldade
  1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
  2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama
7. TRABALHO E ATIVIDADES: (      )
0. Sem dificuldade
  1. Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades: trabalho ou passatempo
  2. Perda de interesse por atividades (trabalho ou passatempos) diretamente relatada pelo paciente ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se)
  3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade
  4. Parou de trabalhar devido à doença atual
8. RETARDO: (fala lentificada, dific. concentração, ativ. motora diminuída) (      )
0. Pensamento e fala normais
  1. Leve retardo à entrevista
  2. Retardo óbvio à entrevista
  3. Estupor completo
9. AGITAÇÃO: (      )
0. Nenhuma
  1. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc
  2. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios
10. ANSIEDADE PSÍQUICA: (      )
0. Sem dificuldade
  1. Tensão e irritabilidade subjetivas
  2. Preocupação com trivialidades
  3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
  4. Medos expressos sem serem inquiridos

11. ANSIEDADE SOMÁTICA: (boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações, palpitações, cefaléias, hiperventilação, suspiros, sudorese) ( )
0. Ausente
  1. Leve
  2. Moderada
  3. Grave
  4. Incapacitante
12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS: ( )
0. Nenhum
  1. Perda de apetite, mas se alimenta voluntariamente. Sensação de peso no abdome
  2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicamentos para os intestinos ou para sintomas digestivos
13. SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS: ( )
0. Nenhum
  1. Peso nos ombros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço
  2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2
14. SINTOMAS GENITAIS: (perda de libido, distúrbios menstruais) ( )
0. Ausentes
  1. Leves
  2. Intensos
15. HIPOCONDRIA: ( )
0. ausente
  1. Auto-crítica em relação ao corpo
  2. Preocupação com a saúde
  3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc
  4. Idéias delirantes hipocondríacas
16. PERDA DE PESO: (Assinalar A ou B)
- A. Quando avaliada pela história (pré-tratamento): ( )
0. Sem perda de peso
  1. Provável perda de peso associada à moléstia atual
  2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
- B. Quando avaliada semanalmente pelo psiquiatra ou quando há medida real (demais visitas): ( )
0. Menos de 0,5 kg de perda por semana
  1. Mais de 0,5 kg de perda por semana
  2. Mais de 1 kg de perda por semana
17. CONSCIÊNCIA DO DISTÚRPIO: ( )
0. Reconhece que está deprimido e doente

1. Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa a má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc
2. Nega estar doente

18. VARIAÇÃO DIURNA DOS SINTOMAS: (caso haja variação diurna, marque sua gravidade e cheque se os sintomas são piores de manhã ou à noite): ( )

0. Ausente

1. Leve

2. Grave

Manhã:.....

Noite:.....

19. DESPERSONILIZAÇÃO E PERDA DA NOÇÃO DA REALIDADE: (sensações de irrealidade, idéias niilistas): ( )

0. Ausentes

1. Leves

2. Moderadas

3. Graves

4. Incapacitantes

20. SINTOMAS PARANÓIDES: ( )

0. Nenhum

1. Desconfiança

2. Idéias de referência

3. Delírio de referência e perseguição

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS: ( )

0. Nenhum

1. Leves

2. Graves

**ESCORE TOTAL: ( )**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Grupos D e E

Você tem um tipo de doença denominada de depressão e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “A ação dos antidepressivos sobre a função e a imunidade tireoidiana”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina e sua participação é de fundamental importância. O objetivo desta pesquisa é verificar a possível interferência dos antidepressivos sobre os hormônios da tireóide.

Caso você participe da pesquisa será necessário fazer consultas médicas e exames laboratoriais no início, com 15 dias, em um mês e aos três meses de tratamento. Para tanto você deverá comparecer à clínica de Psicologia da UTP para consultas médicas de acompanhamento e ao laboratório para exames, nestas datas.

Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados com a coleta de material (retirada de sangue) e efeitos colaterais do medicamento antidepressivo que costumam ocorrer raramente e são: desconforto abdominal, náuseas, inquietação e insônia. Os riscos que envolvem o seu tratamento são os decorrentes dos efeitos colaterais dos medicamentos, acima relacionados. Neste estudo não será utilizado um grupo placebo, o que significa que você não receberá uma medicação que não tem efeito (placebo). Contudo os benefícios esperados serão a melhora do quadro de depressão.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participar do estudo, ou se aceitar, retirar seu consentimento a qualquer momento.

O médico Saint-Clair Bahls (fone 3242-6132) que poderá ser contatado em caso de qualquer dúvida é o supervisor responsável pelo seu tratamento e fará o acompanhamento médico através de exame clínico e laboratorial (conforme consta no padrão ético vigente no Brasil).

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados não aparecerá seu nome e sim um código.

Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames clínicos e laboratoriais) não serão da responsabilidade do paciente. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Durante o estudo você não poderá ingerir medicamentos ou substâncias quaisquer sem falar com o seu médico responsável.

Eu li o texto acima e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi que não posso fazer uso de medicamentos ou outras drogas durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data:     /     /

Assinatura do paciente .....

Data:     /     /

Assinatura do pesquisador .....



### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- |  |        |        |
|--|--------|--------|
| a. Paciente ambulatorial, de qualquer sexo com idade entre 18 a 65 anos  | ( )SIM | ( )NÃO |
| b. Paciente com depressão maior unipolar sem características psicóticas de acordo com o critério DSM-IV-TR.  | ( )SIM | ( )NÃO |
| c. Paciente com depressão maior que pontue escore mínimo de 20 na escala HAM-D 21 ítems.   | ( )SIM | ( )NÃO |
| d. Consentimento pós-informação assinado   | ( )SIM | ( )NÃO |
| e. Mulheres com possibilidade de gravidez devem ter teste negativo para gravidez durante o período de seleção e utilizar método contraceptivo durante o período de estudo. | ( )SIM | ( )NÃO |
| f. O paciente apresenta compreensão suficiente e motivação para cumprir as exigências do estudo até o seu término.   | ( )SIM | ( )NÃO |

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- |   |        |        |
|---|--------|--------|
| a. Hipersensibilidade suspeita ou conhecida aos ISRS.   | ( )SIM | ( )NÃO |
| b. História ou presença de doença crônica e grave (hepática, cardíaca ou renal) clinicamente significativa. | ( )SIM | ( )NÃO |
| c. Paciente com risco de suicídio que exija medidas preventivas contra o suicídio.                          | ( )SIM | ( )NÃO |
| d. Paciente com história de convulsão exceto a  |        |        |

- convulsão infantil febril. ( )SIM ( )NÃO
- e. História ou presença de outros diagnósticos psiquiátricos como alcoolismo, dependência de substâncias e psicoses. ( )SIM ( )NÃO
- f. Uso prévio de medicamentos antidepressivos há menos de um mês do período de seleção. ( )SIM ( )NÃO
- g. Uso de qualquer droga de investigação. ( )SIM ( )NÃO
- h. Uso de medicamentos que interfiram com o metabolismo dos HT ou com a função tireoidiana: amiodarona, beta-bloqueadores, carbamazepina, corticóide, fenitoína, fenobarbital, furosemide, lítio e rifampicina. ( )SIM ( )NÃO
- i. Gravidez e lactação. ( )SIM ( )NÃO

Solicitação de Exames laboratoriais para iniciar o estudo:

Beta HCG  
TGP  
TGO  
Creatinina  
T<sub>3</sub>  
T<sub>4</sub>  
T<sub>4</sub>L  
TSH  
ATPO

**VISITA 1 (Linha de base)**

Data:...../...../..... N° do paciente:..... Iniciais do paciente:.....

Diagnóstico atual de Depressão Maior: SIM ( )  
 Escore HAM-D21: .....

Resultado dos exames laboratoriais na data de:.....

Beta HCG: .....

TGP: .....

TGO: .....

Creatinina: .....

T<sub>3</sub>: .....

T<sub>4</sub>: .....

T<sub>4</sub>L: .....

TSH: .....

ATPO: .....

Uso de medicação concomitante: SIM ( ) NÃO ( )

Caso afirmativo descrever os medicamentos e a dosagem:

.....

.....

.....

.....

.....  
 .....  
 .....

Medicamento Antidepressivo Prescrito:

O paciente tomará ..... mg/dia de ..... no horário de almoço.  
 Dispensar a quantidade de ..... unidades (até a próxima coleta)

Fazer requisição para exames laboratoriais, que deverão ser realizados em 14-15 e 28-30 dias.

T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>L e TSH

Marcar próxima consulta em 30 dias.

### **VISITA 2 (30 dias)**

Data:...../...../..... N° do paciente:..... Iniciais do paciente:.....

Evolução clínica:.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

Depressão Maior: Escore HAM-D21: .....

Resultado dos exames laboratoriais (15 dias) na data de:.....

T<sub>3</sub>: .....  
 T<sub>4</sub>: .....  
 T<sub>4</sub>L: .....  
 TSH: .....

Resultado dos exames laboratoriais (30 dias) na data de:.....

T<sub>3</sub>: .....  
 T<sub>4</sub>: .....  
 T<sub>4</sub>L: .....  
 TSH: .....

Uso de medicação concomitante usada desde a última visita: SIM ( ) NÃO ( )

Caso afirmativo descrever os medicamentos e a dosagem:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Antidepressivo Prescrito: ..... na dose de .....mg/dia (almoço)  
Dispensar a quantidade de ..... unidades (até a próxima visita)

Fazer requisição para exames laboratoriais, que deverão ser realizados em 60 dias.  
T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>L e TSH

Marcar próxima consulta em 60 dias.

**VISITA 3 (90 dias)**

Data:...../...../..... N° do paciente:..... Iniciais do paciente:.....

Evolução clínica:.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Depressão Maior: Escore HAM-D21: .....

Resultado dos exames laboratoriais na data de:.....

T<sub>3</sub>: .....  
T<sub>4</sub>: .....  
T<sub>4</sub>L: .....  
TSH: .....  
ATPO:.....

Uso de medicação concomitante usada desde a última visita: SIM ( ) NÃO ( )

Caso afirmativo descrever os medicamentos e a dosagem:

.....  
.....

