

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA ABREVIATURAS	7
INTRODUÇÃO	9
CAPÍTULO I	
FUNCIONAMENTO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIRÓIDE	13
ALTERAÇÕES DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIRÓIDE EM PACIENTES DEPRIMIDOS.....	14
TIROXINA	16
TRIIODOTIRONINA	19
TRIIODOTIRONINA REVERSA	20
TIROTROFINA	21
HORMONA ESTIMULADORA DA TIROTROFINA	24
Δ TSH.....	25
ANTICORPOS ANTITIROIDEUS	28
CAPÍTULO II	
HORMONAS TIROIDEIAS E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL	31
HORMONAS TIROIDEIAS E O TRANSPORTE ATRAVÉS DA BARREIRA HEMATO- ENCEFÁLICA.....	31
INTERAÇÃO ENTRE AS HORMONAS TIROIDEIAS E AS MONOAMINAS CEREBRAIS	35
Serotonina	35
Noradrenalina.....	40
DEIODINASES – ALTERAÇÕES DO SEU FUNCIONAMENTO EM PACIENTES DEPRIMIDOS.	42
RECEPTORES DE HORMONAS TIROIDEIAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	45

HORMONAS TIROIDEIAS COMO NEUROTRANSMISSORES E REGULADORES DA EXPRESSÃO GÉNICA.....	46
ANOMALIAS DA PERFUSÃO CEREBRAL NAS PERTURBAÇÕES DO HUMOR E NA PATOLOGIA DA TIRÓIDE	49
ANOMALIAS DO METABOLISMO CEREBRAL NAS PERTURBAÇÕES DO HUMOR E NA PATOLOGIA DA TIRÓIDE	51
CAPÍTULO III	
HORMONAS TIROIDEIAS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO	57
TRIIODOTIRONINA	57
Triiodotironina como aceleradora da resposta terapêutica.....	57
Triiodotironina como potenciadora da resposta terapêutica	58
TRATAMENTO ADJUVANTE COM TRIIODOTIRONINA – MECANISMO DE ACÇÃO	66
TIROXINA	70
TRATAMENTO ADJUVANTE COM TIROXINA – MECANISMO DE ACÇÃO.....	74
TRIIODOTIRONINA versus TIROXINA	75
OS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS E O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIRÓIDE.....	78
CONCLUSÃO	85
BIBLIOGRAFIA.....	88

RESUMO

A observação de uma sintomatologia comum entre a patologia da tiróide e algumas perturbações do foro psiquiátrico cedo despertou o interesse dos investigadores, e ao longo das últimas décadas muito foi dito sobre a relação entre o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide e a depressão. O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura existente sobre este tema, com foco nas alterações do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, na interacção das hormonas tiroideias com sistema nervoso central e no papel das hormonas tiroideias no tratamento da depressão. Apesar das expectativas iniciais, a investigação do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide acabou por não alcançar conclusões definitivas, mas ainda assim, alcançou alguns dados importantes. Os testes periféricos das hormonas tiroideias obtiveram resultados inconsistentes, sendo as alterações mais frequentemente encontradas, uma elevação dos níveis de tiroxina, que diminui com a recuperação da depressão, uma diminuição da resposta da tirotrófina à respectiva hormona estimuladora e uma alteração do ritmo circadiano da tirotrófina com ausência do seu pico nocturno. A nível central, foi repetidamente encontrada uma elevação dos níveis de hormona estimuladora da secreção tirotrófina. Apesar da relativa prevalência destas alterações, a maioria dos pacientes deprimidos eram analiticamente eutiróides. Uma maior prevalência de anticorpos antitiroideus foi também observada nos pacientes deprimidos. Evidências de uma interacção entre as hormonas tiroideias e o sistema nervoso central resultaram também de diversas observações, tais como, a presença de receptores nucleares, a nível central, para as hormonas tiroideias, o transporte activo destas hormonas através da barreira hemato-encefálica, e ainda uma documentada influência das hormonas tiroideias nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico, na regulação da expressão génica e no metabolismo e perfusão cerebrais. As hormonas tiroideias, em especial a triiodotironina, revelaram-se também eficazes na potenciação do tratamento antidepressivo, existindo evidências de que a sua acção antidepressiva não estará apenas relacionada com a

correção de distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Apesar de toda a investigação realizada, os exactos mecanismos da relação entre a patologia depressiva e a tiróide são ainda pouco claros, pelo que mais estudos serão necessários para esclarecer as controvérsias existentes.

Palavras-chave – depressão major, tiróide, hormonas tiroideias, neuropsiquiatria, sistema serotoninérgico, sistema noradrenérgico, depressão resistente.

ABSTRACT

The observation of a common symptomatology involving thyroid disease and some psychiatric disturbs, soon grew the researchers interest, and for the last decades, a lot was said about the relationship between depression and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. This paper aims to make a review of the existing literature concerning that relationship, with focus on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis abnormalities, the thyroid-brain interaction and the role of thyroid hormones in depression treatment. Despite the initial expectations, hypothalamus-pituitary-thyroid axis investigation did not accomplish strong conclusions, although some important findings were achieved. Peripheral thyroid hormone tests achieved incongruent results, with the most consistent results being, elevated thyroxine concentrations, which declined with depression recovery, blunted thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and absence of the normal nocturnal thyrotropin surge. While these abnormalities presented with a significant prevalence, most depressed patients were euthyroid. An elevated prevalence of antithyroid antibodies was also found among depressed patients. Evidence from a thyroid-brain interaction was provided from several observations, such as: large distribution of thyroid nuclear receptors in central nervous system, active

transport of these hormones across the blood-brain barrier, and a documented influence of thyroid hormones in the serotonergic and noradrenergic systems, in genetic expression and in brain perfusion and metabolism. Thyroid hormones, especially triiodothyronine, also revealed efficacy in the augmentation of antidepressive treatment, with existing evidence of an antidepressive action besides a hypothalamus-pituitary-thyroid axis abnormality correction. However, the precise relationship mechanisms between thyroid and depression remain unclear, requiring further studies to clarify the existing controversies.

Keywords – major depressive disorder, thyroid, thyroid hormones, neuropsychiatry, serotonergic system, noradrenergic system, resistant depression.

LISTA ABREVIATURAS

¹H-RMN – Espectroscopia por ressonância magnética de prótons.

³¹P-RMN – Espectroscopia por ressonância magnética do fósforo-31.

5-HIAA – Ácido 5-hidroxiindolacético.

5-HT – Serotonina.

5-HT_{1A} – Receptor de serotonina, subfamília 1, subtipo A.

5-HT₂ – Receptor de serotonina, subfamília 2.

5-HTP – 5-hidroxitriptofano.

ACTH – Corticotrofina.

ADP – Adenosina difosfato.

ADT – Antidepressivo tricíclico.

AMP – Adenosina monofosfato.

ATP – Adenosina trifosfato.

BHE – Barreira hemato-encefálica.

CA1 – Corno de Ammon, zona 1.

D1 – Deiodinase tipo 1.

D2 – Deiodinase tipo 2.

D3 – Deiodinase tipo 3.

ECT – Electroconvulsivoterapia.

FDG-PET – Tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose.

fT₄ – Fracção livre de tiroxina.

GABA – Ácido gama-aminobutírico.

GLUT- 1 – Gene codificador do transportador de glicose (1).

HHA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

HHT – Eixo hipotálamo-hipófise-tiróide.

HT – Hormonas tiroideias.

IMAO – Inibidor da monoamina oxidase.

ISRS – Inibidor selectivo da recaptação de serotonina.

LCR – Líquido céfalo-raquidiano.

L-T₄ – Levotiroxina.

L-TP – L-Triptofano.

MAO – Monoamina oxidase.

MCT – Monocarboxilatos.

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro.

NTP – Nucleótido trifosfato.

OATP – Polipéptidos transportadores de aniões orgânicos.

PCr – Fosfocreatina.

PET – Tomografia por emissão de positrões.

PME – Fosfomonoésteres.

PRL – Prolactina.

RMN – Ressonância magnética nuclear.

RT – Receptores nucleares de hormonas tiroideias.

rT₃ – triiodotironina reversa.

SNC – Sistema nervoso central.

SPECT – Tomografia por emissão de fóton único.

T₂ – diiodotironina.

T₃ – Triiodotironina.

T₄ – Tiroxina.

TRH – Hormona estimuladora da secreção de tirotrófina.

TSH – Tirotrófina.

INTRODUÇÃO

A depressão major é uma patologia psiquiátrica, caracterizada por um ou mais episódios depressivos major, que têm uma duração igual ou superior a 2 semanas e que apresentam uma sintomatologia característica,¹ que inclui geralmente humor deprimido, anedonia, alterações psicomotoras, bem como do sono e do apetite, perda de energia, dificuldades de concentração, sentimentos de culpa/inutilidade e ideação suicida¹.

A depressão major é uma patologia com elevada prevalência, que afecta sem excepção todas as culturas e todos os grupos etários, ocorrendo com maior frequência em mulheres do que em homens¹. Epidemiologicamente, a probabilidade de desenvolver uma perturbação depressiva durante o período de uma vida, é de 5-12% para o sexo masculino e 10-25% para o sexo feminino².

A depressão major é considerada uma das principais causas de incapacidade nos países desenvolvidos,³ pelo que os impactos sociais e económicos desta patologia são naturalmente significativos. A grande percentagem de cronicidade (20%)¹ e recorrência, desta patologia, contribuem ainda mais para o seu impacto.

A completa etiologia da depressão major é ainda desconhecida,¹ existindo evidências na literatura que suportam tanto factores genéticos como ambientais¹.

As teorias mais aceites para a etiologia da depressão prendem-se com o modo de actuação dos fármacos antidepressivos e incidem essencialmente na diminuição da transmissão noradrenérgica e/ou serotoninérgica a nível central¹. Uma teoria recente, envolvendo uma desregulação do retrocontrolo negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), propõe que os níveis elevados de cortisol observados em pacientes deprimidos, irão provocar um efeito tóxico nas regiões hipocampais cerebrais, causando atrofia hipocampal (provavelmente através da diminuição dos níveis cerebrais do factor neurotrófico cerebral)¹.

À semelhança do eixo HHA, o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (HHT) tem também despertado o interesse da comunidade médica e científica, na medida em que este aparenta estar de alguma forma envolvido nos mecanismos fisiopatológicos da depressão.

De acordo com Esposito *et al* (1997), esta ligação entre o sistema nervoso central (SNC) e a função tiroideia foi pela primeira vez proposta por Parry em 1786⁴. Mas apenas um século depois, em 1873, Gull demonstrou a associação entre mixedema e psicose⁴. O Comité da Sociedade Clínica de Londres confirmou esta relação, quando em 1888 afirmou que 36% dos pacientes com mixedema apresentavam também sintomas de insanidade⁴. Em 1949, Asher descreveu a associação entre o hipotiroidismo e insanidade, em 14 casos clínicos, conferindo-lhe a denominação de “mixedema madness”⁴. Asher propôs ainda, pela primeira vez, que um estado melancólico, na presença de hipotiroidismo, seria revertido com a correcta utilização de hormonas tiroideias (HT), o que encorajou os clínicos a testar a eficácia destas hormonas no tratamento da depressão⁴.