Encaminhar o paciente para seguimento do tratamento

### 3 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE TSH EM CADA GRUPO

Gráfico 3.1: Variação do TSH no grupo A

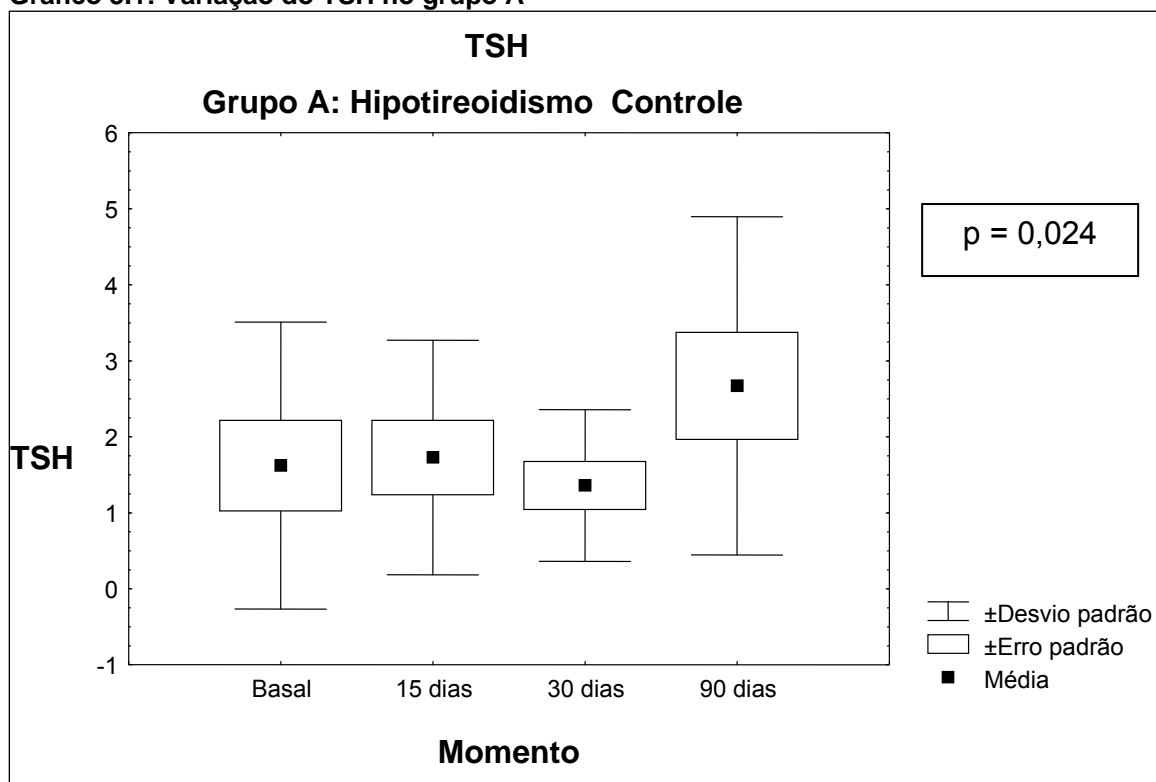


Gráfico 3.2: Variação do TSH no grupo B

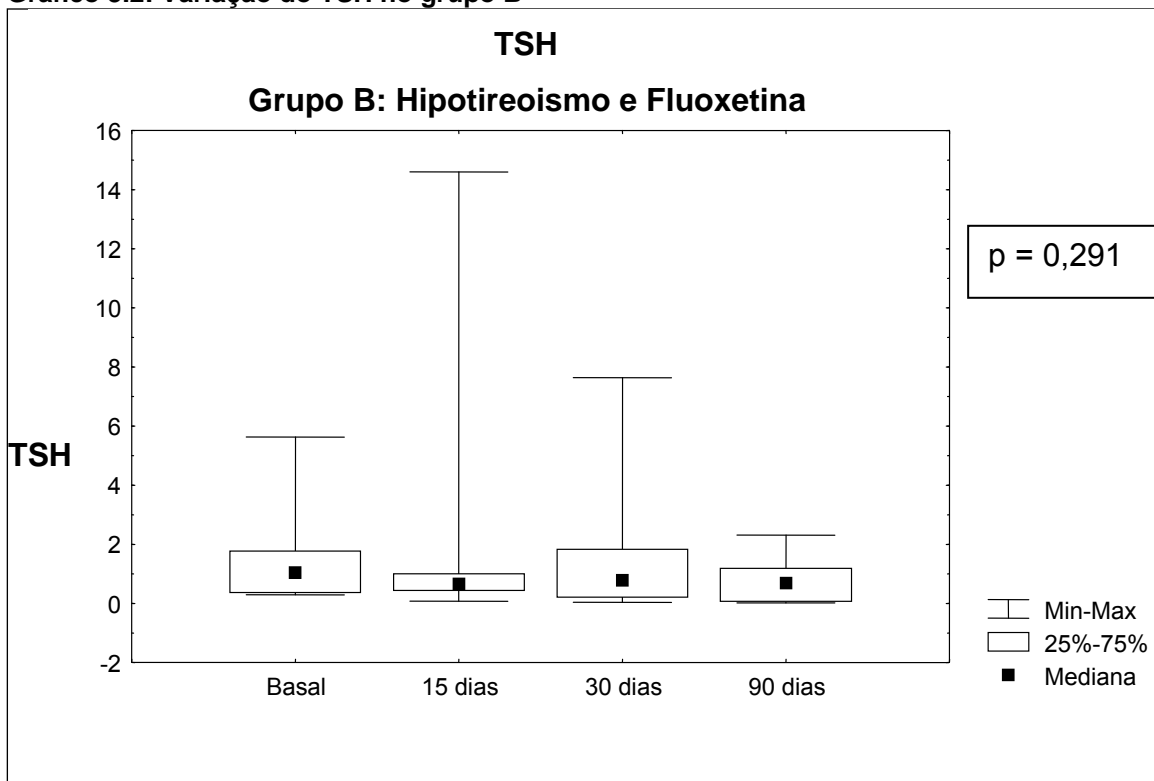


Gráfico 3.3: Variação do TSH no grupo C

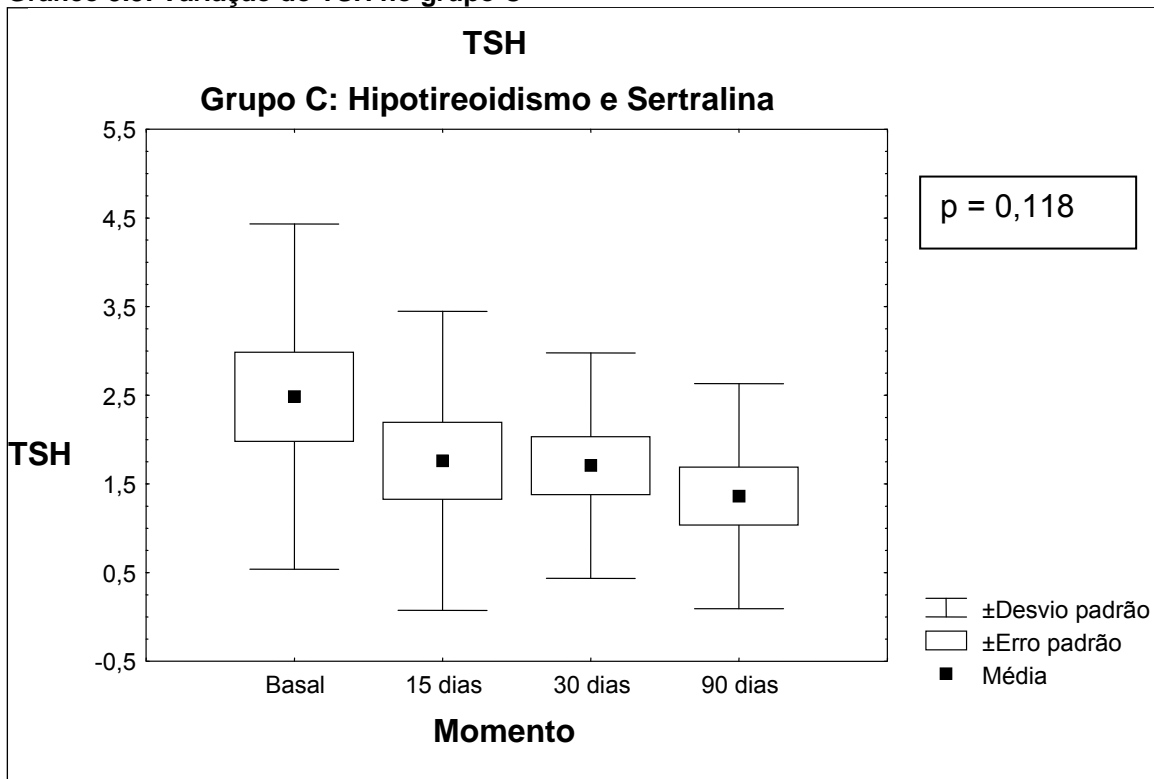


Gráfico 3.4: Variação do TSH no grupo D

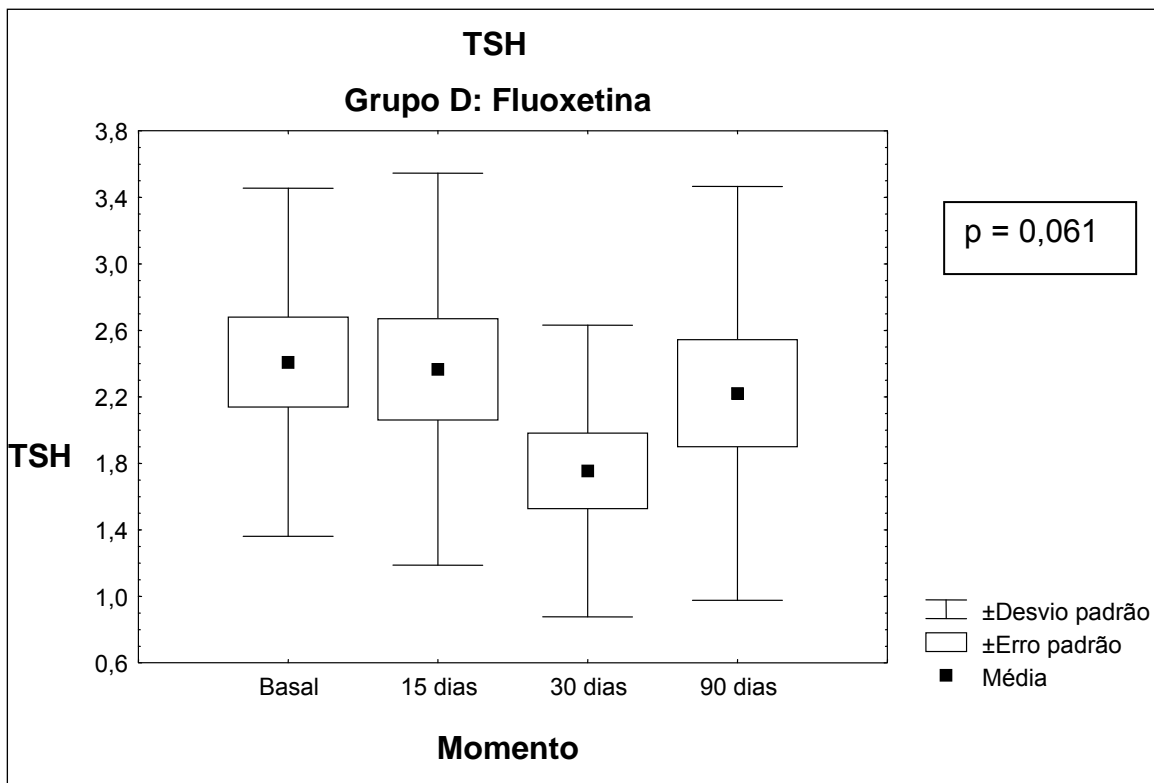
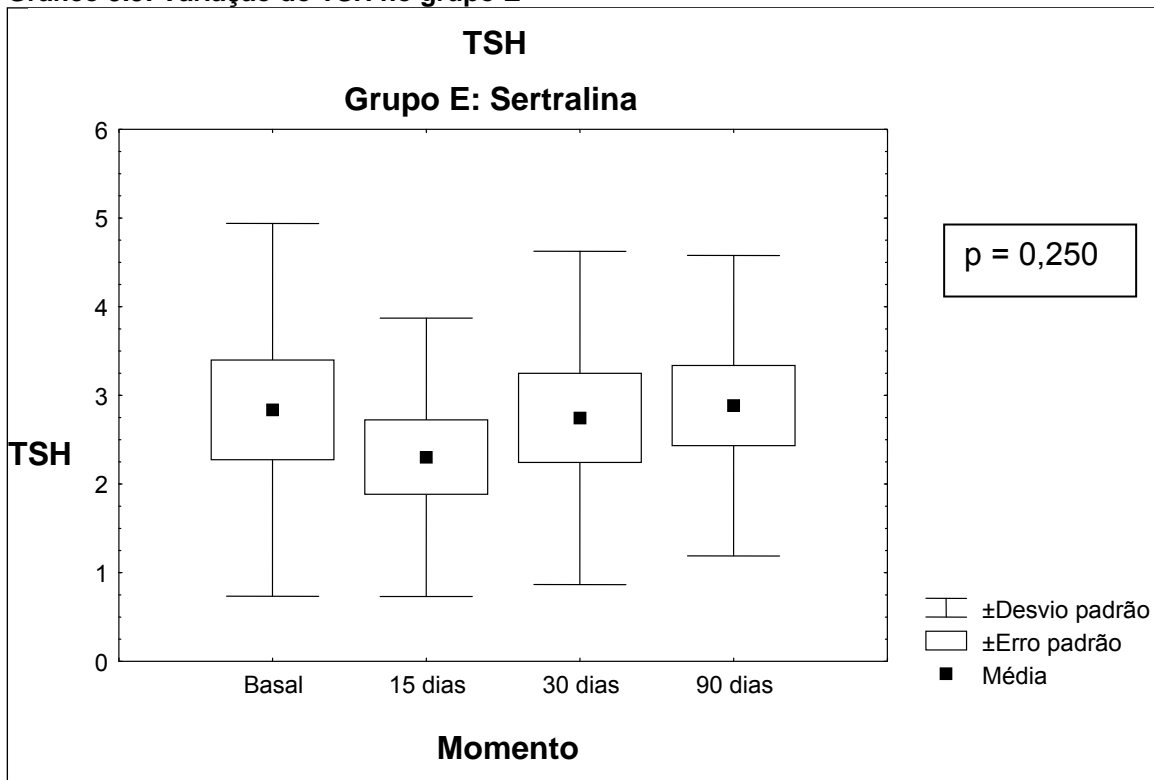


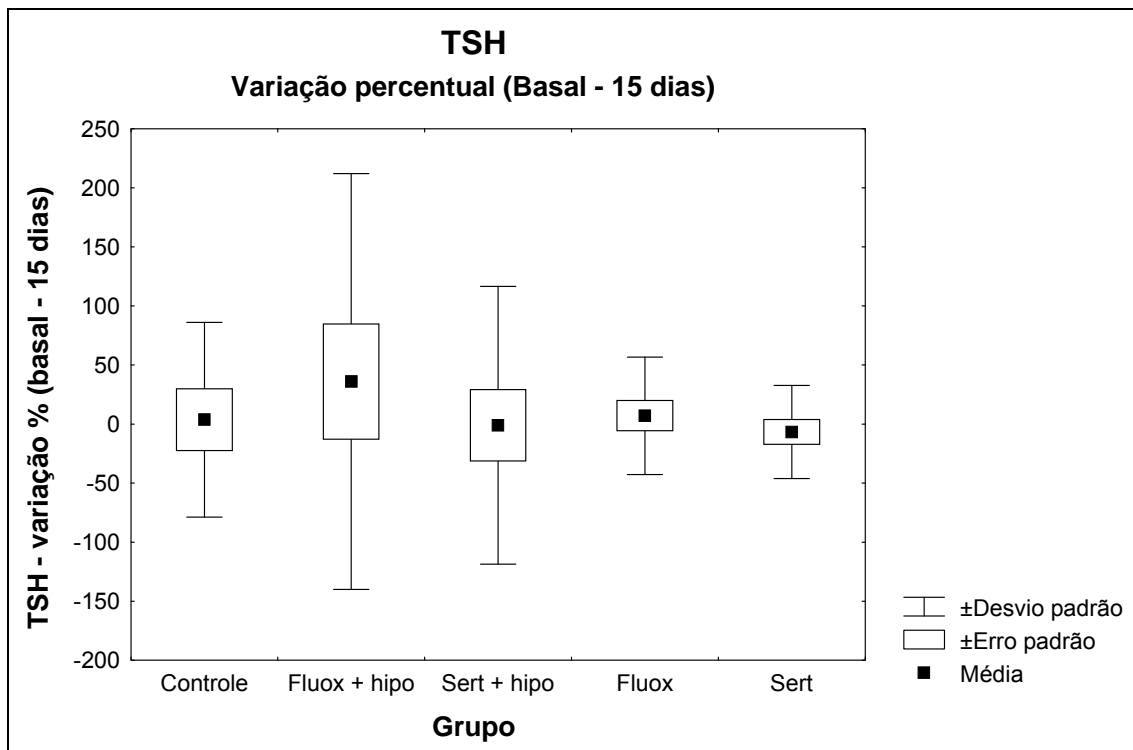
Gráfico 3.5: Variação do TSH no grupo E





4 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE TSH, PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS

**Gráfico 4.1: Análise Comparativa do TSH, entre a linha de base e 15 dias, em todos os grupos**



**Gráfico 4.2: Análise Comparativa do TSH, entre a linha de base e 30 dias, em todos os grupos**

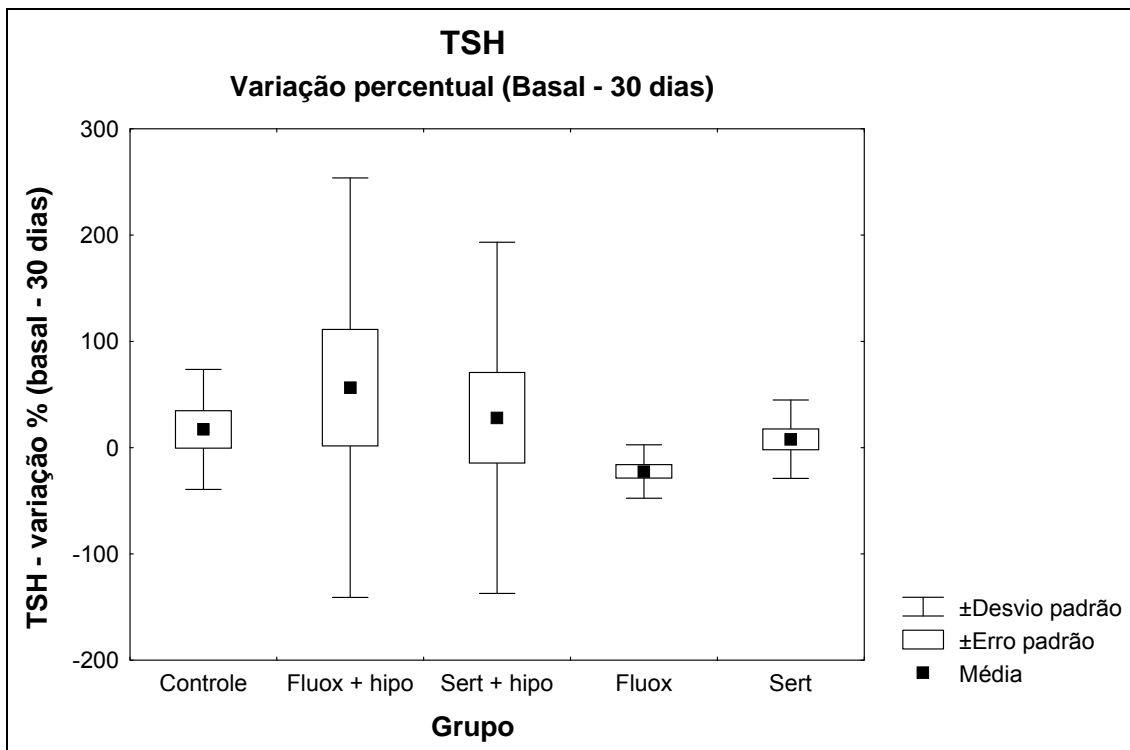
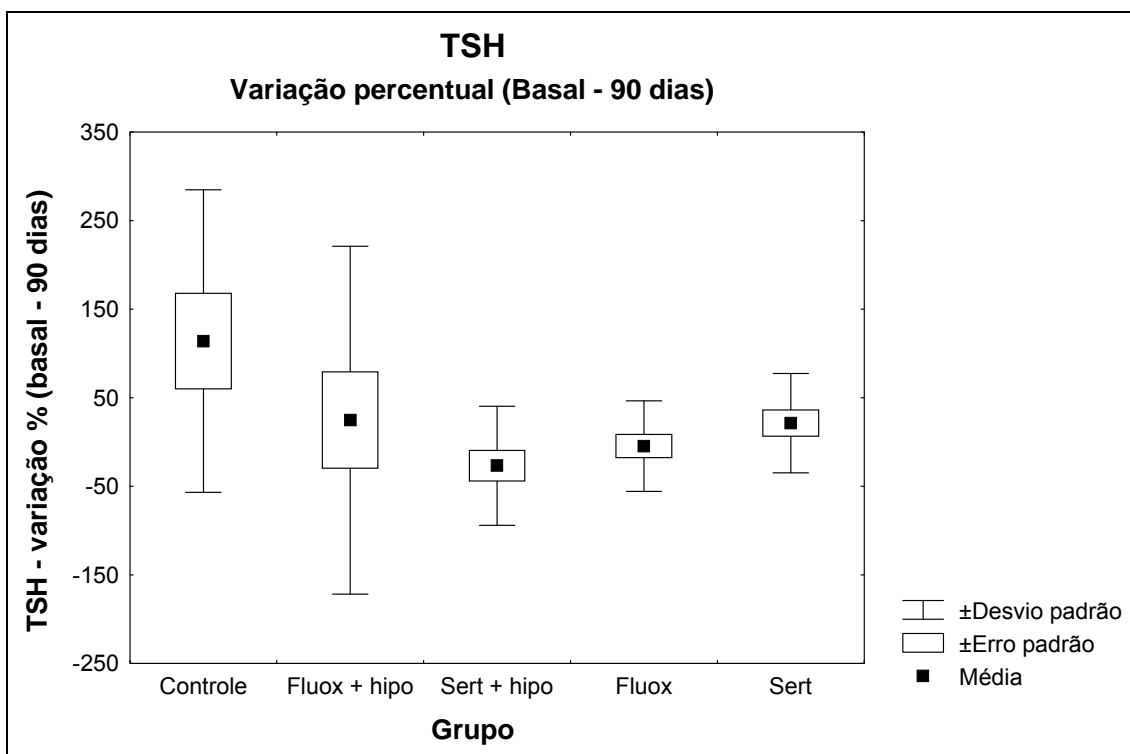
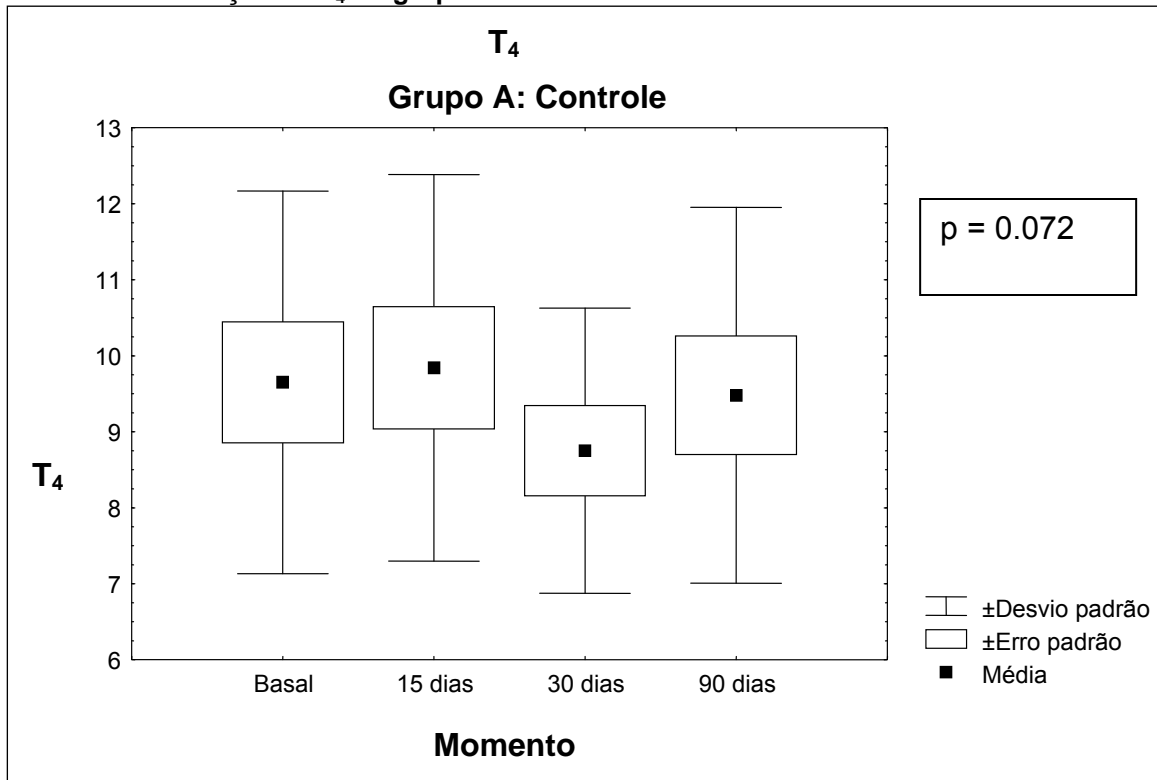
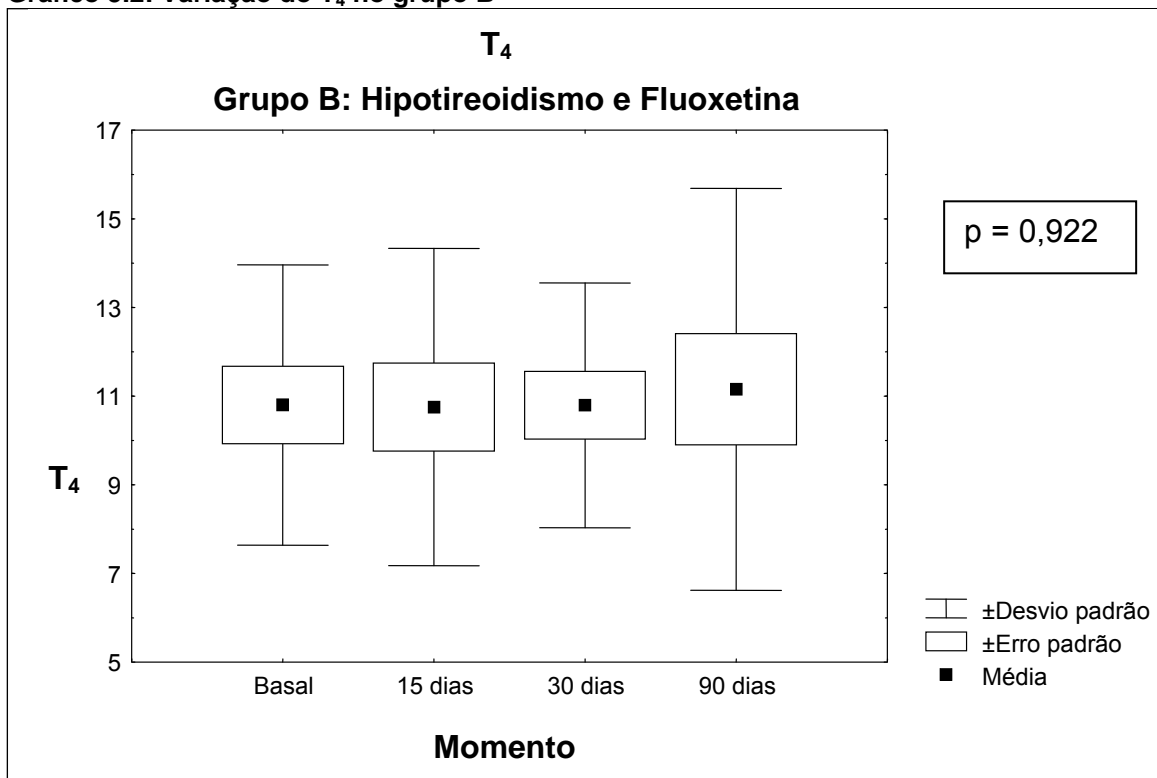


Gráfico 4.3: Análise Comparativa do TSH, entre a linha de base e 90 dias, em todos os grupos



5 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE T<sub>4</sub> EM CADA GRUPO

Gráfico 5.1: Variação do  $T_4$  no grupo AGráfico 5.2: Variação do  $T_4$  no grupo BGráfico 5.3: Variação do  $T_4$  no grupo C

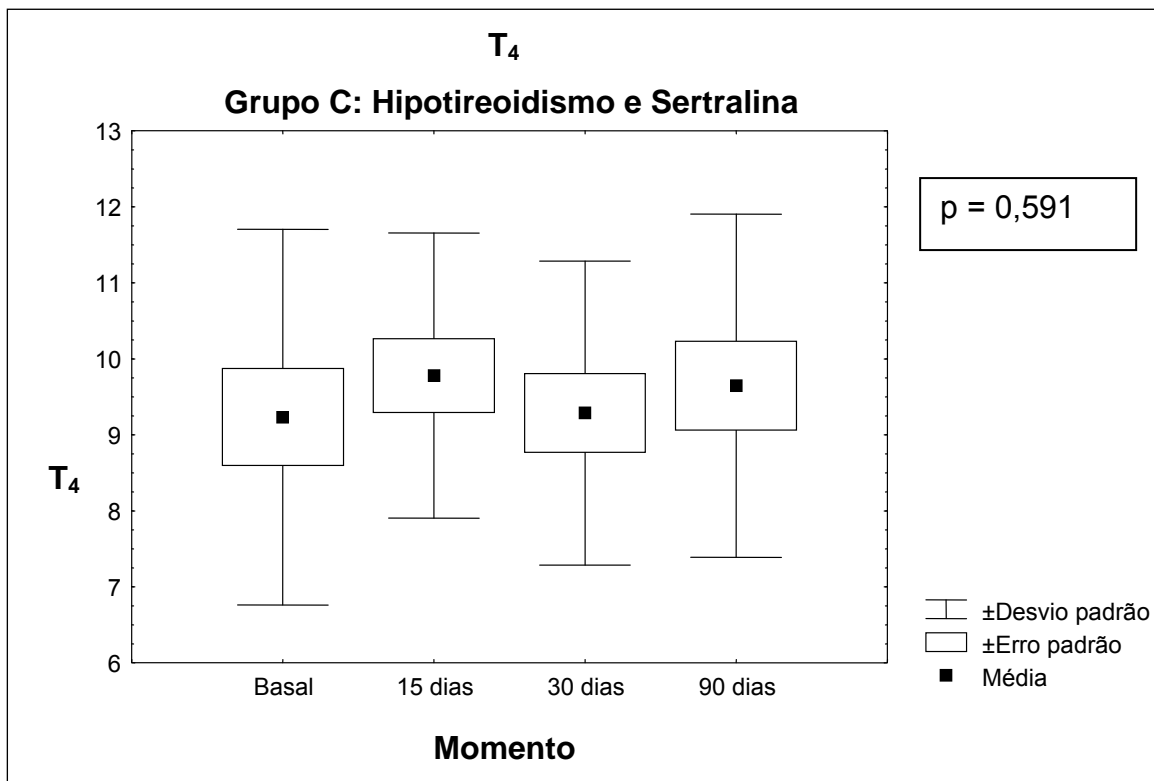
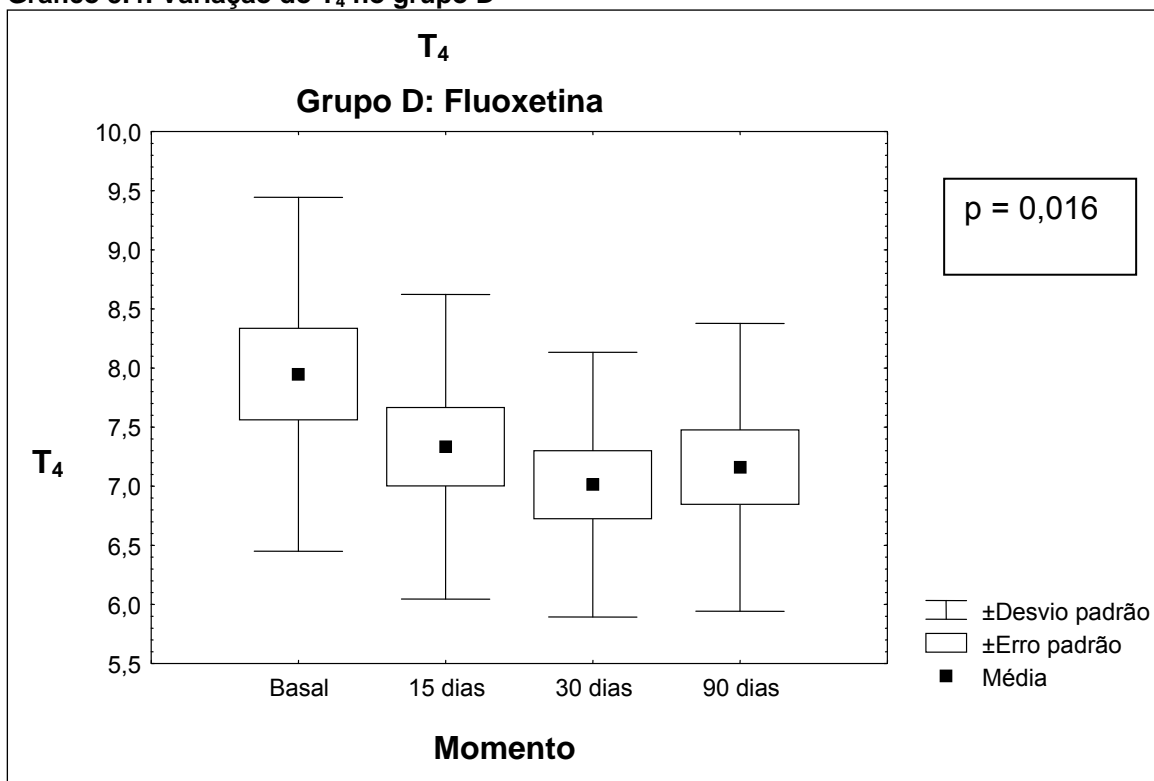
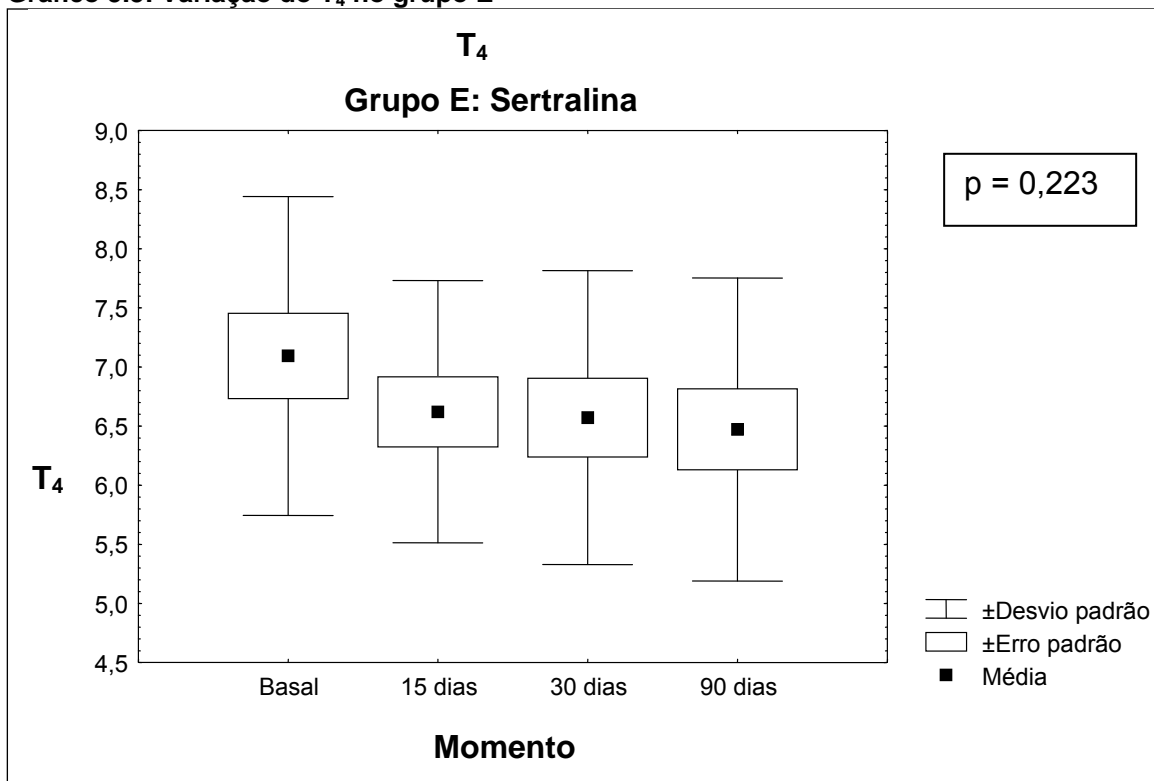
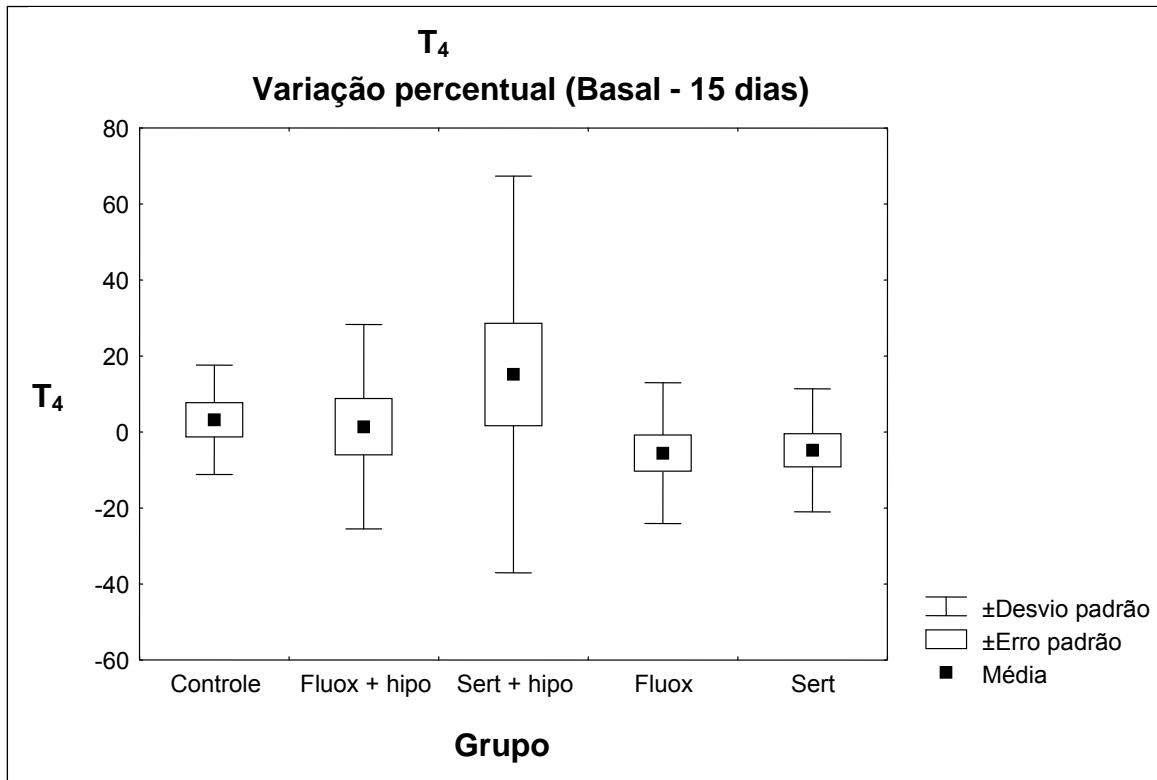
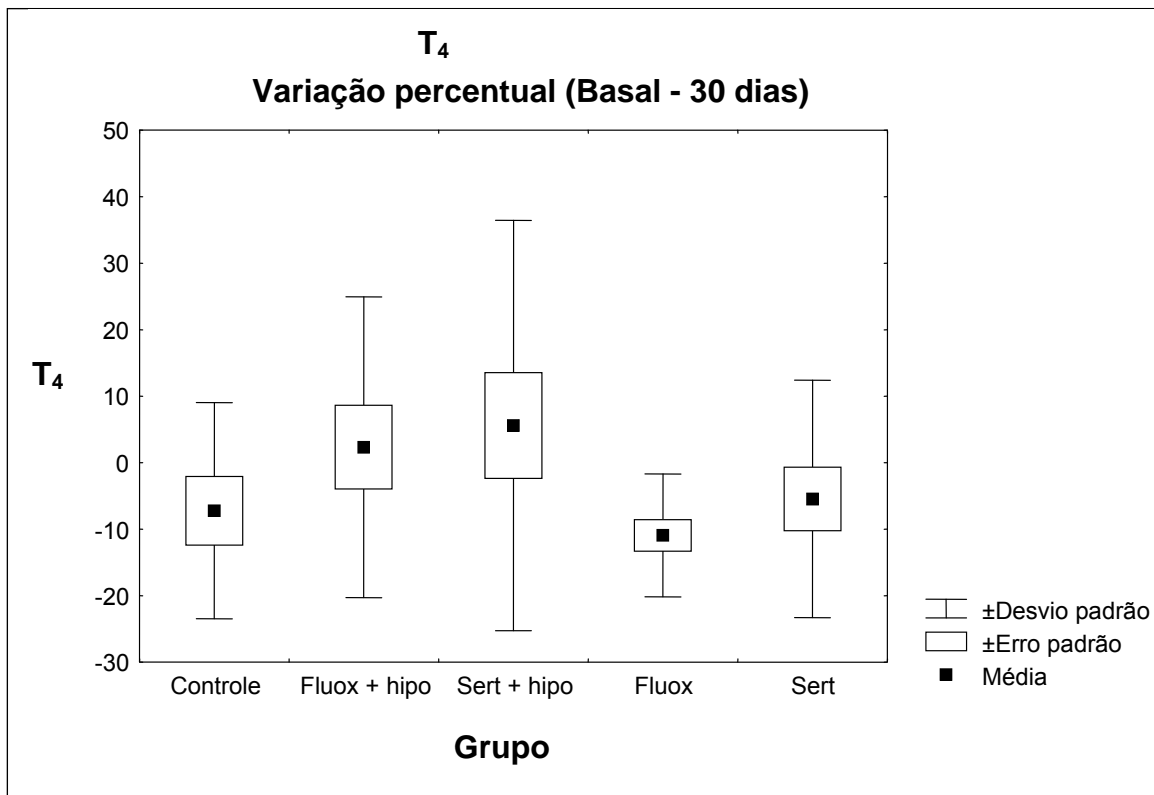
Gráfico 5.4: Variação do T<sub>4</sub> no grupo D