Posteriormente, acabou por ser demonstrado que as HT são essenciais para o normal desenvolvimento e funcionamento cerebrais, sendo absolutamente necessárias, em especial a tiroxina (T₄), para o desenvolvimento do SNC fetal^{4,5}.

A possível ligação entre a tiróide e depressão, fomentou expectativas sobre a possibilidade de estudo do eixo HHT em pacientes deprimidos ajudaria a desvendar o mistério etiológico da depressão⁶. Uma enorme investigação levada a cabo nos últimos 50 anos falhou em atingir este objectivo, embora tenha descoberto alguns dados importantes⁶. Entre estes, encontra-se o facto de a maioria dos pacientes deprimidos serem eutiróides mas uma percentagem destes possuir anomalias do eixo HHT numa prevalência superior à da população em geral⁶. Por outro lado, existem também evidências de que as HT possuem um efeito terapêutico na depressão, em especial na potenciação das terapêuticas antidepressivas convencionais, o que aliado ao facto de a maioria dos pacientes deprimidos serem eutiróides,

leva a supor que a acção das HT não estará, em exclusivo, relacionada com a reposição dos valores de HT⁶.

Quanto à acção das HT no SNC, o progresso na interpretação desta relação foi, até aos anos 70, prejudicado pela suposição de que as HT, embora cruciais para o desenvolvimento fetal do SNC, teriam uma acção limitada no cérebro adulto⁶. Estudos preliminares onde se sugeria que o consumo de oxigénio, no cérebro adulto, não se alterava com o estado funcional da tiróide, bem como a falta de tecnologia adequada nos anos 50 e 60, podem ter contribuído para esse pressuposto⁷.

Nos últimos 25 anos, os avanços científicos e tecnológicos, levaram a alterações dramáticas dos conceitos sobre a acção das HT no cérebro adulto, e é agora globalmente aceite que as HT continuam a exercer neste um papel fundamental, influenciando o humor e a cognição, muito embora os exactos detalhes de tal influência permanecem por esclarecer⁷.

Este trabalho pretende fazer uma revisão dos mecanismos envolvidos na relação entre o eixo HHT e a patologia depressiva, tendo em conta as alterações do eixo HHT em pacientes deprimidos, a relação entre as HT e o SNC e por fim os aspectos relacionados com o uso de HT no tratamento da depressão.

CAPÍTULO I

**ALTERAÇÕES DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIRÓIDE
EM PACIENTES DEPRIMIDOS**

FUNCIONAMENTO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIRÓIDE

As principais hormonas do eixo HHT são a tiroxina (T_4) e a triiodotironina (T_3), sendo T_3 a forma biologicamente mais activa^{8,9}. T_4 é sintetizada apenas ao nível da tiróide,^{8,9} com esta a produzir apenas 20% da T_3 , e sendo a conversão de T_4 em T_3 , pelas deiodinases, a principal fonte de T_3 ⁸. A deiodinase tipo 1 (D1), localizada periféricamente, é capaz de converter T_4 em T_3 e rT_3 ^{8,10}. Já a deiodinase tipo 2 (D2), localizada apenas no SNC, é responsável por transformar T_4 em T_3 no tecido cerebral^{8,10}. Existe ainda, a deiodinase tipo 3 (D3), que é responsável por transformar T_4 na, biologicamente inactiva, triiodotironina reversa (rT_3) bem como T_3 em diiodotironina (T_2)^{8,10}. No cérebro, D3 localiza-se no compartimento intracelular dos neurónios⁸.

Mais de 99,5% da T_4 e T_3 estão acopladas a proteínas plasmáticas, deixando menos de 0,5% de HT livres e biologicamente activas⁹. Como tal, alterações na actividade das deiodinases ou na concentração de proteínas plasmáticas (doença hepática, jejum, doença crónica), podem afectar significativamente a biodisponibilidade de HT⁹.

A secreção hormonal tiroideia é controlada pela tirotrofina (TSH), que por sua vez é estimulada pela hormona estimuladora da secreção de TSH (TRH), sendo suprimida pelo retrocontrolo negativo exercido pelas HT⁸. A biossíntese de TRH no hipótalamo é também passível de uma selectiva redução pelas HT⁹. Vários neurotransmissores e hormonas de outros sistemas endócrinos podem também influenciar a libertação de TRH e TSH⁹. (Figura 1).

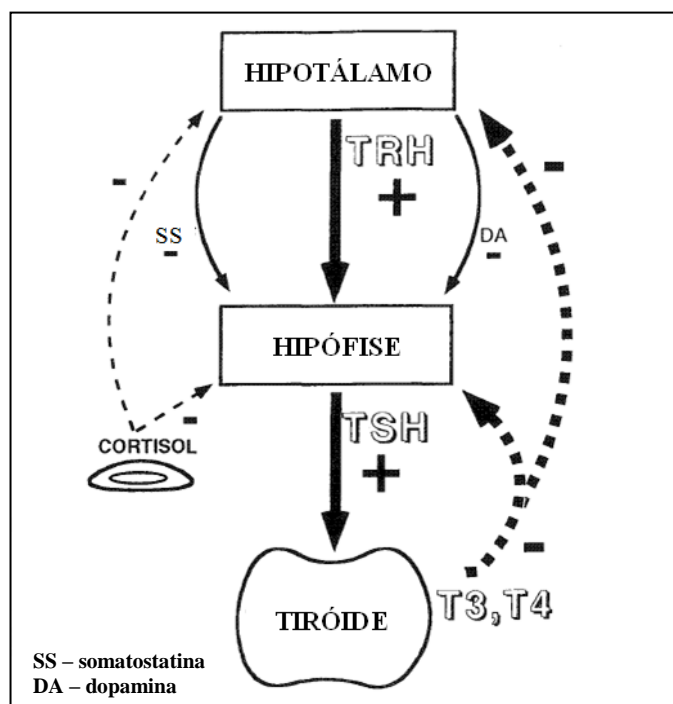


FIG. 1. Regulação hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Adaptado de Jackson (1998)¹¹

ALTERAÇÕES DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIRÓIDE EM PACIENTES DEPRIMIDOS

A existência de alterações do eixo HHT em pacientes deprimidos, tem sido alvo de um exaustivo estudo por parte dos investigadores. Os resultados obtidos nem sempre são concordantes, levando a que exista uma grande controvérsia neste tema.

Resultados epidemiológicos apontam para uma prevalência de depressão, superior a 40%, em doentes com hipotireoidismo clínico,⁴ sendo nos casos severos de hipotireoidismo uma situação quase invariável,¹² o que leva a que esta patologia seja aceite como um factor de risco para a depressão^{13,14}. A mesma elevada incidência se verifica para o hipertireoidismo, no qual 28% dos pacientes apresentam sintomas depressivos⁴.

Observa-se uma relação semelhante, se tomarmos como ponto de partida a população com patologia psiquiátrica, onde podemos encontrar uma prevalência de hipotireoidismo clínico entre 0.5 a 8%⁴. Nos casos de hipotireoidismo subclínico (T₄ dentro dos valores normais e TSH elevada) a percentagem aumenta, tanto na prevalência de depressão em doentes com hipotireoidismo subclínico como na prevalência de hipotireoidismo subclínico em pacientes deprimidos (8-17%), diferindo significativamente da restante população (5%)¹². Na depressão refractária ao tratamento, a existência de anomalias do funcionamento da tiróide é ainda mais significativa, com uma prevalência de hipotireoidismo subclínico em 30% ou mais dos pacientes¹².

Ainda assim, é importante salientar que a maioria dos pacientes deprimidos são eutiróides⁶. Muitos deles não apresentam qualquer alteração do funcionamento do eixo HHT, e os que apresentam, possuem com muita frequência, níveis séricos de HT dentro dos intervalos de referência.

Apesar de todos estes dados da literatura, que defendem uma associação entre distúrbios do eixo HHT e a depressão, existem estudos que falharam em encontrar tal relação. Por exemplo, um estudo realizado na Noruega, com 30 589 indivíduos, falhou em encontrar uma correlação estatisticamente significativa entre a disfunção tiroideia e a presença de depressão ou ansiedade,¹⁵ e embora o método usado para o diagnóstico da depressão ou ansiedade fosse feito com recurso a um auto-teste, a extensão da amostra populacional deve ser tida em conta.

TIROXINA

A alteração mais frequentemente encontrada nos pacientes deprimidos é uma elevação dos níveis séricos de T₄, embora dentro dos valores de referência¹⁶. Vinte a 30% dos pacientes deprimidos têm valores de T₄ acima do normal,⁴ encontrando-se uma produção diária de T₄, significativamente aumentada, também em 30% dos pacientes, o que sugere uma hiperestimulação da tiróide em alguns pacientes deprimidos⁴.

Esta elevação dos níveis de T₄, tende a diminuir à medida que os pacientes entram em remissão,^{16,17} sendo esta redução dos níveis de T₄, superior nos pacientes que respondem ao tratamento, em comparação com os casos resistentes¹⁸.(Tabela 1).

TABELA 1 Diminuição dos níveis séricos de T₄, associada à resposta terapêutica, em pacientes deprimidos. Adaptado de Abulseod *et al* (2006)¹⁸

Autor	n	Resultados
Gendall <i>et al</i> (2003)	190	Níveis basais de tT ₄ inferiores, nos pacientes que responderam ao tratamento com fluoxetina vs. os que não responderam ($p<0.05$); fT ₄ diminuído em ambos os grupos; fluoxetina ($p<0.01$) e nortriptilina ($p<0.04$), respectivamente.
Sokolov <i>et al</i> (1996)	12	Pacientes que responderam ao tratamento com AD apresentavam valores basais de tT ₄ aumentados (114.5 ± 23.2) que diminuíram $16.0\pm 13.6\%$ nos pacientes que responderam ao tratamento vs. os que não responderam ($0.54\pm 8\%$, $p = 0.03$) após o tratamento com desipramina.
Rao <i>et al</i> (1996)	21	Níveis basais de tT ₄ diminuídos nos pacientes responderam ao tratamento ($p<0.05$) vs. os que não responderam. Correlação negativa entre os valores de fT ₄ e o HRDS nos pacientes que responderam ao tratamento com amitriptilina ou mianserina.
Joffe & Singer (1990)	28	Níveis basais de tT ₄ elevados nos pacientes que responderam aos ADTs vs. os que não responderam (126.1 ± 27.1 vs. 111.3 ± 31.4 , $p<0.05$). Diminuição de tT ₄ e fT ₄ superior nos pacientes que responderam ao tratamento, tT ₄ (122.9 ± 22.6) e fT ₄ I (31.4 ± 4.9 , $p<0.001$) vs. os que não responderam (108.5 ± 24.6 e 29.6 ± 6.5).
Joffe <i>et al</i> (1996)	30	20 semanas de TCC diminuíram os níveis de tT ₄ , nos 17 pacientes que responderam à terapêutica, de 127.8 ± 23.2 para 115.7 ± 19.6 vs. os 13 pacientes que não responderam 112.4 ± 18.4 para 114.9 ± 22.3 ($p = n.s.$)
Brady & Anton (1989)	13	Desipramina diminuiu os valores de fT ₄ (8.2 ± 2.4 para 6.9 ± 1.4 , $p<0.05$) (diminuição de 15.8%).
Baumgartner <i>et al</i> (1988)	31	ΔtT_4 (diferença entre níveis de tT ₄ basais e após o tratamento) foi superior nos pacientes que responderam ao tratamento com ADT (ΔtT_4 : 15.3 ± 14.4) vs. os pacientes que não responderam (0.9 ± 21.3 , $p = 0.05$). ΔfT_4 nos pacientes que responderam ao tratamento foi 1.3 ± 1.7 vs. ΔfT_4 nos pacientes que não responderam 0.2 ± 2.3 , $p<0.07$.
Kirkegaard & Faber (1986)	17	fT ₄ aumentado previamente à ECT ($p<0.01$), e diminuído após ECT ($p<0.05$) para níveis similares aos dos controlos.
Kirkegaard & Faber (1981)	80	Níveis basais de tT ₄ e fT ₄ diminuíram de 119 ± 23 para 112 ± 27 ($p<0.01$) e de 116 ± 37 para 103 ± 26 ($p<0.001$) após tratamento com ECT, respectivamente.
Whybrow <i>et al</i> (1972)	30	Diminuição significativa de fT ₄ I na primeira semana de tratamento em ambos os grupos, em tratamento com T ₃ ($p<0.05$) e com placebo ($p<0.01$).
Fava <i>et al</i> (1995)	200	Não foi observada uma associação significativa entre os níveis de T ₄ e o grau de resposta clínica à fluoxetina.
Joffe & Singer (1987)	16	O tratamento fenelzina não se encontrou associado com alterações significativas nos índices basais tiroideus (valores basais de fT ₄ I 33.8 ± 6.5 , após fenelzina 33.5 ± 8.8).

AD – antidepressivos; ADTs – antidepressivos tricíclicos;
ECT – electroconvulsivoterapia; fT₄ – fracção livre de tiroxina;
fT₄I – índice da fracção livre de tiroxina; HDRS – Escala de Hamilton para a depressão; T₄ – tiroxina; TCC – terapia cognitivo-comportamental;
tT₄ – tiroxina total.

As divergências existentes na literatura, em relação aos valores séricos de T_4 , podem ser explicadas por diferenças na severidade da depressão entre os vários indivíduos da amostra populacional, uma vez que alguns estudos demonstraram uma possível relação entre a severidade da depressão e os níveis séricos de T_4 ¹⁰.

No líquido céfalo-raquidiano (LCR), os níveis de T_4 encontram-se também mais elevados durante os quadros depressivos, normalizando com a remissão da depressão⁴. A razão entre os níveis de T_4 no LCR e no soro, observou-se ser aproximadamente 0.6, tanto antes como depois da recuperação do quadro depressivo, ou seja, a concentração de T_4 no LCR acompanha os níveis sistémicos, embora sempre numa concentração inferior, sugerindo um transporte restrito através da barreira hemato-encefálica (BHE)¹⁰. Uma explicação alternativa consiste na possibilidade de T_4 ser directamente transportada até ao tecido cerebral, sofrendo deiodinação e levando a uma menor disponibilidade de T_4 no LCR¹⁰.

Os níveis aumentados de T_4 podem ser devidos a uma menor conversão periférica de T_4 em T_3 ou, em alternativa, a maior actividade de T_4 pode representar um mecanismo compensatório para tentar manter o normal funcionamento cerebral¹⁷. Este aumento preferencial de T_4 relativamente a T_3 pode representar um mecanismo pelo qual mais T_4 estará disponível para o SNC sem aumentar a actividade metabólica periférica,¹⁷ o que seria possível devido à actuação independente de D1 e D2.

Outra explicação para os níveis elevados de T_4 baseia-se no aumento do cortisol (hipercortisolismo da depressão), que se acredita activar os neurónios produtores de TRH e consequentemente aumentar a função tiroideia⁴. Este hipercortisolismo parece ser causado por uma alteração do funcionamento hipocampal, onde junto com o eixo HHA, é exercido o retrocontrolo negativo dos glucocorticóides, levando a uma diminuição da influência inibitória do hipocampo e consequentemente a um estado de hipercortisolismo^{4,11}. Embora os glucocorticóides geralmente inibam o eixo HHT, uma desconexão funcional entre o

hipotálamo e o restante SNC, como tem sido proposto ocorrer na depressão, iria libertar o hipotálamo dessa influência inibitória¹¹. De facto, uma lesão no fórnix, que separe o hipotálamo da regulação hipocampal, leva a um aumento da função tiroideia¹¹.

Outros autores, propõem a existência de uma deficiência de HT, a nível do SNC, que levaria a uma compensação homeostática através do aumento dos níveis de T₄ para manter a “homeostasia afectiva”, oferecendo mais T₄ a um SNC com deficiência nesta hormona de modo a normalizar a sua função⁴.

Uma explicação adicional, inclui o facto de o paciente deprimido estar na maioria dos casos malnutrido e poder apresentar alterações do eixo HHT semelhantes às encontradas em pacientes com doença somática não tiroideia¹⁰. No entanto, esta condição apenas poderia ser aplicada em alguns casos graves de depressão⁴.

Em relação ao prognóstico, num estudo realizado por Cole *et al* (2002),¹² os indivíduos com pior resposta ao tratamento possuíam (previamente ao tratamento) valores séricos de T₄ inferiores, embora todos os valores se encontrassem dentro do intervalo de referência. Esses pacientes apresentavam também mais episódios afectivos e uma maior severidade dos sintomas depressivos¹². Outro estudo observou ainda, em homens deprimidos, que um nível sérico de T₄ elevado estava associado com uma mais rápida resposta ao tratamento¹⁸.

Estes achados (elevação dos níveis de T₄) parecem contraintuitivos tendo em conta a grande quantidade de informação que sugere uma ligação entre o hipotiroidismo e a depressão⁵. Este paradoxo pode ser resolvido se atendermos ao facto de que rT₃ (encontrado elevado nos quadros depressivos) é um potente inibidor de D2 (que converte T₄ em T₃ no SNC)⁵. Como tal, a elevação de T₄ num contexto de níveis aumentados de rT₃ no SNC, é muito provavelmente uma resposta adaptativa⁵. O reconhecimento de que os pacientes

deprimidos, com níveis circulantes de T₄ elevados, não estão clinicamente hipertiróides e podem mesmo estar hipometabólicos, enfatiza esta perspectiva⁵.

TRIIODOTIRONINA

Alterações significativas nos níveis de T₃ são inconstantes⁶. Na maioria das vezes não existem alterações, embora alguns estudos tenham vindo a encontrar níveis de T₃ reduzidos, especialmente em pacientes severamente deprimidos. Stipcevic *et al* (2007),¹⁹ num estudo que incluiu 43 pacientes deprimidos, encontraram uma significativa diferença nos níveis séricos de T₃ em comparação com o grupo de controlo, com o primeiro grupo a apresentar valores inferiores da hormona, (Figura 2). Similarmente, Premachandra *et al* (2006),²⁰ num estudo realizado com 250 indivíduos deprimidos, encontraram, em 6.4% da amostra, níveis séricos de T₃ diminuídos.

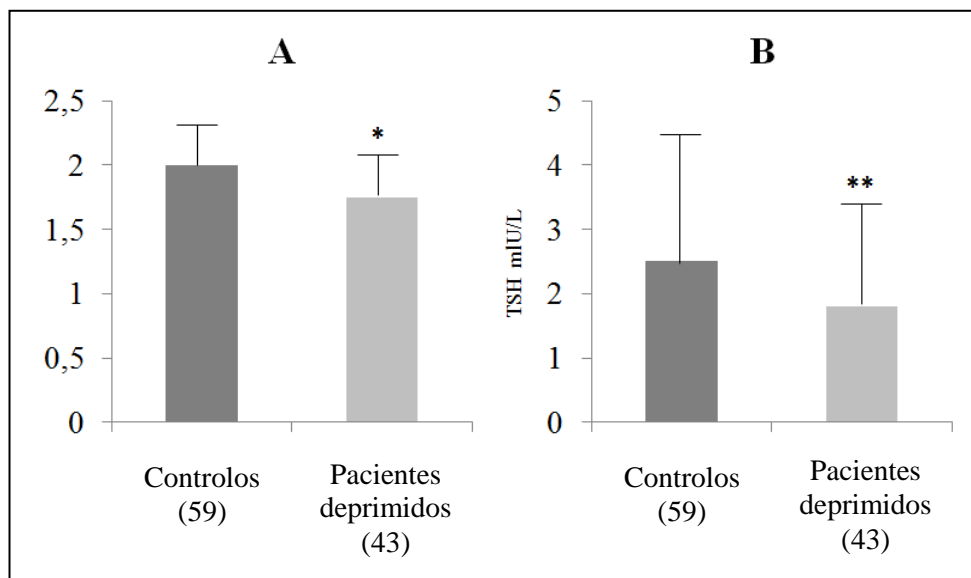


FIG. 2. (A) Níveis séricos de T₃ e (B) níveis séricos de TSH em pacientes deprimidos e controlos. Cada coluna representa a média ± desvio padrão. O número de indivíduos é apresentado entre parêntesis. **p* – 0.026 vs. controlos; ***p* – 0.004 vs. controlos. Adaptado de Stipcevic *et al* (2007)¹⁹

Vários factores podem contribuir para a redução dos níveis de T₃, nomeadamente o jejum prolongado, uma doença somática concomitante, a medicação e também alterações nos níveis de cortisol¹⁰. As técnicas usadas na medição dos níveis de T₃ séricos fornecem por

vezes resultados incorrectos, nomeadamente valores reduzidos,¹⁰ o que pode ter representado um viés negligenciado nos estudos de Stipcevic *et al* (2007)¹⁹ e Premachandra *et al* (2006)²⁰. Entre todos os métodos disponíveis a ultrafiltração é o método de eleição¹⁰. Alguns estudos, usando esta técnica, observaram níveis inalterados de T₃ nos pacientes deprimidos analisados¹⁰.

Ao contrário de T₄, a produção diária de T₃ não se encontra aumentada¹⁰. Esta discrepância sugere uma diminuição da actividade enzimática responsável por converter T₄ em T₃, e embora o local do organismo onde tal ocorre não esteja ainda estabelecido especula-se que seja no SNC¹⁰. O único estudo disponível sobre os níveis de T₃ no SNC reportou um aumento sérico dos níveis de T₃, após o tratamento com levotiroxina (L-T₄), sem alterações dos níveis de T₃ no LCR²¹. Por sua vez, as concentrações de T₄ aumentaram, em igual proporção, tanto no plasma como no LCR²¹. Este estudo suporta a teoria de uma diminuição da conversão de T₄ em T₃ no SNC.

Joffe R.T. & Marriott (2000)²² concluíram ainda, num estudo que incluiu 75 indivíduos diagnosticados com depressão major unipolar, que os níveis séricos de T₃, prévios ao tratamento, estavam inversamente relacionados com o risco de recorrência. Uma fraca resposta ao tratamento, predicta por níveis inferiores de T₃, foi também observada por Larisch *et al* (2004)²¹.