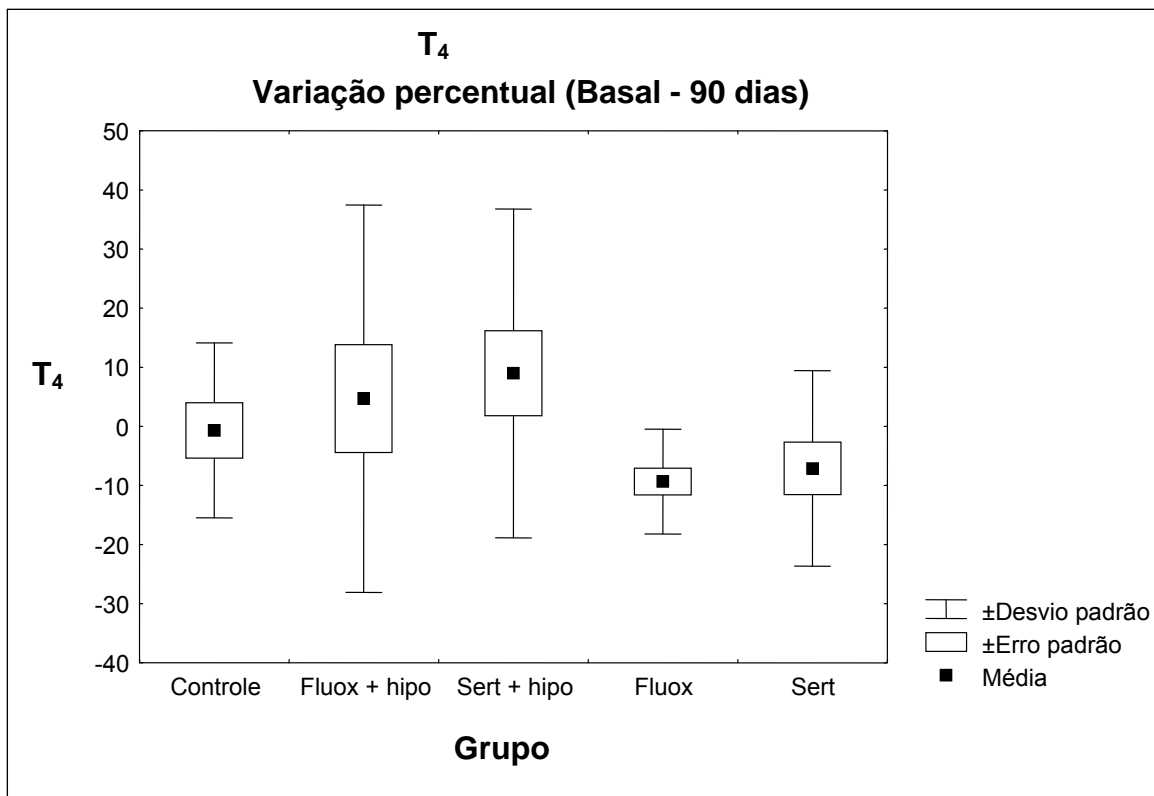
Gráfico 5.5: Variação do T<sub>4</sub> no grupo E

6 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE T<sub>4</sub>, PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS

**Gráfico 6.1: Análise Comparativa do  $T_4$ , entre a linha de base e 15 dias, em todos os grupos****Gráfico 6.2: Análise Comparativa do  $T_4$ , entre a linha de base e 30 dias, em todos os grupos**

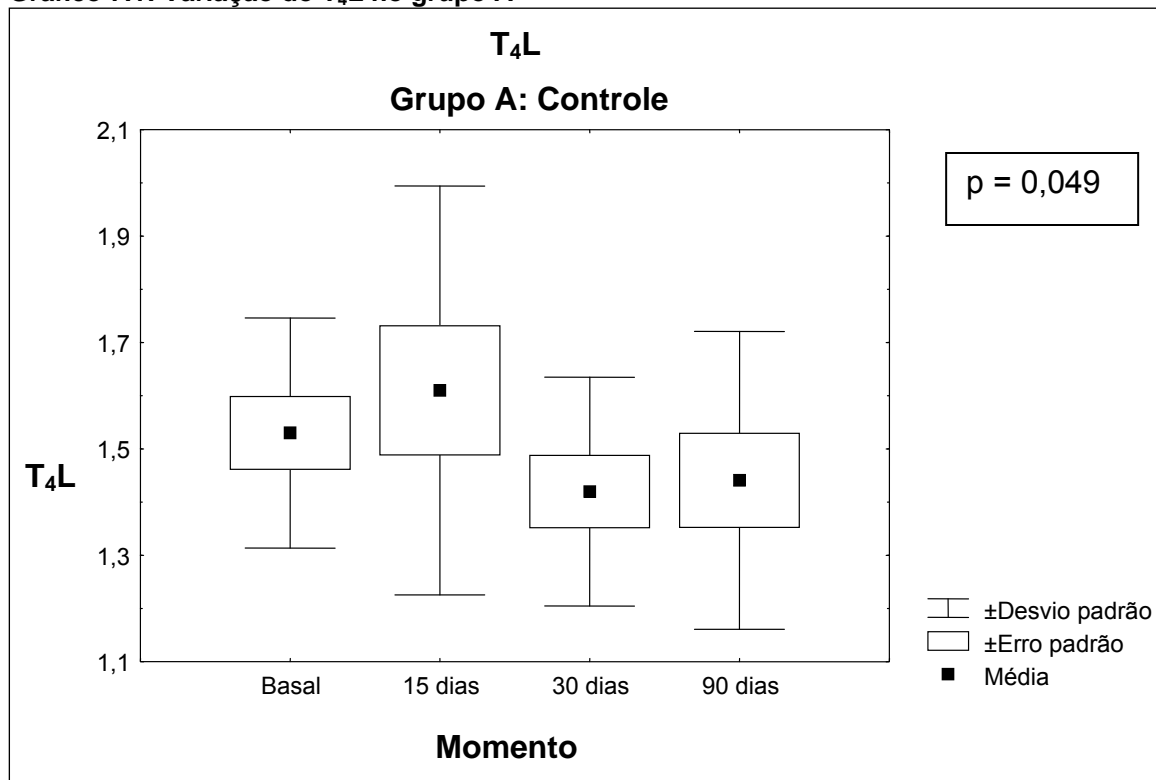
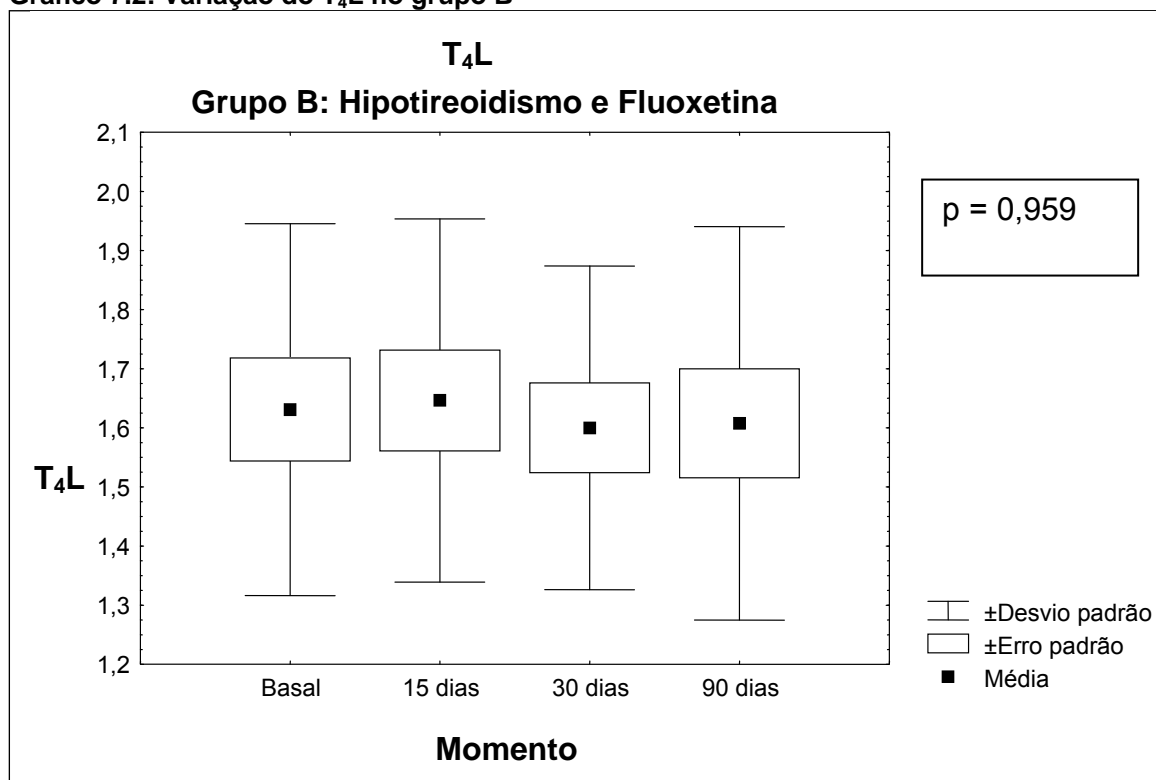