TRIIODOTIRONINA REVERSA

As alterações séricas de rT₃ observadas na depressão, aparentam seguir as alterações séricas de T₄ observadas para esta patologia¹⁰. Similarmente às concentrações plasmáticas, as concentrações de rT₃ no LCR acompanham as concentrações de T₄ no mesmo local, embora a razão entre os níveis de rT₃ no LCR e no plasma seja aproximadamente 26 (valor muito superior ao de T₄)¹⁰. Este valor não se altera com a recuperação do quadro depressivo,

sugerindo que a concentração cerebral de rT_3 é fisiologicamente elevada em humanos e que rT_3 , no SNC, deriva essencialmente da produção local a partir de T_4 ¹⁰. A acção enzimática de D3 não aparenta estar alterada na depressão, o que é um argumento contra um papel patogénico de rT_3 na depressão¹⁰.

Alguns autores admitem, ainda assim, uma influência patogénica de rT_3 na depressão, sugerindo que anomalias no funcionamento das deiodinases cerebrais, nomeadamente uma inibição da D2 (possivelmente devido ao hipercortisolismo), levaria a um aumento da actividade de D3 com transformação de T_4 em rT_3 , em vez da forma activa T_3 ⁴. Assim, seria de esperar um aumento dos níveis de rT_3 , tanto no LCR como no soro, e sendo rT_3 um potente inibidor da D2 potenciaria ainda mais esse efeito, levando a uma situação de hipotiroidismo central⁴.

A origem da diminuição da actividade de D2 suscita ainda algumas dúvidas, uma vez que a conversão periférica de T_4 em T_3 , por D1, pode estar afectada numa grande variedade de condições, tais como, a presença de doença orgânica, a anorexia ou o uso de certos fármacos,²³ podendo o mesmo ocorrer com D2. Deste modo é possível, que na depressão, a diminuição da actividade de D2 possa ser secundária aos factores que a acompanham e não estar directamente relacionada com a patologia depressiva²³. Além disso, pode ainda tratar-se de uma alteração primária (genética ou hereditária), de deficiência em D2, explicando o aparecimento dos quadros depressivos em alguns indivíduos²³.

TIROTROFINA

Os estudos relativos à TSH em pacientes deprimidos apresentam também resultados discordantes. Alguns estudos encontraram uma correlação positiva, com valores séricos de TSH, em pacientes deprimidos, superiores aos valores dos controlos^{13,24}. (Tabela 2).

TABELA 2. Tamanho da amostra e peso das prevalências (%), Odds Ratio bruto e ajustado (OR) com intervalo de confiança de 95% (95% IC) da associação entre os níveis de TSH e os sintomas depressivos, e o hipotireoidismo e os sintomas depressivos, em mulheres brasileiras, 2004. Adaptado de Guimarães *et al* (2009)¹³

<i>(n=1249)</i>						
<i>Níveis TSH (mU/ml)</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR Bruto (95% IC)</i>	<i>OR ajustado para a idade (95% IC)</i>	<i>OR* (95% IC)</i>	<i>OR** (95% IC)</i>
>0.3 - <4	1126	45.4	1.0	1.0	1.0	1.0
>4 - <6	71	36.2	0.68 (0.38-1.22)	0.69(0.39-1.23)	0.78(0.43-1.42)	0.77(0.42-1.40)
>6 - <10	25	61.2	1.90(0.67-5.40)	1.86(0.68-5.10)	2.02(0.65-6.25)	1.85(0.61-5.62)
>10	27	65.0	2.24(0.93-5.35)	2.49(1.00-6.18)	3.06(1.21-7.79)	2.90(1.12-7.49)
<i>(Eutiroidismo)</i>						
>0.3 - <4	1126	46.4	1.0	1.0	1.0	1.0
<i>(Hipotireoidismo subclínico)</i>						
>4 e fT ₄ normal	103	43.6	0.95(0.55-1.57)	0.95(0.56-1.59)	1.06(0.61-1.85)	1.02(0.60-1.74)
<i>(Hipotireoidismo clínico)</i>						
>4 e fT ₄ <0.7ng/dl	20	79.2	4.57(1.61-13.00)	4.98 (1.74-14.22)	8.70 (2.56-29.50)	8.05 (2.38-27.21)

*Ajustado para idade, raça, hábitos tabágicos e índice de massa corporal. **Ajustado para idade, raça, hábitos tabágicos, índice de massa corporal e referência a patologia prévia da tireóide.
fT₄ – fracção livre de tiroxina. TSH – tirotrófina.

Um número considerável de outros estudos observou, no entanto, uma correlação negativa, com uma associação positiva entre baixos níveis séricos de TSH e depressão^{19,25,26,27}. (Figura 2, página 13).

Uma explicação para os valores elevados de TSH, reside no facto de esta hormona ser influenciada pela somatostatina (a somatostatina inibe a sua libertação pela hipófise),⁴ e tendo em conta que alguns estudos observaram uma diminuição da concentração de somatostatina no LCR em pacientes deprimidos, tal poderá contribuir para o aumento dos níveis séricos de TSH⁴. A presença de anticorpos antitiroideus, no soro dos pacientes, pode também elevar a TSH²⁸, pelo que a presença de autoimunidade tiroideia deve ser avaliada e considerada, de modo a não enviesar dos resultados.

Como explicação para a correlação negativa entre a TSH e depressão, o hipercortisolismo frequentemente encontrado na depressão pode induzir diminuição dos níveis séricos de TSH²⁸. No entanto, concentrações do cortisol urinário nas 24h, dentro dos valores de referência, refutam esta hipótese²⁸. Outro mecanismo proposto, baseia-se na

diminuição dos níveis de TRH encontrados na depressão, o que irá invariavelmente condicionar uma diminuição dos níveis de TSH²⁸.

Mais consensualmente tem sido descrita, em pacientes deprimidos, uma alteração do ritmo circadiano da TSH circulante, com diminuição ou mesmo abolição do seu pico nocturno^{11,16}.

Num estudo, que incluiu 15 mulheres deprimidas, 14 destas apresentaram valores significativamente inferiores da TSH nocturna com abolição do pico nocturno, mantendo valores matinais normais⁴. Outro estudo observou também, em 8 de 9 pacientes, uma abolição do pico nocturno de TSH⁴. A redução nocturna da TSH pode levar a uma diminuição global na secreção de HT (T₃ e T₄) e a um certo grau de hipotiroidismo em alguns pacientes deprimidos⁴.

Com a recuperação completa da depressão, o pico nocturno da TSH é restabelecido, o que não acontece em casos de recuperação incompleta ou depressões resistentes ao tratamento⁴. Esta interdependência entre o aumento dos níveis de TSH e a melhoria dos quadros depressivos não é consistente entre os vários estudos,²⁹ podendo não constituir uma relação directa, mas apenas uma resposta a alterações nos mecanismos antidepressivos a um mais alto nível²⁹.

Em relação à influência no prognóstico, as opiniões dividem-se. Por exemplo, Brouwer *et al* (2006)²⁸ encontraram uma relação positiva entre valores elevados de TSH e uma melhor resposta à paroxetina, propondo que níveis de TSH inferiores podem reflectir um estado de hipercortisolismo ou distúrbios no metabolismo da serotonina, alterações estas que influenciariam negativamente a resposta ao tratamento. Cole *et al* (2002)¹² encontraram o oposto, com valores inferiores de TSH a predizer uma mais rápida resposta ao tratamento e propondo que valores de TSH inferiores com níveis de T₄ elevados representariam uma resposta homeostática, adequada ao stress de um episódio depressivo. Esta hipótese, baseia-se

na teoria de que a depressão pode estar associada a uma diminuição da disponibilidade de norepinefrina, em que uma resposta compensatória normal passaria por um aumento da sensibilidade dos receptores,¹² sendo o aumento das HT um mecanismo pelo qual tal seria alcançado¹².

HORMONA ESTIMULADORA DA TIROTROFINA

A literatura existente, sobre o comportamento da TRH na depressão, é escassa e inconsistente⁴.

A maioria dos estudos encontrou níveis elevados de TRH no LCR,³⁰ com níveis de TRH, em pacientes deprimidos, 3 vezes superiores aos controlos⁴. Esta estimulação crónica da hipófise pela TRH pode ser a responsável pelas alterações na TSH e T₄, observadas em alguns pacientes deprimidos⁴. O aumento da TRH pode ser devido ao aumento dos níveis de glucocorticóides^{4,11}.

Por outro lado, um estudo que analisou a expressão de TRH no hipotálamo de pacientes deprimidos observou nestes níveis de TRH inferiores aos controlos²⁸. Uma explicação para os baixos níveis de TRH pode residir no facto de a TRH ser influenciada pela serotonina (estudos em ratos), e como tal uma alteração no sistema serotoninérgico (como acontece na depressão) poder influenciar negativamente a expressão de TRH²⁸. No entanto, Schüle *et al* (2004),³⁰ citando Morley (1981), defendem que a secreção de TRH é inibida pela serotonina e como tal, uma redução na transmissão serotoninérgica levará a um aumento da secreção de TRH, contradizendo a teoria anterior.

Δ TSH

A resposta da TSH à estimulação intravenosa com TRH corresponde ao pico máximo (após administração de um bólus de TRH) menos o valor basal (prévio ao bólus) da concentração sérica de TSH, sendo conhecido como Δ TSH⁴.

Uma diminuição do Δ TSH é o distúrbio mais amplamente reconhecido do eixo HHT em pacientes deprimidos,¹¹ podendo também ocorrer em outras patologias como por exemplo no distúrbio de pânico³¹ (Tabela 3), no alcoolismo, na dependência de certas drogas tais como cocaína e heroína,³⁰ e também na população idosa,⁴ o que diminui a sua especificidade. Um baixo valor de Δ TSH, definido como um Δ TSH inferior a 5 mU/L, ocorre em 25 a 30% dos indivíduos deprimidos¹¹. As depressões endógenas são as que apresentam mais baixos valores de Δ TSH (inferiores a 2 mU/L)⁴.

TABELA 3. Resposta da TSH (em μ U/ml) à TRH, (desvio padrão) e distribuição da diminuição da resposta da TSH na depressão ($n=22$), distúrbio de pânico ($n=22$), agorafobia ($n=22$) e controlos ($n=22$)^a. Adaptado de Hofmann *et al* (2001)³¹

$n = 88$	DM	DP	AG	C
TSH basal	2.34(0.77)	2.34(1.2)	1.82(0.78)	2.76(0.73)
TSH 20 min	8.04(3.76)	9.12(4.34)	10.76(4.59)	11.37(4.15)
TSH 30 min	8.65(4.20)	8.79(3.98)	11.29(4.81)	12.53(4.25)
TSH 40 min	7.92(3.93)	8.14(3.57)	10.50(4.51)	11.85(3.65)
TSH response	6.44(3.96)	6.87(3.73)	9.63(4.11)	9.91(3.90)
Δ_{\max} TSH				
>5 μ U/ml	12	14	19	22
≤5 μ U/ml	10	8	3	0

^aTSH 20 – 40 = 20 – 40 min após administração de TRH

DM – depressão major; DP – distúrbio de pânico; AG – agorafobia; C – controlos.

A recuperação clínica da depressão geralmente é acompanhada de uma normalização do Δ TSH³². Se esta não ocorrer, o risco de uma recaída é significativamente mais elevado³². Mais de 80% dos pacientes com recaída precoce de uma depressão endógena, apesar da recuperação clínica, não alteraram o valor do Δ TSH e mantiveram também os níveis de T₄ elevados¹⁰. Um baixo Δ TSH tem sido inclusivamente proposto como um marcador de perturbação depressiva activa¹⁰. Um Δ TSH não alterado corresponde a um Δ TSH após o

tratamento menos o Δ TSH prévio ao tratamento ($\Delta\Delta$ TSH) inferior a 2mU/L¹⁰. Por contraste, 80% dos pacientes clinicamente curados por um período superior a 6 meses, apresentavam valores de $\Delta\Delta$ TSH superiores a 2 mU/L¹⁰.

A diminui o do Δ TSH acredita-se ser devida a uma hipersecre o cr nica de TRH pelo hipotlamo, com dessensibiliza o dos receptores de TRH na hipófise, o que resulta numa diminui o da resposta da hipófise  TRH³³. Este achado   consistente com os níveis elevados de T₄ encontrados nos estados depressivos que sugerem uma hiperactividade do eixo HHT na depresso⁶. Esta teoria   fundamentada, no so pelos dados anteriormente descritos relativamente aos níveis aumentados de TRH no LCR em alguns pacientes deprimidos, mas também por uma associa o inversa encontrada entre os níveis de TRH no LCR e o Δ TSH³³. A administra o repetida de TRH pode reproduzir, em humanos, uma diminui o do Δ TSH semelhante  encontrada em pacientes deprimidos³³.

Diversos estudos têm também encontrado uma rela o inversa entre os níveis de T₃ e T₄ e o Δ TSH, particularmente T₄³⁰. Estes dados, em conjunto com os resultados do teste T₃/TRH, em que   medido o Δ TSH antes e após administra o de T₃, e nos quais   descrito um $\Delta\Delta$ TSH semelhante entre pacientes deprimidos e controlos, sugerem a integridade do sistema de retrocontrolo negativo do eixo HHT na depresso³⁰.(Figura 3)

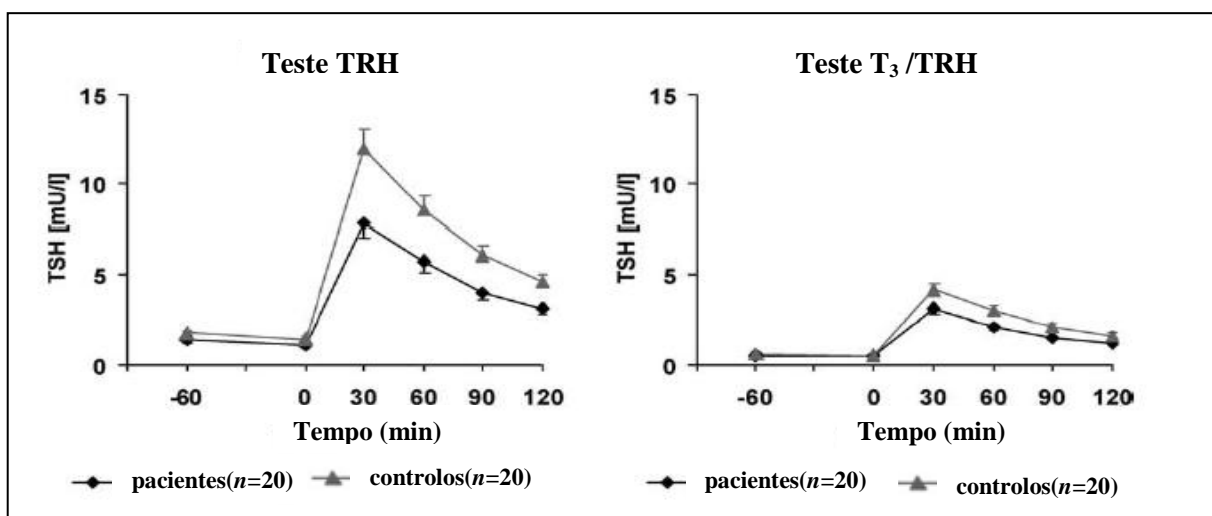


FIG. 3. Valor médio dos níveis de TSH após o teste com TRH e com T₃/TRH. Adaptado de Schüle *et al* (2004)³⁰

Existem, por outro lado, estudos que encontraram um aumento do Δ TSH, com uma incidência na ordem dos 10 a 17%, com níveis de TSH, T₃ e T₄ normais⁴. Num estudo realizado com 60 pacientes deprimidos (incluindo depressões não melancólicas, pacientes em ambulatório e hospitalizados), sob terapêutica psicofarmacológica e tratamento adjuvante com HT e com níveis séricos de TSH na metade superior do intervalo de referência, foi encontrada uma resposta excessiva da TSH à TRH em 38% dos pacientes, com uma distribuição de 43% no sexo masculino e 23% no sexo feminino⁴. Uma elevada prevalência de anticorpos antitiroideos (60%), foi encontrada no soro de pacientes com uma resposta exagerada da TSH,⁴ o que pode explicar o aumento do Δ TSH nestes pacientes em especial no sexo feminino, género conhecido por possuir uma elevada prevalência de autoimunidade tiroideia.

Outros estudos encontraram também uma resposta exagerada da TSH, à estimulação com TRH, em um terço dos pacientes com depressão resistente ao tratamento, sugerindo algum grau de insuficiência tiroideia e apontando um Δ TSH superior como um factor de risco para uma pior resposta ao tratamento⁴.

TABELA 4. Alterações dos valores totais e das fracções livres no soro e no LCR, e da velocidade de produção de várias hormonas em pacientes deprimidos. Adaptado de Kirkegaard and Faber (1998)¹⁰

	Valor sérico total	Valor séricos da fracção livre	Concentração no LCR	Velocidade de produção
T₄	Aumentado	Aumentado	Aumentada	Aumentada
T₃	Inalterado Diminuído	Inalterado Diminuído	-	Inalterada
rT₃	Aumentado Inalterado	Inalterado Aumentado	Aumentada	-
TSH	Diminuído, mas elevado em comparação com a produção de T ₄ . Em pacientes resistentes aos ADTs e BPCR, aumento possível da TSH	-	-	-
Δ_{\max} TSH	Diminuído Aumentado	-	-	-
TRH	-	-	Aumentada Inalterada	-
Somatostatina	-	-	Diminuída	-

ADT- antidepressivos tricíclicos; BPCR- doença bipolar de ciclos rápidos; LCR – líquido céfalo-raquidiano.

ANTICORPOS ANTITIROIDEUS

A presença de anticorpos antitiroideus em pacientes com perturbações do humor tem sido alvo de vários estudos, não se obtendo, novamente, resultados concordantes.

Alguns estudos relatam evidências de uma tiroidite auto-imune em pelo menos 15% dos pacientes deprimidos¹¹. Nove a 20% dos pacientes hospitalizados, com queixas persistentes de depressão, são positivos para anticorpos antitiroideus⁴.

Num estudo realizado por Fountoulakis *et al* (2004),³⁴ os investigadores observaram, nos pacientes deprimidos, uma elevada prevalência de anticorpos anti-receptores da TSH, bem como de anticorpos anti-microsossomais, sendo estes últimos mais elevados nas depressões atípicas.

Uma prevalência superior à esperada, de tiroidite auto-imune assintomática (presença de anticorpos antitiroideus, com HT normais), tem sido encontrada em diversos estudos com pacientes deprimidos³³. Tiroidite auto-imune é a causa mais prevalente de falência tiroideia subclínica³⁵.

O mecanismo responsável pela elevada prevalência de perturbações afectivas em pacientes com anticorpos antitiroideus não é ainda totalmente conhecido. Uma redução, mesmo que mínima, na secreção hormonal da tiróide pode afectar o desempenho cognitivo e o humor,^{36,37} redução esta, que acontece com frequência na presença de anticorpos antitiroideus. Certos mecanismos, tais como a produção de citocinas nas reacções auto-imunes, podem também influenciar o eixo HHT e afectar ainda certos circuitos cerebrais envolvidos na regulação do humor^{36,37}. Além disso, e uma vez que vários sistemas neuroendócrinos estão envolvidos no controlo da reacção auto-imune, uma desregulação neuroendócrina comum, pode estar na origem da patogénese das perturbações do humor e da doença auto-imune^{36,37}. A reforçar esta hipótese, está um estudo onde foi sugerido que a

autoimunidade tiroideia pode ser afectada pelo eixo HHA através do balanço das citocinas pró e anti-inflamatórias³⁷.

A presença de anticorpos antitiroideos pode também determinar a resposta ao tratamento, uma vez que anticorpos inibidores do receptor de TSH estão relacionados com a resistência ao tratamento em pacientes deprimidos²⁸.

Existem, no entanto, alguns estudos que não encontraram qualquer associação entre a depressão, ou outras patologias do foro psiquiátrico, e a presença de anticorpos antitiroideos, descrevendo prevalências de anticorpos antitiroideos semelhantes entre os grupos com patologia psiquiátrica (8 a 9%) e a restante população (5 a 10%)¹⁷.

Um factor a ter em conta, nos estudos que encontram uma correlação positiva entre a presença de anticorpos e a depressão, é a exposição prévia ao lítio, a qual pode promover a produção de anticorpos antitiroideos¹⁷. Um estudo controlado para este factor não encontrou diferenças na prevalência de anticorpos antitiroideos entre pacientes deprimidos e a população geral¹⁷.

Outro estudo, realizado por Eugum *et al* (2005),³⁸ na Noruega, com uma amostra populacional de 30 175 indivíduos, não encontrou também qualquer associação entre a presença de anticorpos antitiroideos e a ocorrência de depressão ou ansiedade. No entanto, este estudo apresenta as mesmas limitações que referi anteriormente para outro estudo, realizado em 2002, pelos mesmos autores,¹⁵ onde apesar da extensa amostra populacional, a obtenção dos dados relativos às perturbações do humor foi feita com recurso a um auto-teste.

CAPÍTULO II

**O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIRÓIDE, O SISTEMA NERVOSO
CENTRAL E A REGULAÇÃO DO HUMOR**

HORMONAS TIROIDEIAS E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

É um ponto já estabelecido, que as HT são essenciais no processo de desenvolvimento e maturação do SNC humano³⁹. Estas afectam diversos mecanismos, tais como, o processamento e integração neuronal, a proliferação de células gliais, a mielinização e a produção de enzimas chave necessárias à síntese de neurotransmissores³⁹. Reforçando este facto, é ainda largamente reconhecida a associação entre o hipotiroidismo congénito e um profundo atraso mental^{7,39}.

Existem várias linhas de evidência que fundamentam esta influência das HT no SNC. Em primeiro lugar, receptores para as HT estão largamente distribuídos pelo SNC³⁹. Em segundo lugar, existem especificidades no metabolismo das HT no SNC, nomeadamente um mecanismo de deiodinação que difere do que ocorre nos tecidos periféricos, bem como uma distribuição particular das deiodinases pelas várias regiões cerebrais³⁹. Por último, elevadas concentrações de HT têm sido observadas no córtex cerebral,³⁹ sendo que, em contraste com o tecido periférico onde as concentrações de T₄ excedem em muito as concentrações de T₃, no SNC as concentrações de T₄ e T₃ estão geralmente num intervalo equimolar³⁹.

HORMONAS TIROIDEIAS E O TRANSPORTE ATRAVÉS DA BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA

Toda a T₄ disponível no SNC provém da circulação sanguínea, levando a que o seu transporte através da BHE seja um processo crucial para a acção das HT no tecido cerebral⁴⁰.