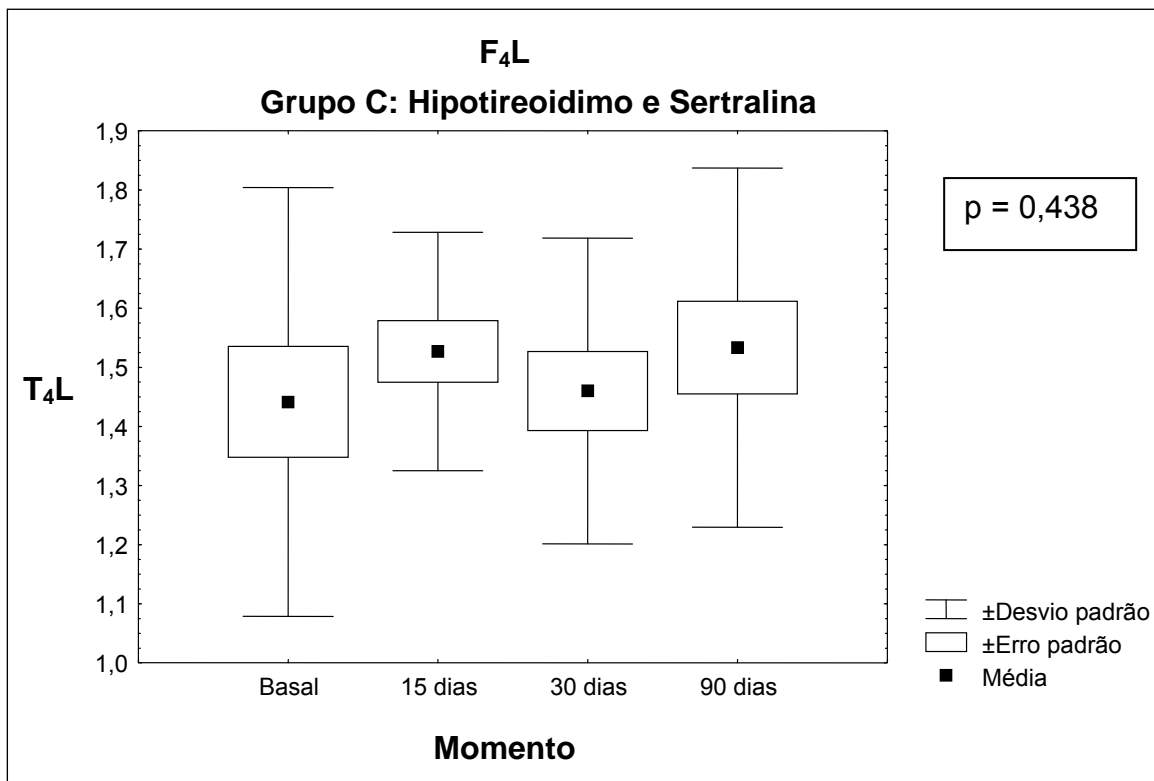
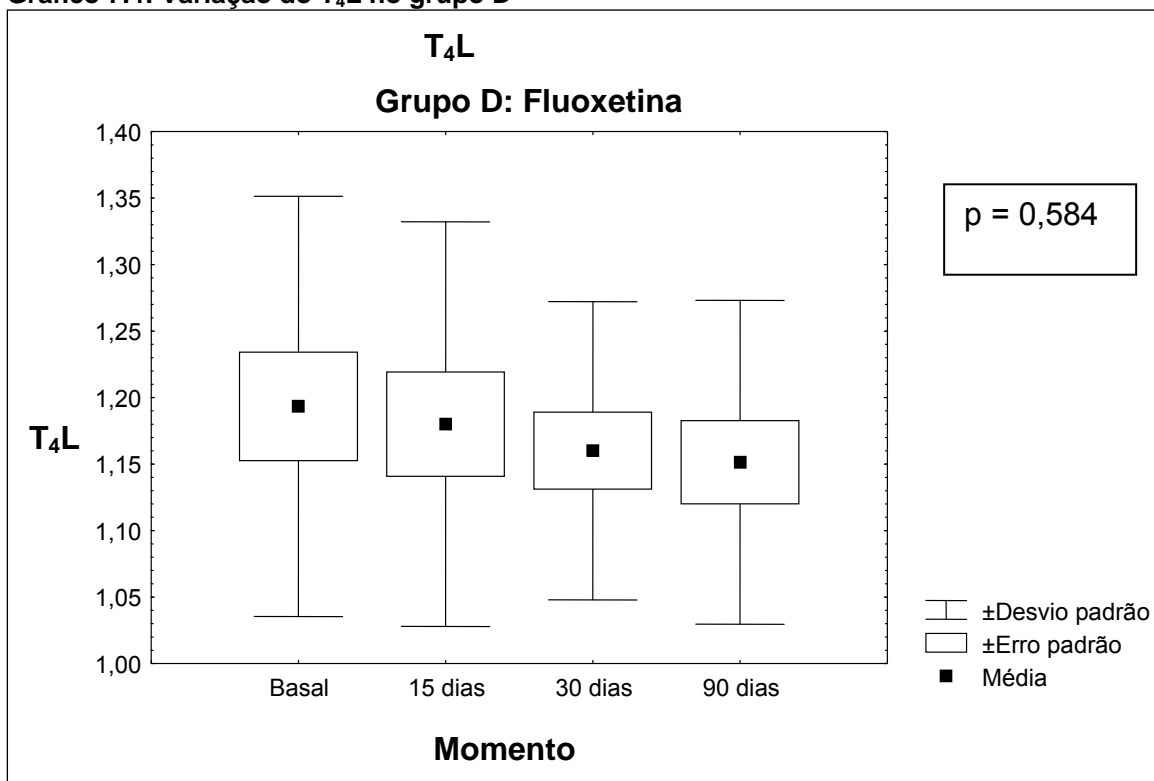
**Gráfico 6.3: Análise Comparativa do T<sub>4</sub>, entre a linha de base e 90 dias, em todos os grupos**

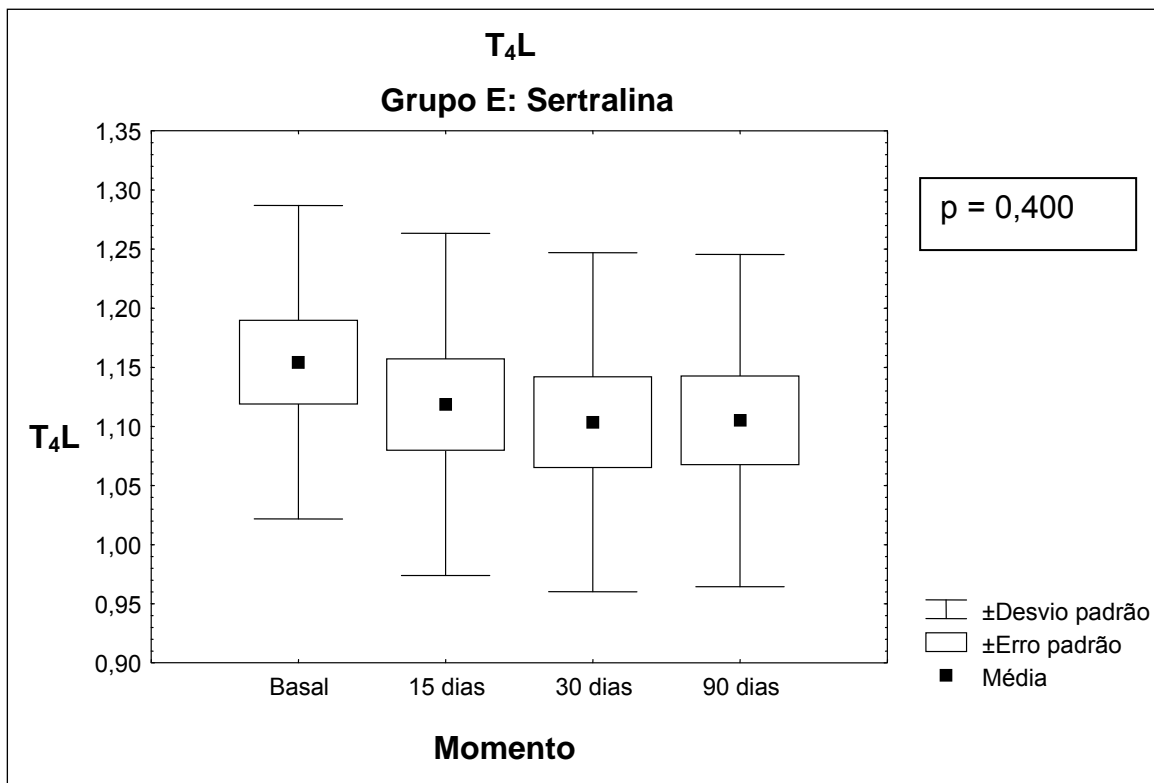


7 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE T<sub>4</sub>L EM CADA GRUPO

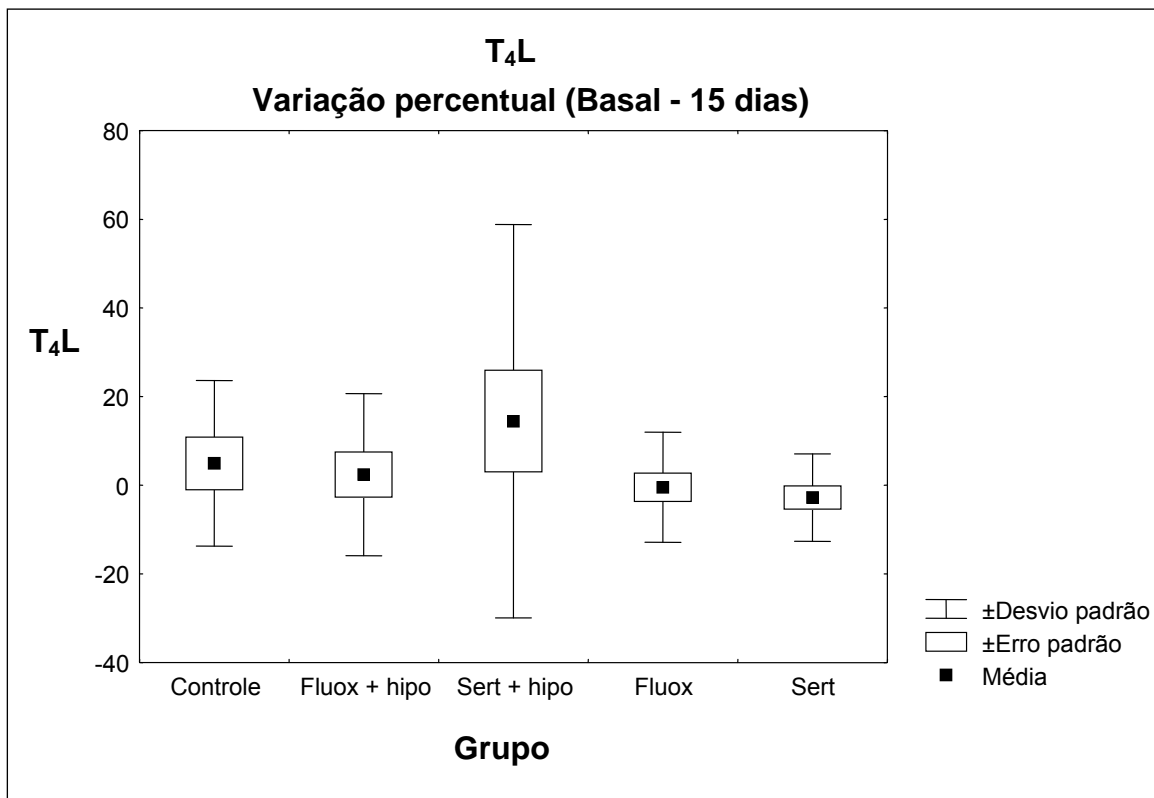


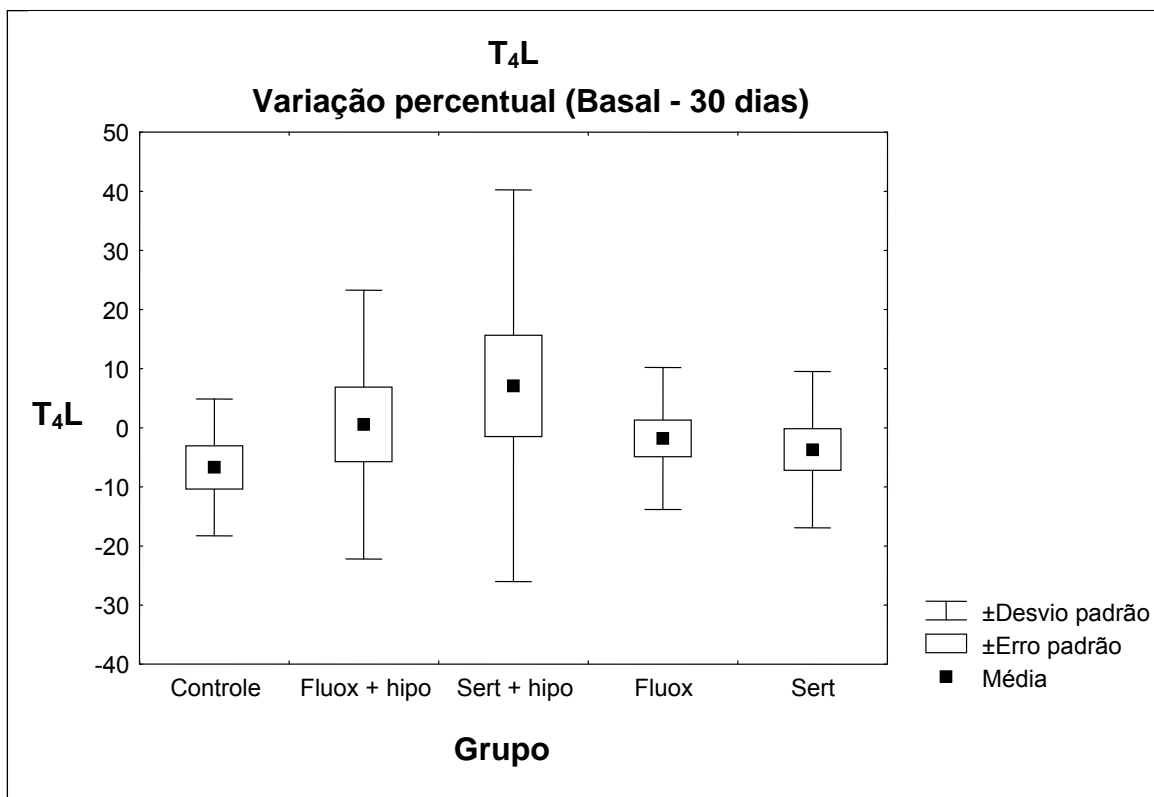
Gráfico 7.1: Variação do T<sub>4</sub>L no grupo AGráfico 7.2: Variação do T<sub>4</sub>L no grupo BGráfico 7.3: Variação do T<sub>4</sub>L no grupo C

Gráfico 7.4: Variação do T<sub>4</sub>L no grupo DGráfico 7.5: Variação do T<sub>4</sub>L no grupo E

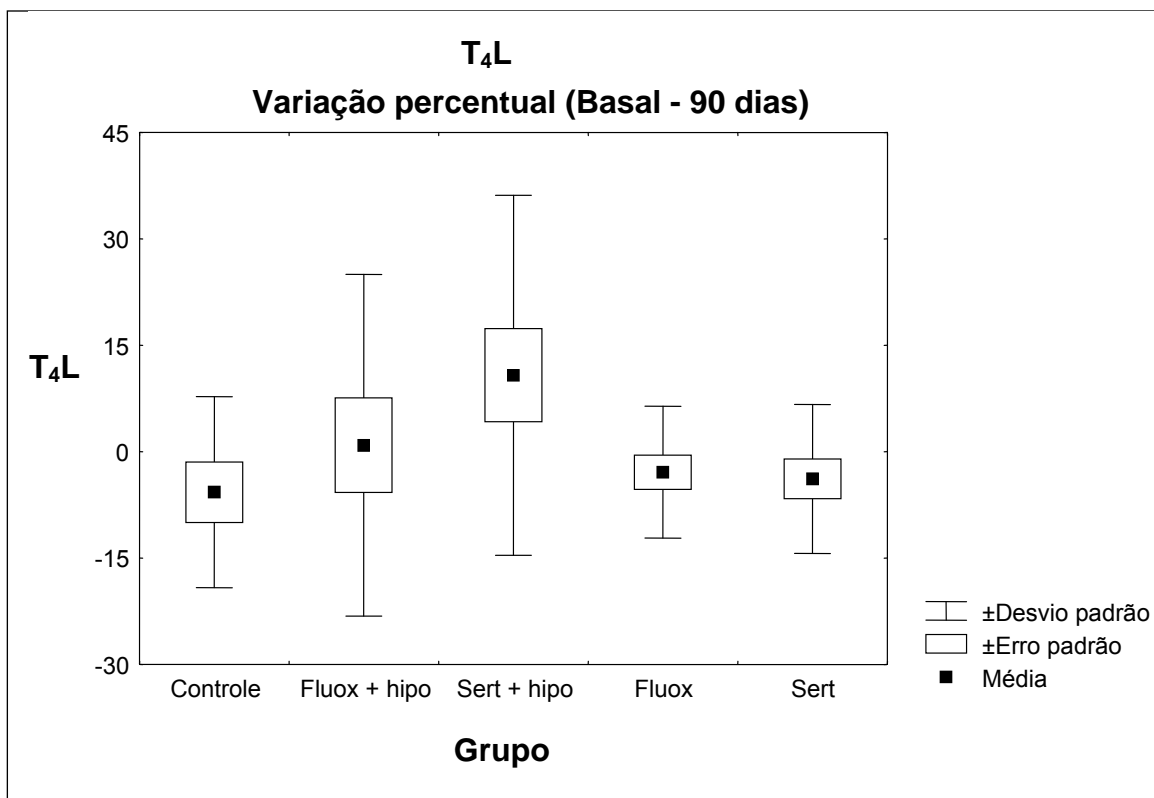


8 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE T<sub>4</sub>L, PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS

**Gráfico 8.1: Análise Comparativa do T<sub>4</sub>L, entre a linha de base e 15 dias, em todos os grupos****Gráfico 8.2: Análise Comparativa do T<sub>4</sub>L, entre a linha de base e 30 dias, em todos os grupos**



**Gráfico 8.3: Análise Comparativa do T<sub>4</sub>L, entre a linha de base e 90 dias, em todos os grupos**



9 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE T<sub>3</sub> EM CADA GRUPO