A transtiretina é uma proteína de transporte sérico de HT, que representa 10 a 25% das proteínas do LCR⁴. A sua afinidade por T₄ é de 39.3%, comparada com apenas 1.4% de afinidade por T₃, o que sugere uma certa especificidade no transporte de T₄ para o SNC⁴. A análise desta proteína, nas perturbações do humor, encontrou níveis diminuídos da mesma em

pacientes com depressão resistente^{4,7}. A diminuição dos níveis de transtiretina pode levar a um hipotiroidismo cerebral, apesar de níveis periféricos de HT dentro dos valores de referência^{4,7}. Esta baixa disponibilidade central de HT levaria a um aumento da produção hipotalâmica de TRH, com aumento dos níveis de TRH no LCR, bem como a uma diminuição do Δ TSH^{4,7}.

No entanto, numa linhagem de ratos com um déficit total de transtiretina, a ausência desta proteína de transporte não teve qualquer impacto nos níveis de HT no parênquima cerebral, no desenvolvimento ou na fertilidade dos animais da amostra⁷. Este facto pressupõe a existência de outros sistemas transportadores de membrana, tais como, membros da família dos monocarboxilatos (MCT), nomeadamente o MCT8, ou da família dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP), nomeadamente o OATP1C1, de modo a manter a homeostasia das HT no SNC⁷.

OATP1C1 é capaz de transportar T_4 e rT_3 , e com base na sua expressão na BHE, acredita-se desempenhar um papel essencial no transporte de HT para o SNC^{7,40}. Num estudo realizado com ratos, foi encontrada uma maior sensibilidade deste transportador em ratos com hipotiroidismo, enquanto em ratos com hipertiroidismo foi encontrada uma dessensibilização do mesmo⁴⁰. Este dado, sugere que pequenas alterações no funcionamento deste péptido podem influenciar o transporte de HT através da BHE e alterar as concentrações de T_4 no SNC⁴⁰. A suportar a importância de OATP1C1 no transporte de HT para o SNC está um estudo realizado por Deure *et al* (2008)⁴⁰ onde, numa população de 141 pacientes adequadamente tratados para o hipotiroidismo, foi encontrada uma maior prevalência de fadiga e depressão em pacientes com polimorfismos neste transportador.

Outro estudo, realizado também por Deure *et al* (2008),⁴¹ com células *in vitro*, observou novamente que o OATP1C1 intervém no transporte membranar de T_4 e rT_3 , uma vez que a expressão de OATP1C1 aumenta o metabolismo de T_3 pelas deiodinases. Assim,

sendo as deiodinases proteínas de membrana cujos locais activos estão localizados no espaço intracelular, infere-se que OATP1C1 aumenta o acesso destes substratos aos locais activos intracelulares das deiodinases⁴¹. Os autores observaram ainda que polimorfismos no gene que codifica o OATP1C1 não estão associados com os parâmetros tiroideus nem alteram a função do transportador,⁴¹ ao contrário do sugerido pelo estudo anterior destes autores. (Figura 4).

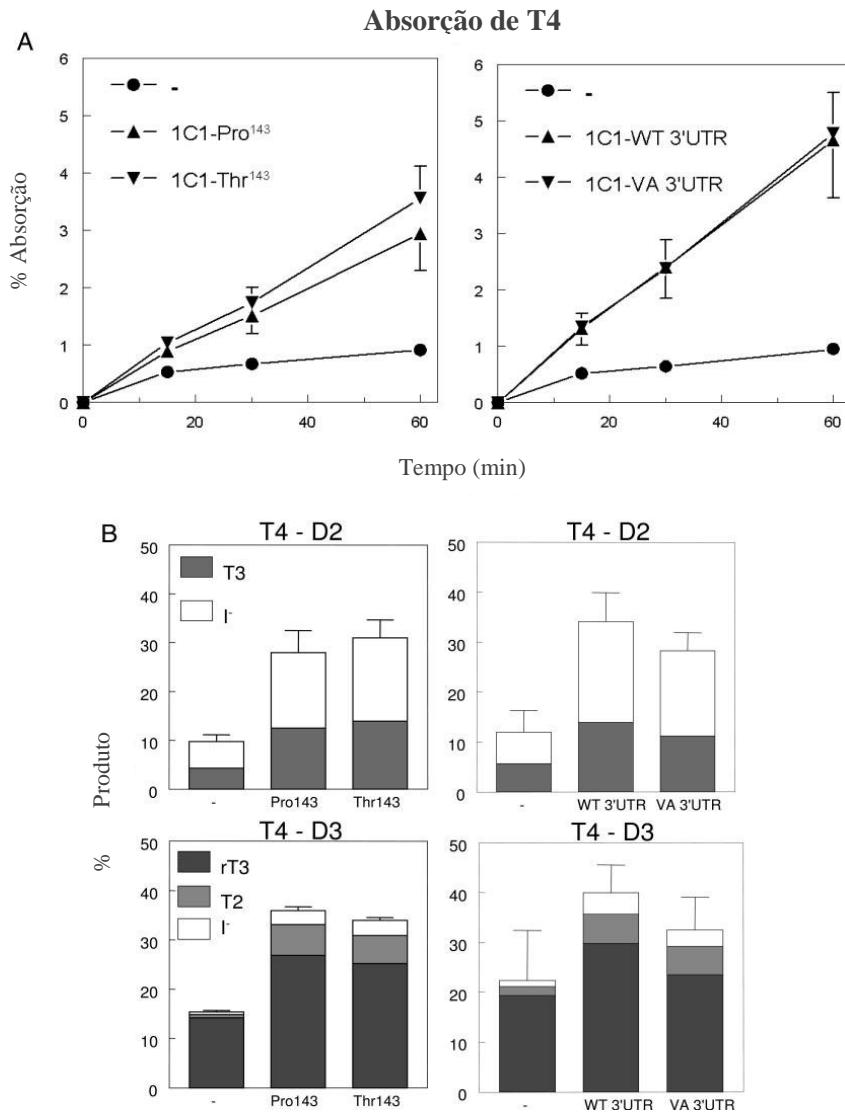


FIG. 4. Metabolismo e distribuição de HT no SNC. T₄ é transportada através da BHE pelo OATP1C1 localizado nas células endoteliais. T₃ é transportado através de um mecanismo desconhecido. Do LCR as HT são transportadas pelo MCT8 localizado nos tanicitos. O plexo coróide (PC) expressa ambos os transportadores OATP1C1 e MCT8. T₄ entra na célula glial através de um mecanismo desconhecido sendo convertida em T₃ por D2. T₃ abandona a célula glial através de um mecanismo desconhecido e entra no neurónio através de MCT8. No neurónio, T₃ liga-se ao receptor tiroideu (RT) actuando como um factor de transcrição e iniciando o processo de síntese, ou então é convertida em T₂ por D3. Adaptado de Miyoshi *et al* (2010)⁸

MCT8 é uma proteína de membrana capaz de transportar T_4 e T_3 através da BHE e também através da membrana celular neuronal⁸. Mutações neste transportador, condicionam o aparecimento do síndrome de Allan-Herndon-Dudley⁴⁰, um síndrome caracterizado, entre outros aspectos, por um moderado a severo atraso no desenvolvimento intelectual e dificuldades motoras, cuja causa se acredita ser um déficit de HT no SNC durante o seu desenvolvimento. Tal facto reforça a importância deste transportador no acesso das HT aos locais onde estas exercem a sua função, neste caso no compartimento intracelular.

A exacta relação entre a transtiretina e os outros sistemas de transporte, tanto em indivíduos saudáveis como deprimidos, permanece por esclarecer⁷.

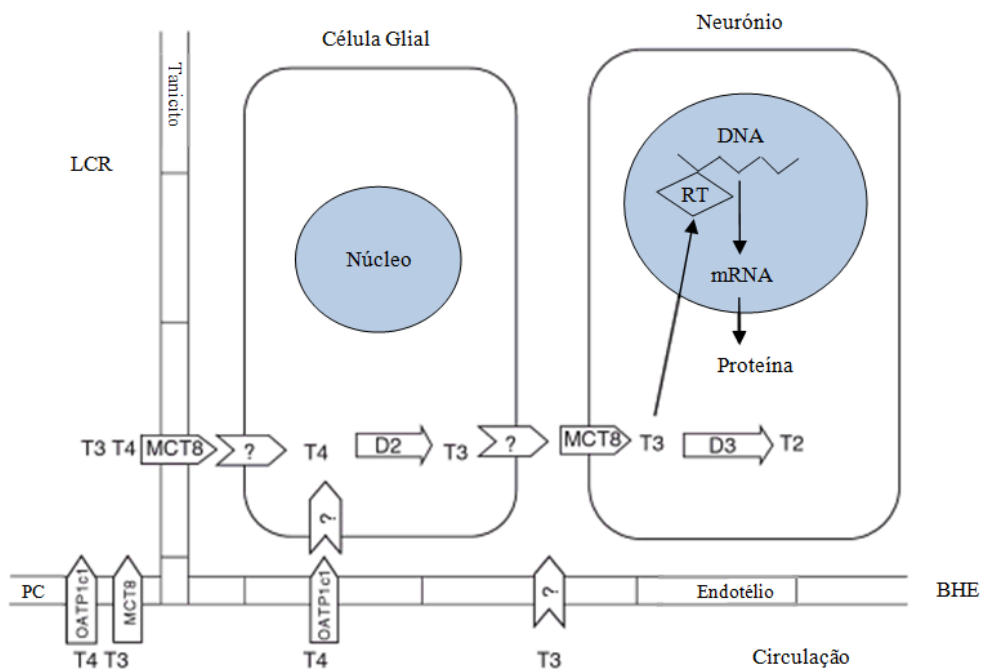


FIG. 5. (A) Absorção de $[^{125}\text{I}] T_4$ por células COS1 transfetadas com um vector vazio ou com uma das variantes OATP1C1. As células foram cotransfectadas com CRYM. Foram depois incubadas por 15, 30 ou 60 min a 37° com 1 nM ($2 \times 10^8 \text{ cpm}$) $[^{125}\text{I}] T_4$. Os dados são expressos como a percentagem de absorção da radioactividade adicionada. Os resultados são a média \pm erro padrão de pelo menos três experiências. Não foram observadas diferenças significativas na absorção de T_4 entre as células transfetadas com a variante selvagem de OATP1C1 ou com as outras variantes. (B) Metabolismo de $[^{125}\text{I}] T_4$ pelas células COS1, transfetadas com apenas D2 ou D3 ou em conjunto com uma das variantes de OATP1C1. As células foram incubadas por 24h a 37° com 1 nM ($1 \times 10^6 \text{ cpm}$) $[^{125}\text{I}] T_4$. O metabolismo é apresentado como a percentagem de metabolitos no meio de cultura após 24h de incubação. Os resultados são a média \pm erro padrão de pelos menos três experiências. Não foram observadas diferenças no metabolismo de T_4 entre células cotransfectadas com o tipo selvagem de OATP1C1 e deiodinase vs. células cotransfectadas com uma variante de OATP1C1 e deiodinase. Adaptado de Deure *et al* (2008)⁴¹

INTERAÇÃO ENTRE AS HORMONAS TIROIDEIAS E AS MONOAMINAS CEREBRAIS

Nas últimas duas décadas têm aumentado as evidências em relação ao papel fundamental das monoaminas, especialmente a serotonina (5-HT) e a noradrenalina, na regulação do humor³⁹. Estes dois sistemas, serotoninérgico e noradrenérgico, cujas vias se iniciam no tronco cerebral, estendendo-se através do mesencéfalo até ao sistema límbico e córtex cerebral, regulam a actividade de várias regiões cerebrais relacionadas com a emoção e a memória³⁹. A interdependência destes sistemas com o metabolismo das HT tem vindo a sofrer inovadoras actualizações devido aos avanços na tecnologia disponível³⁹.

Serotonina

Evidências de que a 5-HT, um neurotransmissor fortemente envolvido na neurobiologia da depressão, tem também um papel patofisiológico nos distúrbios da tiróide, provém de várias observações⁴.

Em ratos hipotiróides encontrou-se uma diminuição da síntese de serotonina, encontrando-se o oposto em ratos hipertiróides⁴. Um aumento da concentração de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), o principal metabolito da serotonina, é um achado comum no SNC de ratos adultos hipotiróides, sendo reversível com a reposição hormonal^{5,42}. A medição, em ratos adultos hipotiróides, da relação 5-HIAA/5-HT como indicador do metabolismo da serotonina, encontrou um aumento da mesma no tronco cerebral³⁹. Novamente em ratos hipotiróides, foi encontrada uma diminuição da concentração de 5-HT no córtex cerebral, e do seu precursor, 5-hidroxitriptofano (5-HTP), em todo SNC³⁹. Este elevado metabolismo de 5-HT no tronco cerebral e de uma diminuição dos níveis de 5-HT e dos seus precursores no córtex/SNC, estão de acordo com a teoria de que o aumento do metabolismo de 5-HT no tronco cerebral irá activar os auto-receptores 5-HT_{1A} e consequentemente, diminuir a secreção

de serotonina nas áreas de projecção cortical³⁹. Estudos em ratos demonstraram ainda que a administração de T₃ reduz os níveis de 5-HIAA no SNC⁵.

Relativamente aos receptores de 5-HT, alguns estudos, com ratos adultos, observaram que o hipotiroidismo induzido, apesar de associado a um aumento do metabolismo da serotonina no tronco cerebral, não tem alterações na densidade dos auto-receptores 5-HT_{1A}³⁹. Outros observaram o oposto, descrevendo um aumento da concentração de 5-HT_{1A} no córtex e hipocampo de ratos tireoidectomizados^{39,42}. O hipotiroidismo induzido resulta ainda numa diminuição da densidade do receptor 5-HT₂ no córtex cerebral³⁹.

A administração de HT, em ratos, aparenta dessensibilizar os auto-receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} pré-sinápticos na rafe, e assim aumentar a secreção cortical de serotonina^{39,42}. Os estudos com receptores, indicam também que a administração de HT pode aumentar a sensibilidade cortical e hipocampal dos receptores 5-HT₂³⁹. Em relação à densidade cortical do receptor 5-HT₂, os estudos realizados chegaram a conclusões algo díspares, com estudos a encontrar aumento, manutenção ou mesmo diminuição da densidade deste receptor após a administração de HT^{39,42}. Existe a possibilidade de que a diminuição na densidade destes receptores, observada em vários estudos após a administração de T₃, possa representar uma tentativa de evitar a hiperestimulação dos mesmos pela serotonina, uma vez que T₃ demonstrou aumentar a sua sensibilidade³⁹.

Já em estudos com humanos, em pacientes hipotiróides, a medição no LCR dos níveis de 5-HT, L-Triptofano (L-TP) e de 5-HIAA, antes e após o tratamento com T₄, revelou uma diminuição significativa de L-TP após a administração de T₄, o que pode indicar um aumento da sua conversão em 5-HT. No entanto, não foram encontradas alterações significativas nos níveis de 5-HT ou 5-HIAA no LCR³⁹.

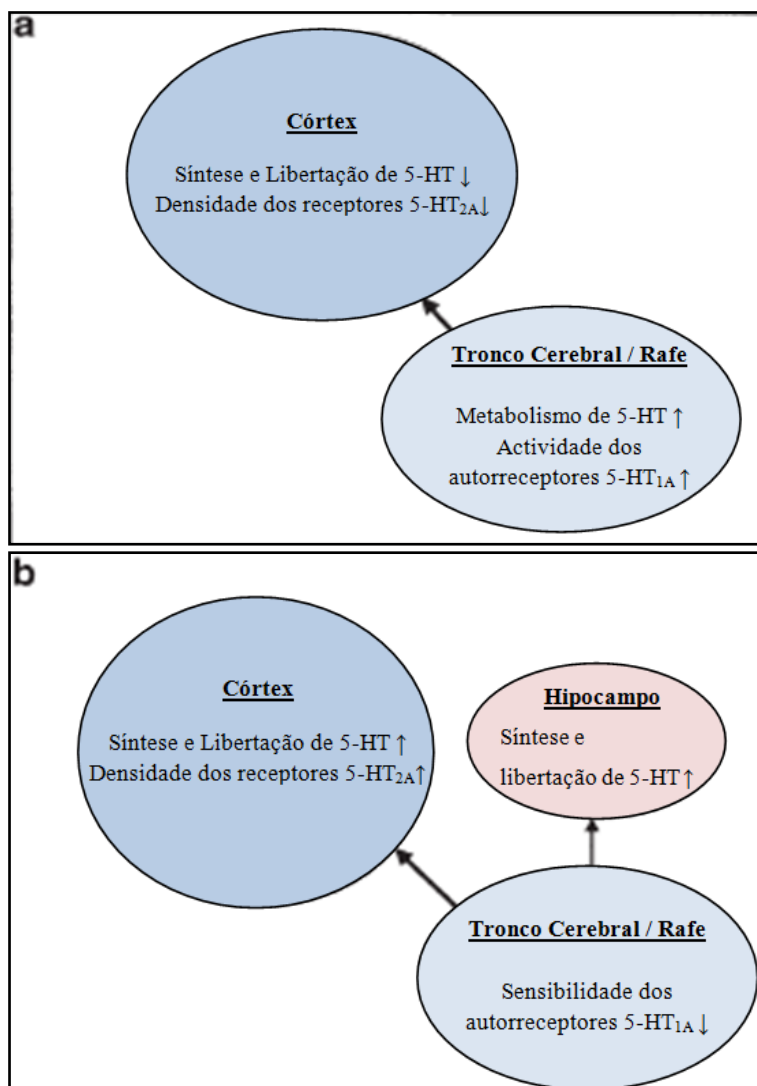


FIG. 6. Interação entre o sistema serotoninérgico central e a tireóide, em animais adultos. (a) Hipotiroidismo experimentalmente induzido. (b) Efeitos das HT no sistema serotoninérgico central. Adaptado de Bauer *et al* (2002)³⁹

A estimulação com d-fenfluramina (estimulador das vias serotoninérgicas), um teste usado para avaliar componentes do sistema serotoninérgico, foi realizada em pacientes hipotiróides, encontrando-se uma diminuição da resposta do cortisol e da prolactina (PRL) (cujas secreções são estimuladas pelo sistema serotoninérgico), sugerindo uma diminuição da acção central de 5-HT nestes indivíduos^{4,43}. O mesmo grupo de investigadores, também num estudo com pacientes hipotiróides, concluiu ainda que a reposição com HT normaliza o sistema serotoninérgico, reforçando a hipótese de uma diminuição da neurotransmissão serotoninérgica no hipotiroidismo^{4,43}. Esta normalização da resposta à d-fenfluramina está de

acordo com os estudos em animais, onde foi encontrado um aumento da sensibilidade dos receptores 5-HT₂ após a administração de T₃³⁹.

Aplicando o teste da d-fenfluramina a pacientes deprimidos, Duval *et al* (1999)⁴³ descobriram que pacientes deprimidos com alterações no eixo HHT, nomeadamente uma redução nos valores de $\Delta\Delta\text{TSH}$, tinham respostas hormonais à estimulação com d-fenfluramina semelhantes aos controlos. Por outro lado, pacientes deprimidos sem alterações no eixo HHT apresentaram uma diminuição da resposta à d-fenfluramina (representada pelo $\Delta\text{corticotrofina}$ (ΔACTH), $\Delta\text{cortisol}$ e ΔPRL), quando comparados com os controlos e pacientes deprimidos com alterações no eixo HHT⁴³. Estes dados sugerem uma diminuição da função serotoninérgica em alguns pacientes deprimidos, em especial os que não apresentam desregulação do eixo HHT⁴³. (Figura 7).

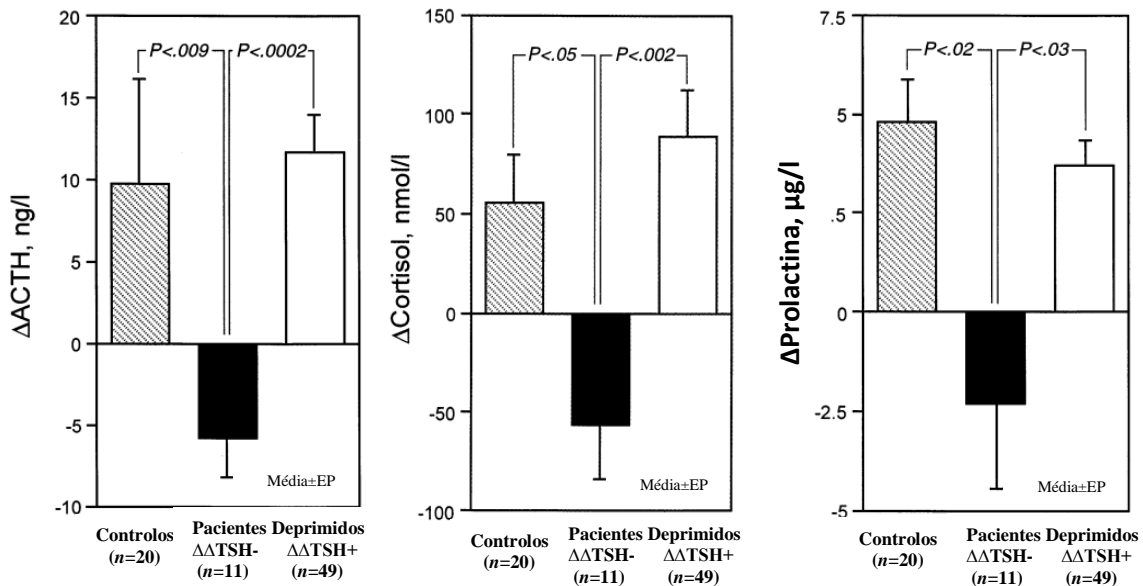


FIG. 7. Valores máximos de ACTH, cortisol e prolactina, no soro, após a administração de d-fenfluramina, nos controlos e pacientes deprimidos, sem e com alterações do eixo HHT, respectivamente. EP - Erro padrão. Adaptado de Duval *et al* (1999)⁴³

O aumento dos níveis de TRH (encontrados em pacientes deprimidos), ao aumentar os níveis de HT circulantes, e sendo estas possíveis estimuladores da actividade serotoninérgica, pode ser entendido como um mecanismo compensatório para corrigir a diminuição da actividade serotoninérgica central,⁴³ ou seja, a relação entre a actividade serotoninérgica e a disfunção do eixo HHT pode não ser uma relação de causa-efeito mas representar, ao invés, uma resposta compensatória à diminuição da actividade serotoninérgica central⁴³. Este mecanismo compensatório é referido também por Kirkegaard & Faber (1998),¹⁰ segundo os quais, uma diminuição dos níveis de serotonina, ao levar a um aumento da secreção de TRH com um aumento consequente dos níveis de HT, irá levar ao aumento dos níveis de serotonina no SNC, constituindo um mecanismo relevante na recuperação de um quadro depressivo. Estes mecanismos podem assim justificar o facto de pacientes com um baixo Δ TSH que persiste após a recuperação clínica da depressão, estarem sujeitos a recaídas precoces⁴.