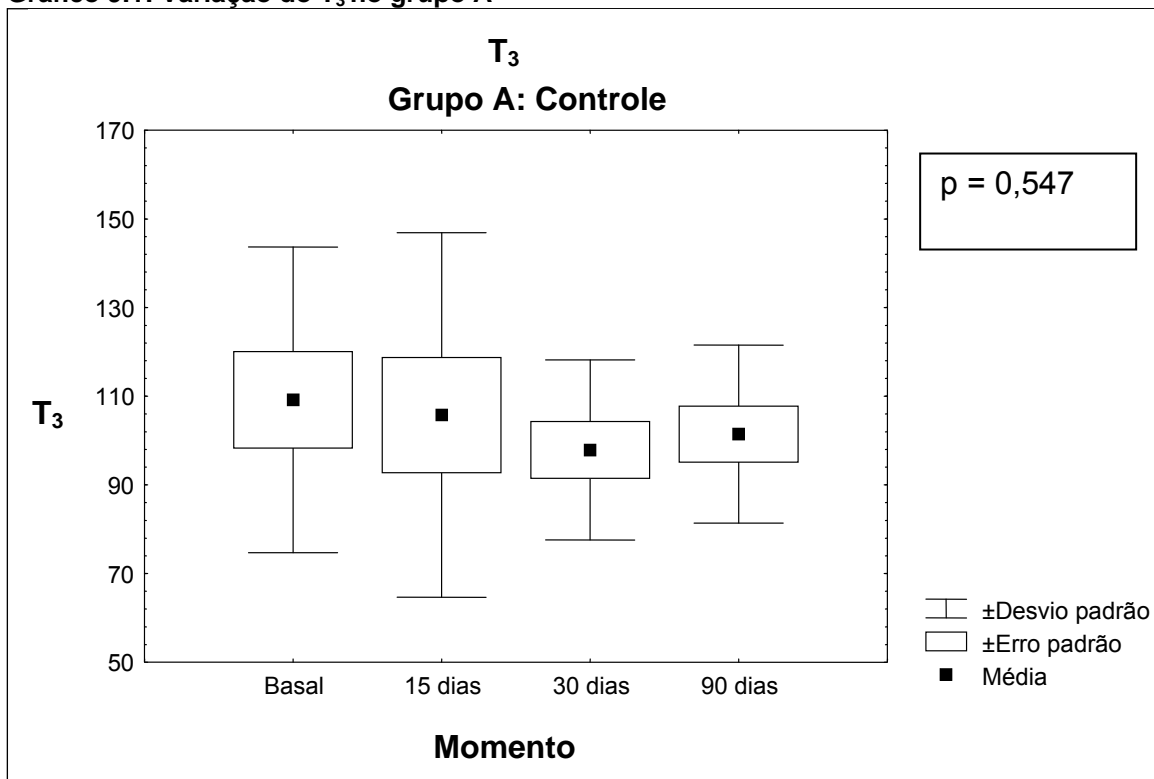
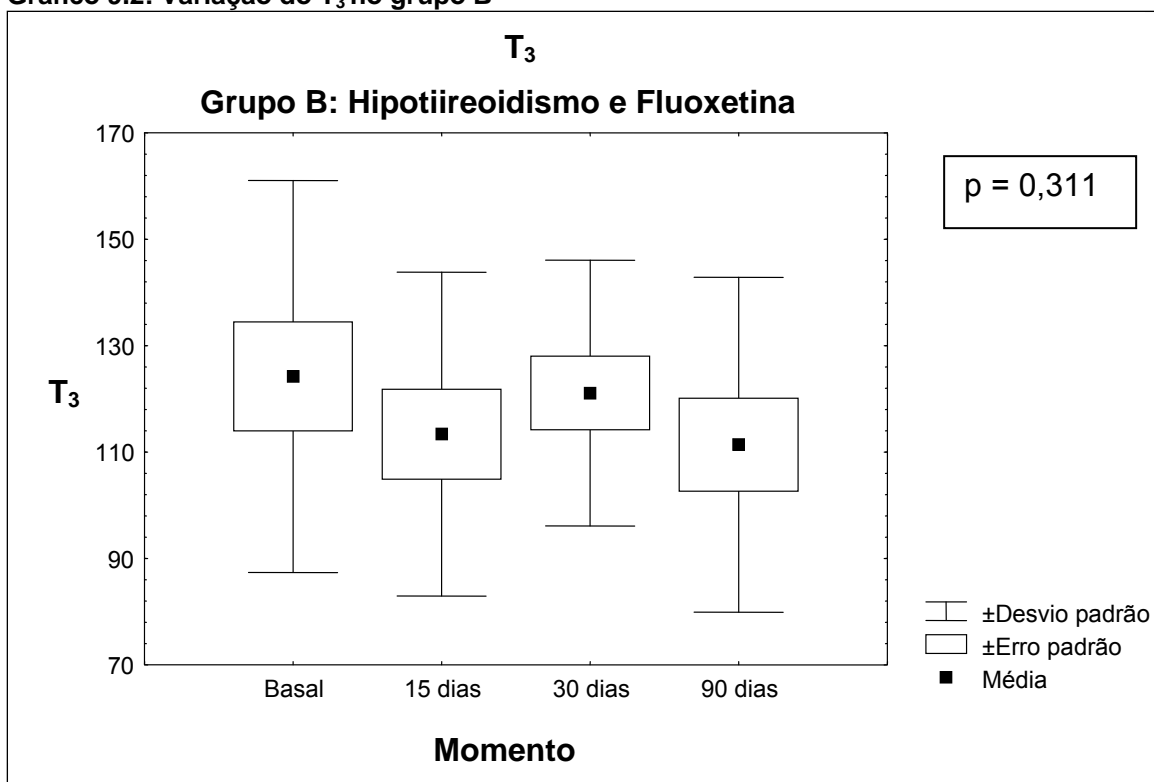
Gráfico 9.1: Variação do  $T_3$  no grupo AGráfico 9.2: Variação do  $T_3$  no grupo B

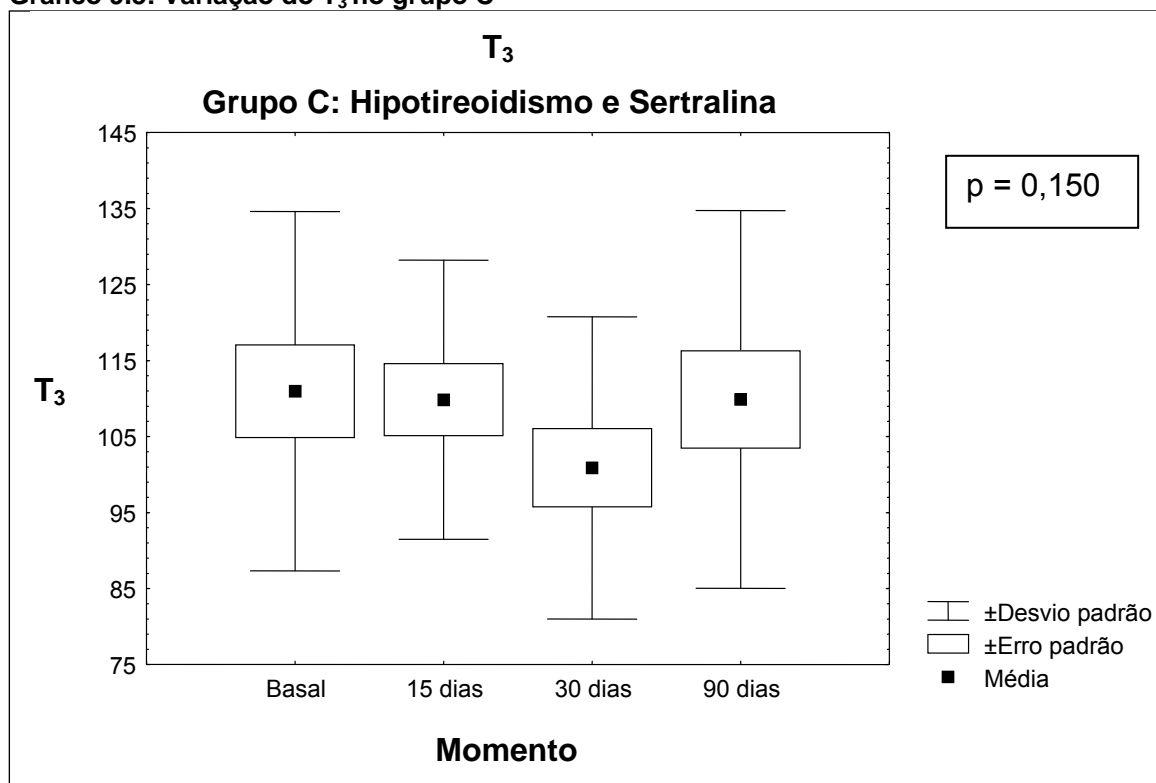
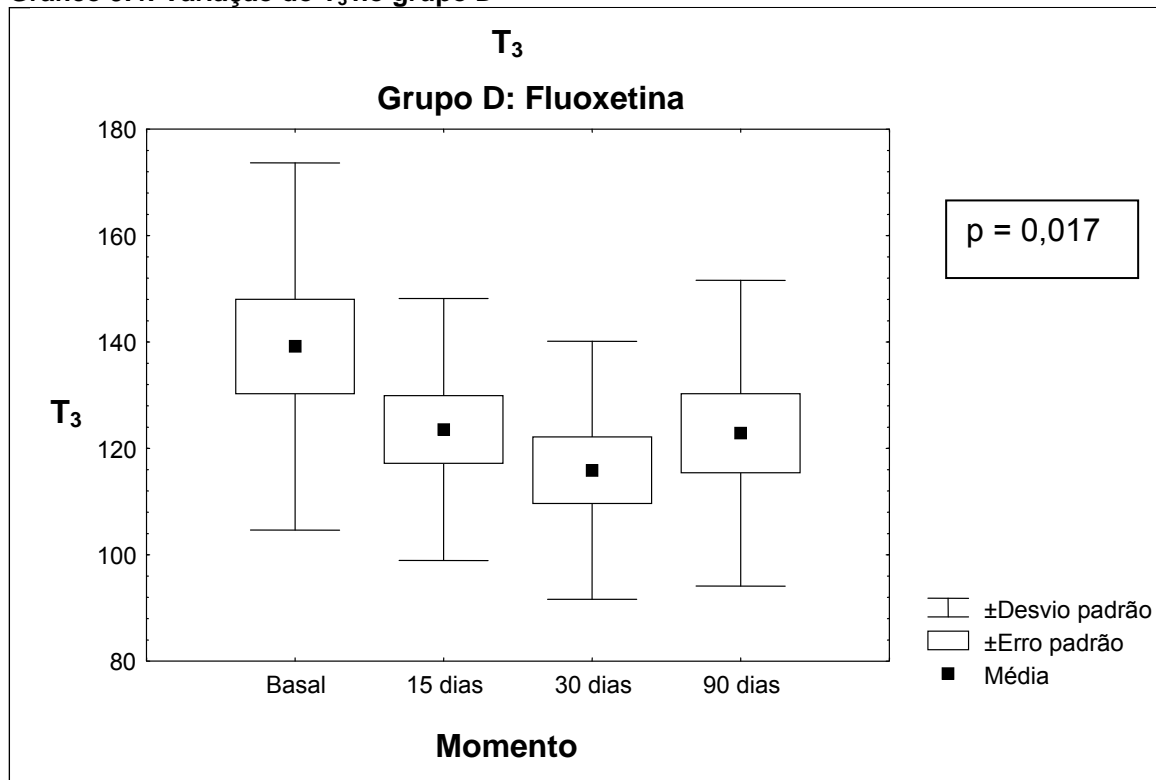
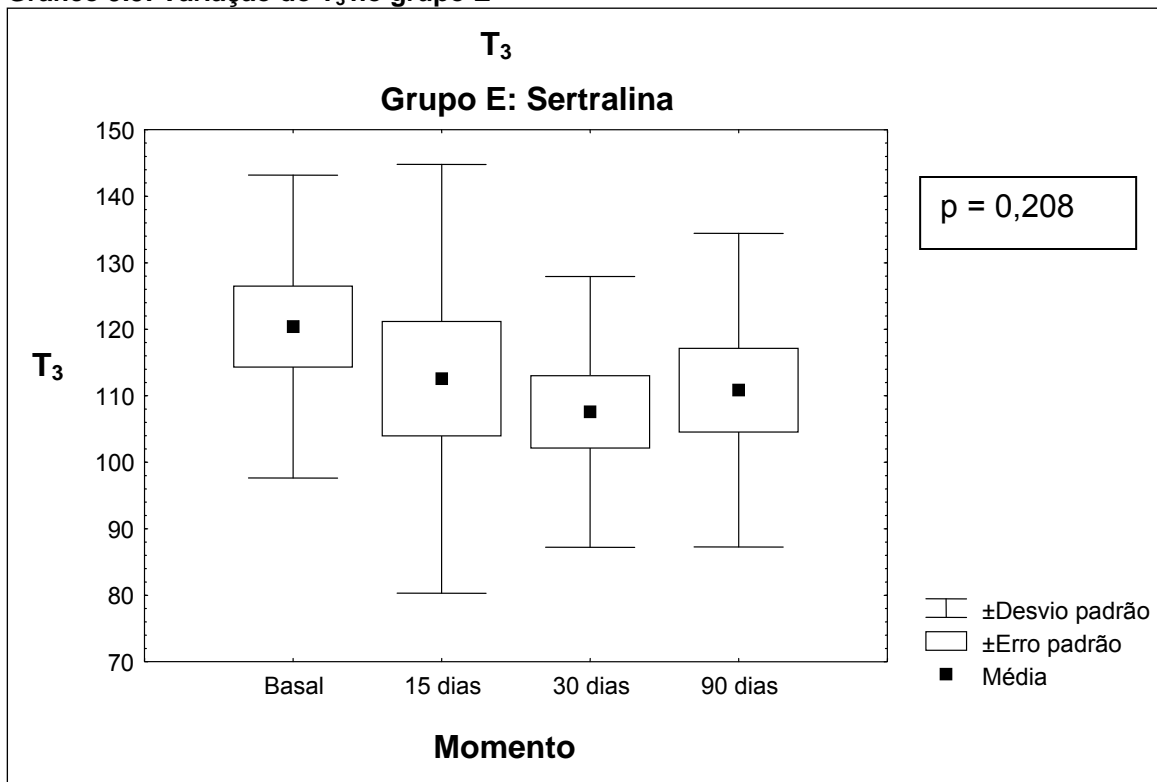
Gráfico 9.3: Variação do  $T_3$  no grupo CGráfico 9.4: Variação do  $T_3$  no grupo D

Gráfico 9.5: Variação do  $T_3$  no grupo E



10 GRÁFICOS DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE  $T_3$ , PARA CADA MOMENTO EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS

Gráfico 10.1: Análise Comparativa do  $T_3$ , entre a linha de base e 15 dias, em todos os grupos

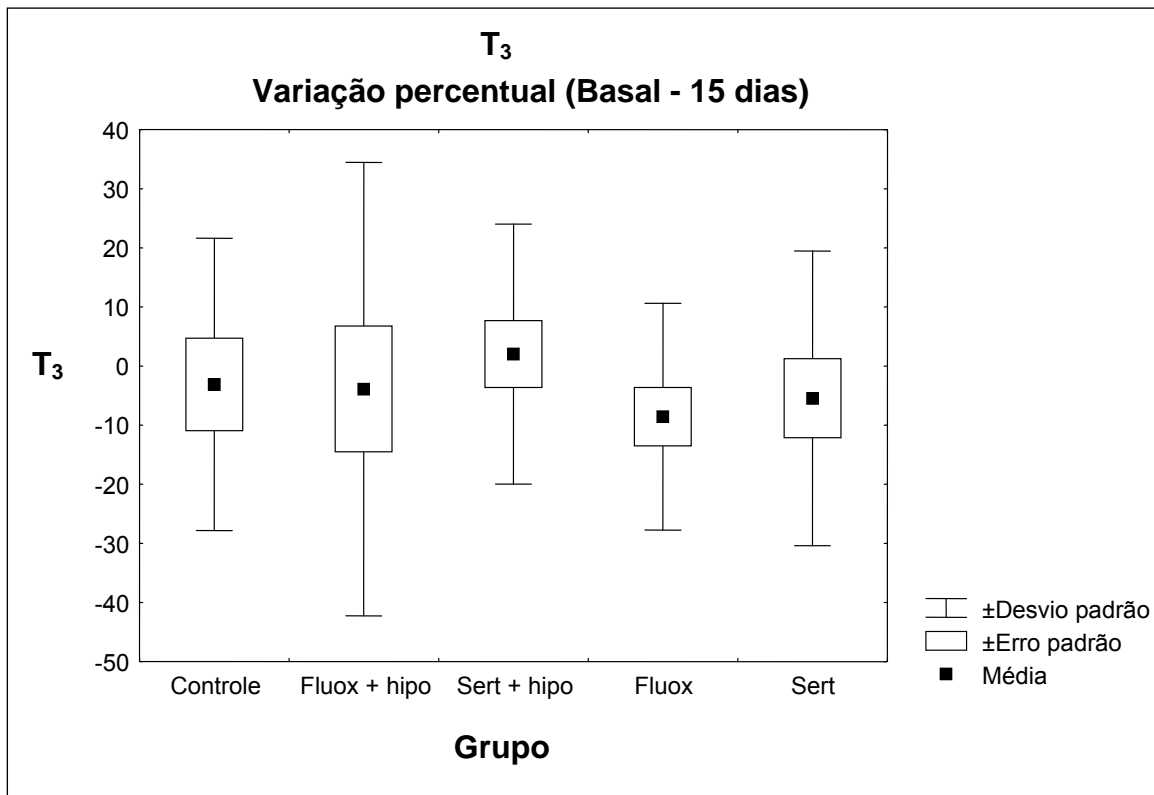
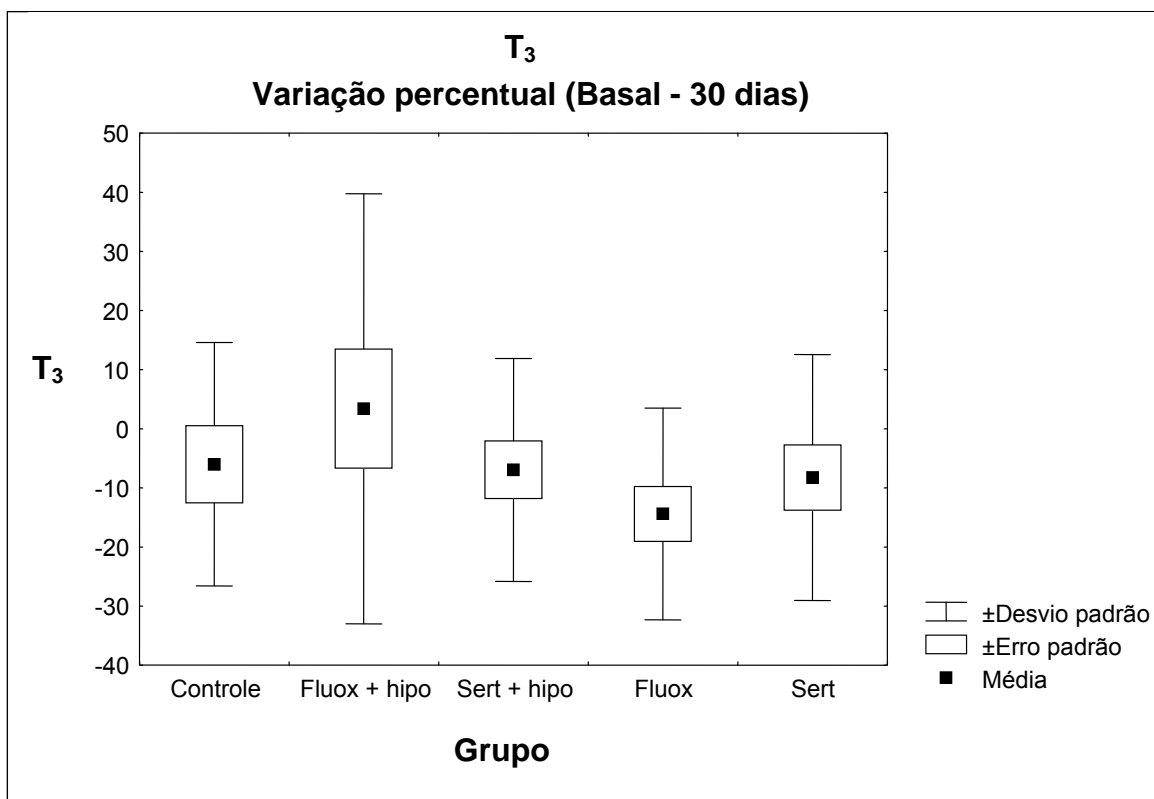
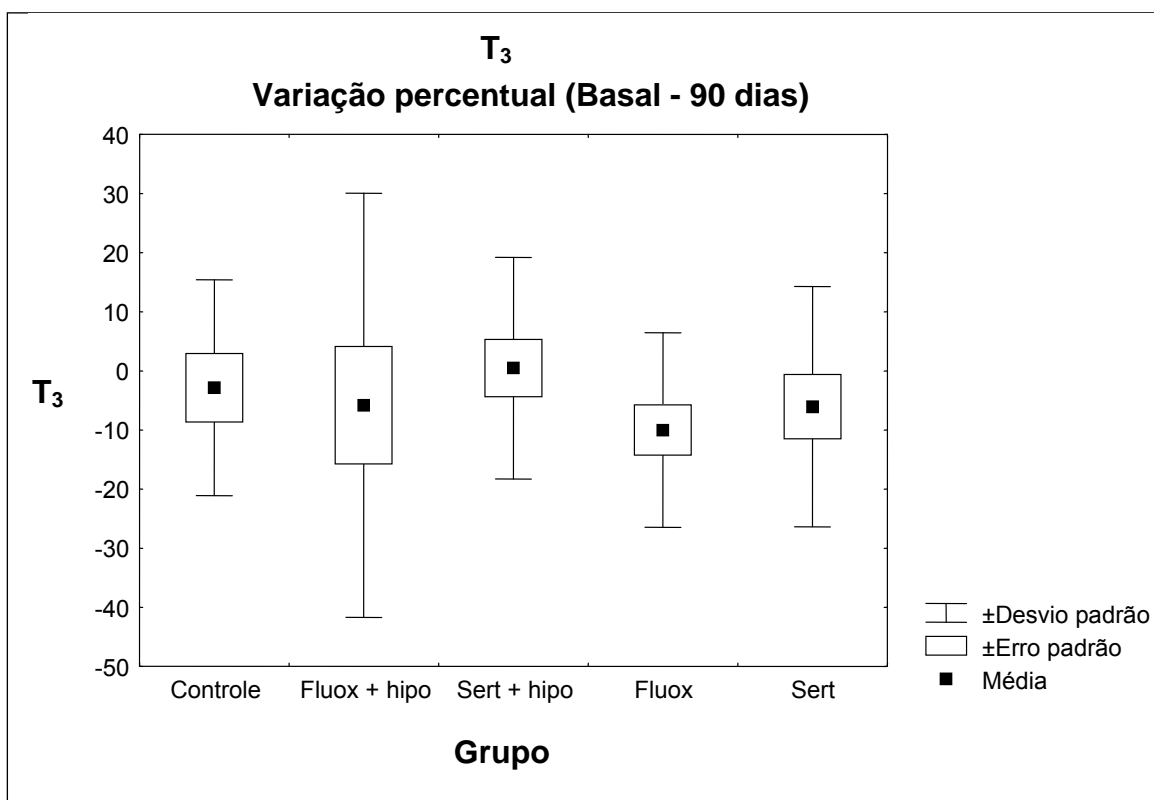


Gráfico 10.2: Análise Comparativa do  $T_3$ , entre a linha de base e 30 dias, em todos os gruposGráfico 10.3: Análise Comparativa do  $T_3$ , entre a linha de base e 90 dias, em todos os grupos

## 11 GRÁFICOS DAS DOSAGENS DE ATPO EM CADA GRUPO

Gráfico 11.1: Variação do ATPO no grupo A

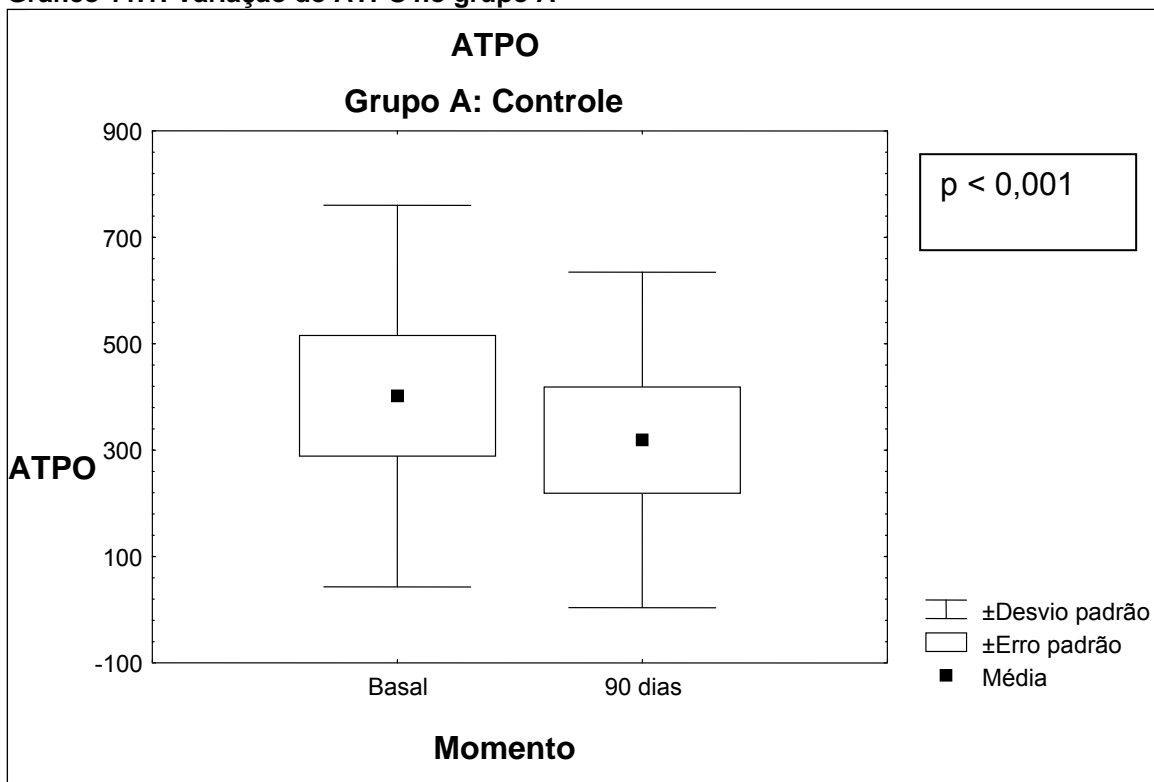


Gráfico 11.2: Variação do ATPO no grupo B

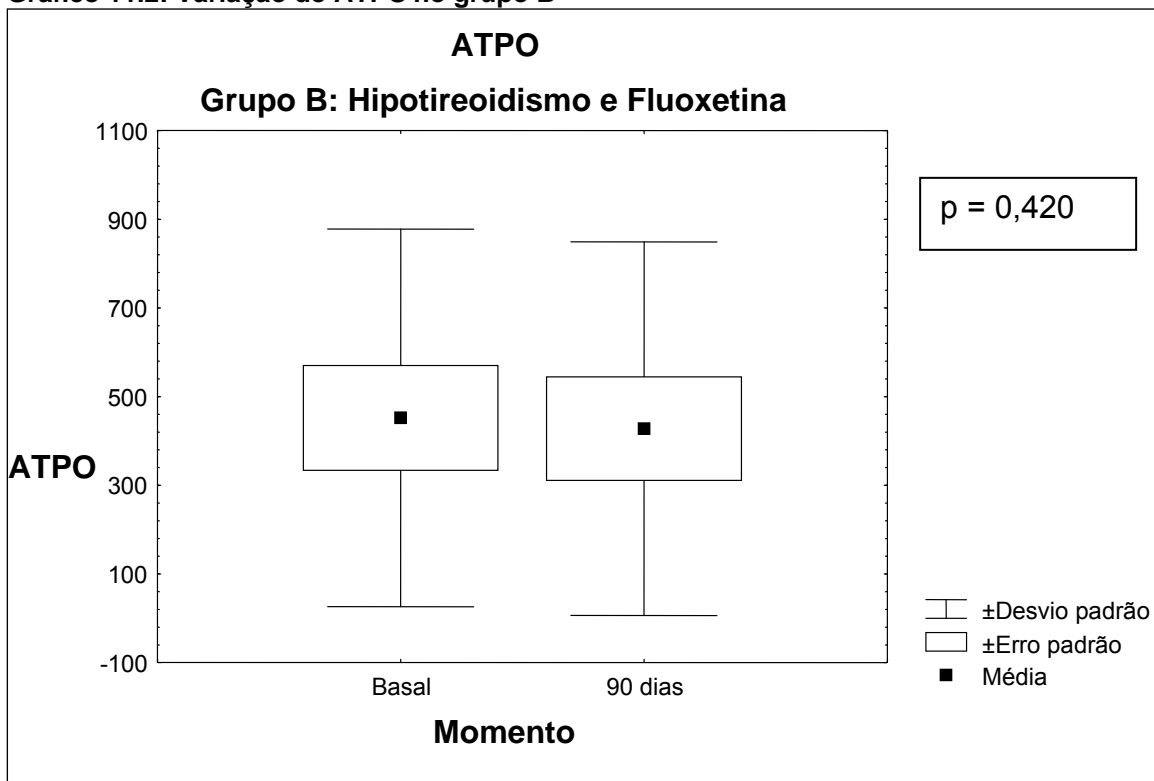


Gráfico 11.3: Variação do ATPO no grupo C

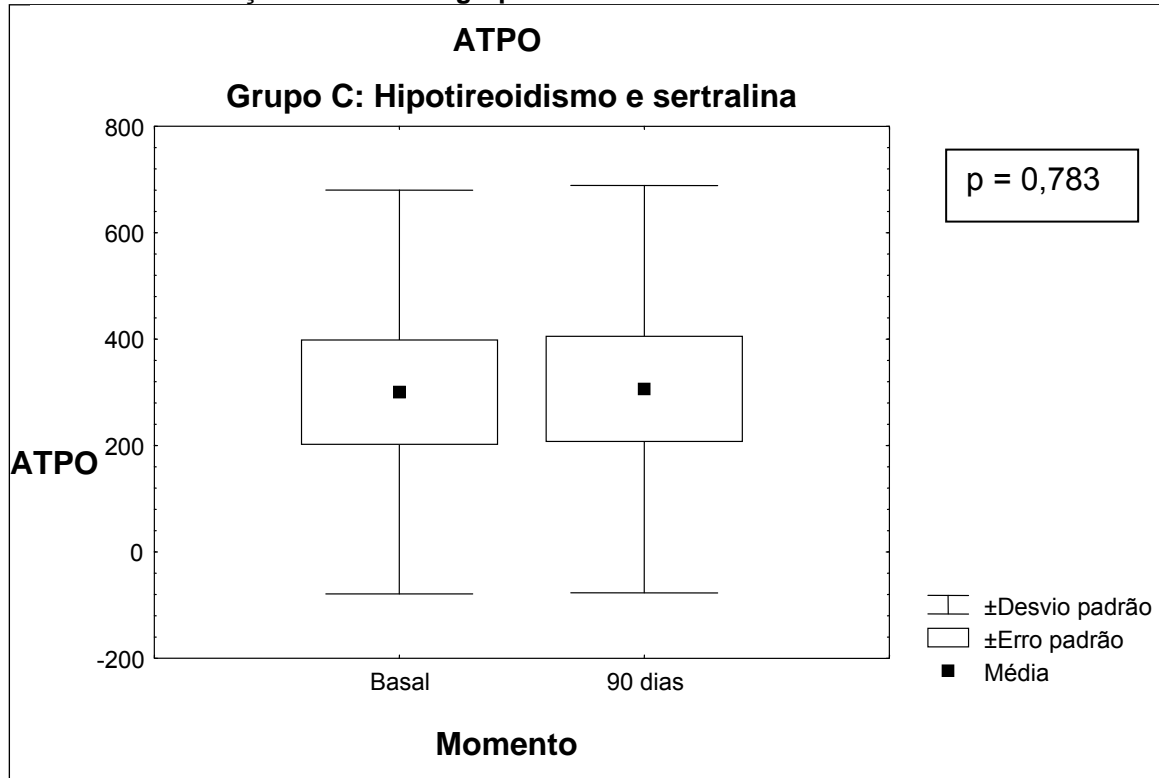


Gráfico 11.4: Variação do ATPO no grupo D

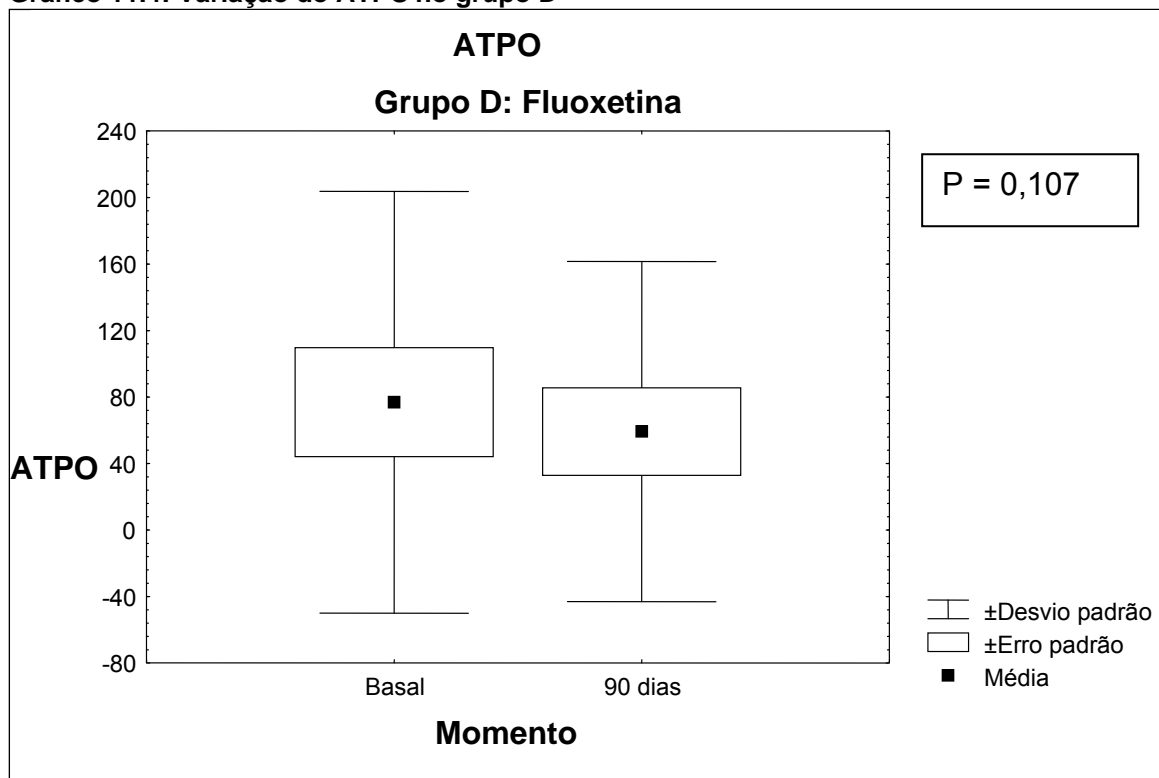
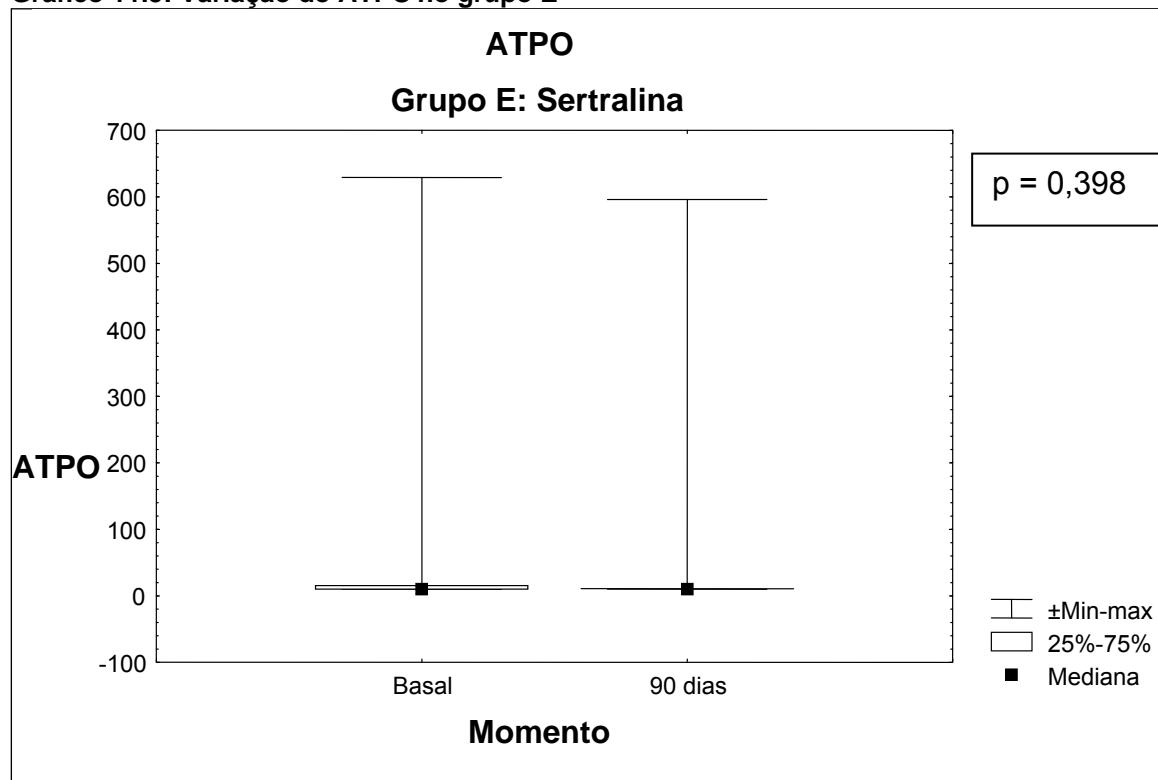
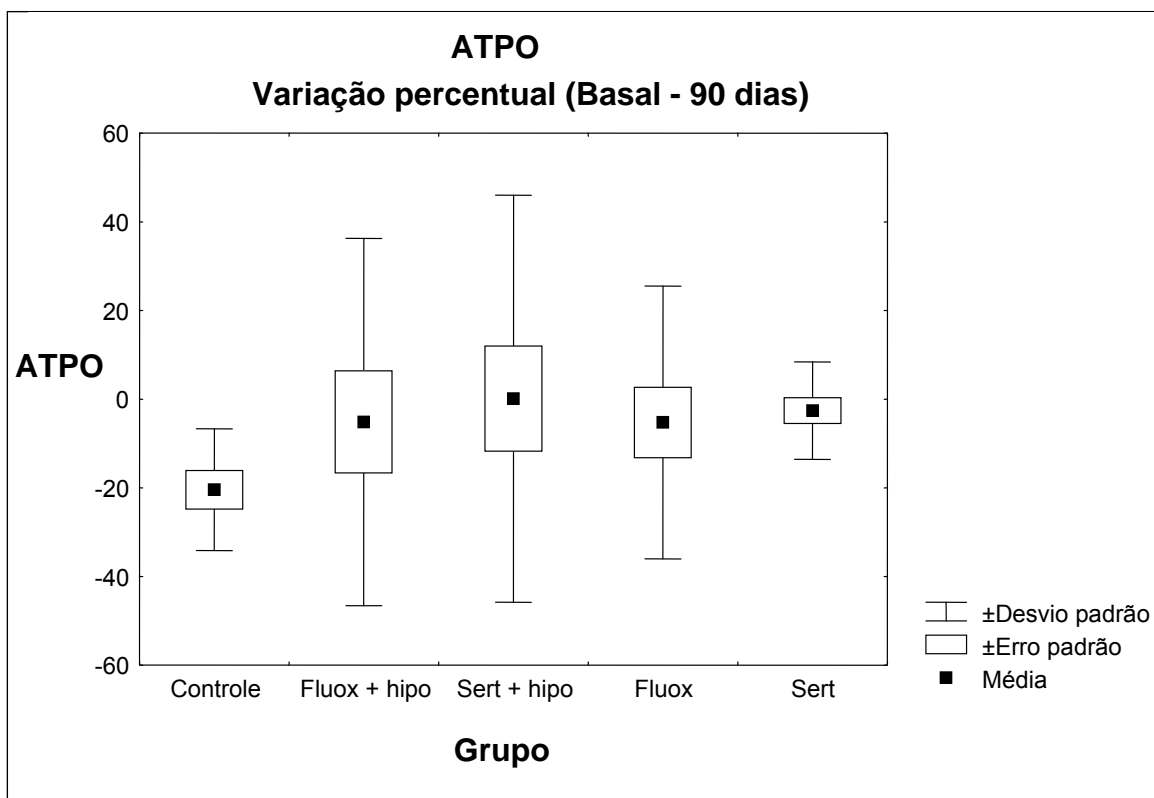


Gráfico 11.5: Variação do ATPO no grupo E



12 GRÁFICO DAS VARIAÇÕES PERCENTUAIS NAS DOSAGENS DE ATPO, PARA O MOMENTO 90 DIAS EM RELAÇÃO AO MOMENTO BASAL, EM TODOS OS GRUPOS

Gráfico 12.1: Análise Comparativa do ATPO, entre a linha de base e 90 dias, em todos os grupos



**ANEXOS****1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEPRESSÃO MAIOR DO DSM-IV-TR**

1. Alguma vez o paciente apresentou episódios de mania, misto ou hipomania?  
( ) Sim ( ) Não
2. O paciente manifesta correntemente pelo menos um dos seguintes sintomas: humor deprimido (depressivo, triste, desesperançado ou desencorajado) ou perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades atuais e anteriores?  
( ) Sim ( ) Não
3. Indicar se os seguintes sintomas estiveram ou não presentes e associados durante pelo menos 2 semanas e se representam uma mudança na conduta anterior:
- a. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todo o dia, indicado ou por relato subjetivo (e.g. se sente vazio ou triste) ou por observação de terceiros.  
( ) Sim ( ) Não
- b. Interesse ou prazer marcadamente diminuído em quase todas as atividades na maior parte do dia ou quase todos os dias.  
( ) Sim ( ) Não
- c. Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta (e.g. mais de 5% do peso corpóreo em um mês), ou aumento ou diminuição do apetite quase todos os dias.  
( ) Sim ( ) Não
- d. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.  
( ) Sim ( ) Não
- e. Agitação ou retardo psicomotor observado por terceiros quase todos os dias.  
( ) Sim ( ) Não
- f. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.  
( ) Sim ( ) Não
- g. Sentimentos de culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.  
( ) Sim ( ) Não
- h. Habilidade para pensar ou concentrar-se diminuída ou indecisão quase todos os dias.  
( ) Sim ( ) Não

i. Pensamentos recorrentes de morte, ideações recorrentes de suicídio sem um plano específico, ou tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

( ) Sim ( ) Não

Na questão 3 teve 5 ou mais itens com resposta sim?

( ) Sim ( ) Não

4. Os sintomas causam significativo prejuízo ou angústia nas áreas social, ocupacional ou outra área funcional importante?

( ) Sim ( ) Não

5. Os sintomas são causados diretamente por efeitos fisiológicos a substâncias (drogas, medicação) ou uma condição médica geral?

( ) Sim ( ) Não

6. Os sintomas são melhor caracterizados por perda, i. é., após a perda de um ente querido os sintomas não persistem mais de 2 meses?

( ) Sim ( ) Não

7. O episódio de depressão maior não é caracterizado por desordem esquizoafetiva, não está relacionado a esquizofrenia, delirante ou transtorno psicótico não especificado?

( ) Sim ( ) Não

8. O paciente apresenta os critérios para depressão maior?

( ) Sim ( ) Não

9. Especificar se o episódio atual é (marcar um):

a. Um episódio depressivo único.

( ) Sim ( ) Não

b. Um episódio depressivo recorrente.

( ) Sim ( ) Não

(Para que sejam considerados episódios separados, deve haver um intervalo de pelo menos 2 meses sem que o paciente apresente os critérios para depressão maior.)



## 2 ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO (HAM-D 21)

Preencha com o melhor escore os itens abaixo, levando em consideração a última semana.

1. HUMOR DEPRIMIDO: (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade) (       )
- 0. Ausente
  - 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido
  - 2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras
  - 3. Comunica os sentimentos com a expressão facial, a postura, avoz e a tendência ao choro
  - 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente
2. SENTIMENTOS DE CULPA: (       )
- 0. Ausentes
  - 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros
  - 2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados, ou más ações
  - 3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa
  - 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras
3. SUICÍDIO: (       )
- 0. Ausente
  - 1. Sente que a vida não vale a pena
  - 2. Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte
  - 3. Idéias ou gestos suicidas
  - 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4)
4. INSÔNIA INICIAL: (       )
- 0. Sem dificuldade para conciliar o sono
  - 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora
  - 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites
5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA: (       )
- 0. Sem dificuldade
  - 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite
  - 2. Acorda à noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar)
6. INSÔNIA TARDIA: (       )
- 0. Sem dificuldade
  - 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
  - 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama

7. TRABALHO E ATIVIDADES: ( )
0. Sem dificuldade
  1. Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades: trabalho ou passatempo
  2. Perda de interesse por atividades (trabalho ou passatempos) diretamente relatada pelo paciente ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se)
  3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade
  4. Parou de trabalhar devido à doença atual
8. RETARDO: (fala lentificada, dific. concentração, ativ. motora diminuída) ( )
0. Pensamento e fala normais
  1. Leve retardo à entrevista
  2. Retardo óbvio à entrevista
  3. Estupor completo
9. AGITAÇÃO: ( )
0. Nenhuma
  1. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc
  2. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios
10. ANSIEDADE PSÍQUICA: ( )
0. Sem dificuldade
  1. Tensão e irritabilidade subjetivas
  2. Preocupação com trivialidades
  3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
  4. Medos expressos sem serem inquiridos
11. ANSIEDADE SOMÁTICA: (boca seca, flatulência, indigestão, diarréia, cólicas, eructações, palpitações, cefaléias, hiperventilação, suspiros, sudorese) ( )
0. Ausente
  1. Leve
  2. Moderada
  3. Grave
  4. Incapacitante
12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS: ( )
0. Nenhum
  1. Perda de apetite, mas se alimenta voluntariamente. Sensação de peso no abdome
  2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicamentos para os intestinos ou para sintomas digestivos
13. SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS: ( )
0. Nenhum
  1. Peso nos ombros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço
  2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2

14. SINTOMAS GENITAIS: (perda de libido, distúrbios menstruais) ( )  
 0. Ausentes  
 1. Leves  
 2. Intensos
15. HIPOCONDRIA: ( )  
 0. ausente  
 1. Auto-crítica em relação ao corpo  
 2. Preocupação com a saúde  
 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc  
 4. Idéias delirantes hipocondríacas
16. PERDA DE PESO: (Assinalar A ou B)  
 A. Quando avaliada pela história (pré-tratamento): ( )  
 0. Sem perda de peso  
 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual  
 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
- B. Quando avaliada semanalmente pelo psiquiatra ou quando há medida real (demais visitas): ( )  
 0. Menos de 0,5 kg de perda por semana  
 1. Mais de 0,5 kg de perda por semana  
 2. Mais de 1 kg de perda por semana
17. CONSCIÊNCIA DO DISTÚRBIO: ( )  
 0. Reconhece que está deprimido e doente  
 1. Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa a má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a virús, à necessidade de repouso, etc  
 2. Nega estar doente
18. VARIAÇÃO DIURNA DOS SINTOMAS: (caso haja variação diurna, marque sua gravidade e cheque se os sintomas são piores de manhã ou à noite): ( )  
 0. Ausente  
 1. Leve Manhã:.....  
 2. Grave Noite:.....
19. DESPERSONILAÇÃO E PERDA DA NOÇÃO DA REALIDADE: (sensações de irrealidade, idéias niilistas): ( )  
 0. Ausentes  
 1. Leves  
 2. Moderadas  
 3. Graves  
 4. Incapacitantes

20. SINTOMAS PARANÓIDES: ( )

- 0. Nenhum
- 1. Desconfiança
- 2. Idéias de referência
- 3. Delírio de referência e perseguição

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS: ( )

- 0. Nenhum
- 1. Leves
- 2. Graves

ESCORE TOTAL: ( )

3 ARTIGO THYROID