No caso de pacientes hipertiróides, um estudo que examinou as concentrações periféricas de 5-HT e a actividade da enzima monoamina oxidase (MAO), antes e depois do tratamento, encontrou, antes do tratamento, níveis de serotonina elevados e uma actividade diminuída da MAO³⁹. Após o tratamento, com a normalização dos níveis de T₃ e T₄, a actividade da MAO aumentou e os níveis de serotonina diminuíram, embora se mantivessem superiores aos níveis séricos dos controlos, sugerindo uma alteração do metabolismo da serotonina no hipertiroidismo³⁹. Kirkegaard & Faber (1998)¹⁰ apresentam uma conclusão semelhante referindo que, no Homem, os níveis séricos de serotonina estão, de uma forma positiva, directamente relacionados com as concentrações plasmáticas de T₃, com o tratamento do hipertiroidismo a resultar numa diminuição dos níveis séricos de serotonina.

Apesar de uma deficiência em serotonina poder representar um factor patogénico central na depressão e ao mesmo tempo justificar as alterações do eixo HHT em pacientes deprimidos, existem ainda controvérsias e incertezas devido à elevada complexidade da

relação psiconeuroendocrinológica nesta área. A comorbilidade de hipertireoidismo e depressão, por exemplo, não sustém, com a evidência existente na literatura, a hipótese de deficiência serotoninérgica⁴.

Noradrenalina

Outra aceita etiologia para a depressão é a hipótese de uma deficiência central em catecolaminas, em especial a noradrenalina^{4,10}. Devido à sua conhecida relação com as HT, o sistema noradrenérgico foi inicialmente muito investigado³⁹. As HT aparentam representar um importante papel na regulação do sistema noradrenérgico central, e tem sido sugerido que disfunções no eixo HHT podem relacionar-se com anomalias na transmissão noradrenérgica central³⁹.

Evidências de uma interação entre a tiróide e a noradrenalina derivam em grande parte de estudos imunohistoquímicos que revelam altas concentrações de T₃ nos núcleos e vias de projecção do sistema noradrenérgico central^{4,39}. Evidências de que T₃ é também libertado do *locus coeruleus* para os alvos noradrenérgicos através do transporte axonal anterógrado, indicam que T₃ pode funcionar como um co-transmissor, junto com a noradrenalina, no sistema noradrenérgico central^{4,5,39}. Outros estudos, demonstram ainda que as concentrações de T₃ nas sinapses noradrenérgicas são muito mais elevadas que os seus níveis de concentração no restante SNC, e que T₃, mas não T₄, pode ser libertado de sinapses despolarizadas¹⁰. Estes estudos, sugerem que T₃ pode desempenhar um papel neurotransmissor e/ou neuromodulador no sistema noradrenérgico central^{4,10}.

Quanto aos receptores, em contraste com os receptores serotoninérgicos, os receptores noradrenérgicos centrais têm obtido resultados mais consistentes. Em geral, o hipotireoidismo, em ratos machos adultos, é acompanhado de ligeiros decréscimos na concentração dos receptores β -, α -, e α_2 -adrenérgicos no córtex cerebral,⁵ decréscimos estes que podem ser

revertidos com o tratamento com HT⁴². Por outro lado, o hipertiroidismo é acompanhado por um aumento da concentração destes receptores no mesmo local⁵.

Em 1969, foi proposto que T₃ aumenta também sensibilidade dos receptores noradrenérgicos⁴. Um decréscimo na actividade tiroideia levaria assim a uma diminuição da actividade dos receptores pós-sinápticos causando um certo grau de compromisso da transmissão noradrenérgica⁴. Alguns autores, discutindo a hipótese de um hipotiroidismo central nas depressões endógenas, consequência de uma transformação maioritária de T₄ em rT₃, sugeriram que a deficiência central de T₃ pode alterar a transmissão noradrenérgica através de uma inversão nos receptores noradrenérgicos, com uma predominância dos receptores α sobre os β ⁴, (Figura 8).

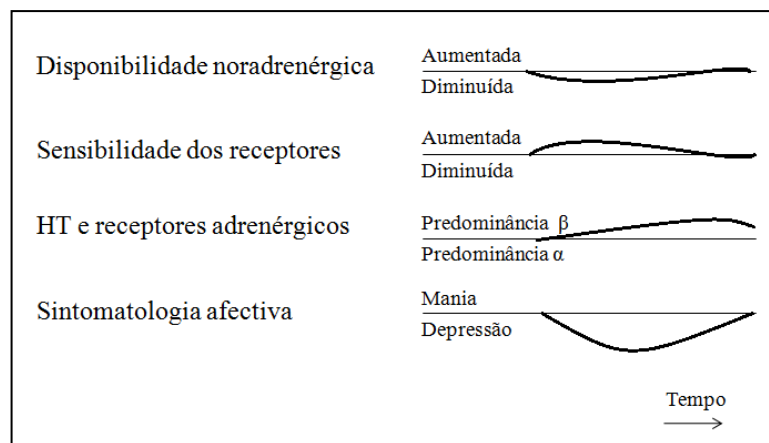


FIG. 8. Biodisponibilidade adrenérgica, sensibilidade dos receptores adrenérgicos e a relação com as HT na evolução das perturbações do humor. Adaptado de Sintzel *et al* (2004)⁴⁴

Em 1981, foi proposto que as HT, ao aumentar a função dos receptores β -adrenérgicos, iriam promover a transmissão noradrenérgica central e diminuir o tempo de recuperação^{4,10,39}. No entanto, estudos sobre a formação de adenosina monofosfato (AMP) cíclico, em resposta à activação dos β -receptores, obtiveram resultados contraditórios⁴². Embora alguns autores encontrassem uma diminuição da formação do AMP cíclico em ratos

hipotiróides, outros encontraram, contraditoriamente, uma diminuição dos β -receptores e da formação de AMP cíclico após a administração de T_3 ⁴².

Vários estudos, em animais, apontam para um aumento da síntese de noradrenalina no hipertiroidismo, bem como uma diminuição no hipotiroidismo, na zona mediobasal do hipotálamo⁵. No hipotálamo anterior e corpo estriado tais observações não foram reproduzíveis⁵. Estes achados, no mesmo animal, de aumento ou decréscimo da síntese de noradrenalina, dependendo da região cerebral, sugerem uma resposta adaptativa diversa às alterações no eixo HHT, em vez de uma resposta bioquímica global, que seria de esperar se, por exemplo, uma proteína limitadora da velocidade de síntese de noradrenalina, como a tirosina hidroxilase, fosse regulada pelas HT⁵.

Apesar de tudo, tomando como certo o pressuposto de que a noradrenalina estimula a libertação de TRH e TSH, uma deficiência em noradrenalina não pode explicar as alterações no eixo HHT encontradas na depressão, especialmente os níveis elevados de TRH no LCR^{4,10}. No entanto, esta hipótese é perfeitamente compatível com os benefícios do tratamento com T_3 na depressão^{4,10}.

DEIODINASES – ALTERAÇÕES DO SEU FUNCIONAMENTO EM PACIENTES DEPRIMIDOS

Enquanto no SNC, em ratos, são expressos os 3 tipos de deiodinases (D1, D2 e D3), o SNC humano possui apenas D2 e D3¹⁰. As diferenças entre as deiodinases permitem ao SNC regular os níveis de HT de uma forma independente do resto do corpo⁵.

D2 é primariamente expressa nas células gliais de várias regiões do SNC, e desempenha um papel essencial na mediação da acção das HT tanto no desenvolvimento do SNC como no cérebro adulto⁷. Ratos com ausência total de D2 apresentam níveis séricos de T_4 e TSH aumentados e diminuição dos níveis cerebrais de T_3 , sem alterações plasmáticas

desta hormona⁷. Estes animais apresentavam adicionalmente uma actividade de D3 duas vezes superior aos controlos, no entanto, comparados com ratos hipotiróides, ratos com ausência total de D2 possuíam níveis normais a apenas ligeiramente reduzidos de mRNA proveniente da expressão génica induzida por T₃, sugerindo a existência de mecanismos compensatórios na ausência de D2⁷. Estudos, em animais e humanos *post mortem*, observaram uma distribuição heterogénea de D3 nas várias regiões do SNC, sugerindo um controlo, por parte de D3, do excesso de T₃ no SNC, com uma relação inversa entre os níveis de T₃ e a actividade local de D3⁷. Esta regulação central aparenta assentar no aporte local (regiões do terceiro ventrículo) de T₄ pelas células gliais e pela consequente conversão, por D2, de T₄ em T₃⁷. T₃ será então, supostamente, transportada até ao hipotálamo onde se irá ligar aos receptores de HT ou ser inactivada por D3⁷. Os exactos mecanismos deste equilíbrio estão ainda em investigação⁷.

A actividade de D2 está aumentada no hipotiroidismo e diminuída no hipertiroidismo, enquanto que D3, similarmente a D1, tem a sua actividade aumentada no hipertiroidismo e diminuída no hipotiroidismo^{4,10}. A actividade de D2 aumenta a produção de T₃, no cérebro e hipófise, enquanto D3 diminui a concentração local de T₃^{4,10}. Tem sido sugerido que a depressão inibe a actividade de D2, levando a um decréscimo nos níveis de T₃⁴. Esta inibição pode dever-se aos níveis aumentados de cortisol na depressão, e levará a um aumento da deiodinação do anel interno de T₄, com transformação em rT₃,⁴⁵ hipótese suportada pela elevada concentração de rT₃ no LCR de pacientes deprimidos⁴⁵.

Estudos relativos à influência de vários antidepressivos convencionais nas deiodinases cerebrais (D2 e D3) têm revelado padrões similares¹⁰. O lítio, a desipramina, a carbamazepina e a fluoxetina têm demonstrado aumentar a actividade de D2, resultando num aumento de T₃ no SNC¹⁰. A privação do sono, uma técnica reconhecida no tratamento da depressão, tem também demonstrado aumentar a actividade de D2, aumentando as concentrações de T₃¹⁰. A

fluoxetina, o lítio e a carbamazepina demonstraram exercer ainda uma diminuição da actividade de D3,^{4,10} (Figura 9). Existe, no entanto, um estudo que encontrou uma diminuição da actividade de D2 nos tecidos neuronais e na hipófise em ratos, após a administração de lítio¹⁰. Deve ser tido em conta, que as alterações acima mencionadas não foram necessariamente encontradas na mesma região cerebral, não sendo também ainda conhecido qual o exacto papel dessas regiões na patogenia da depressão¹⁰.

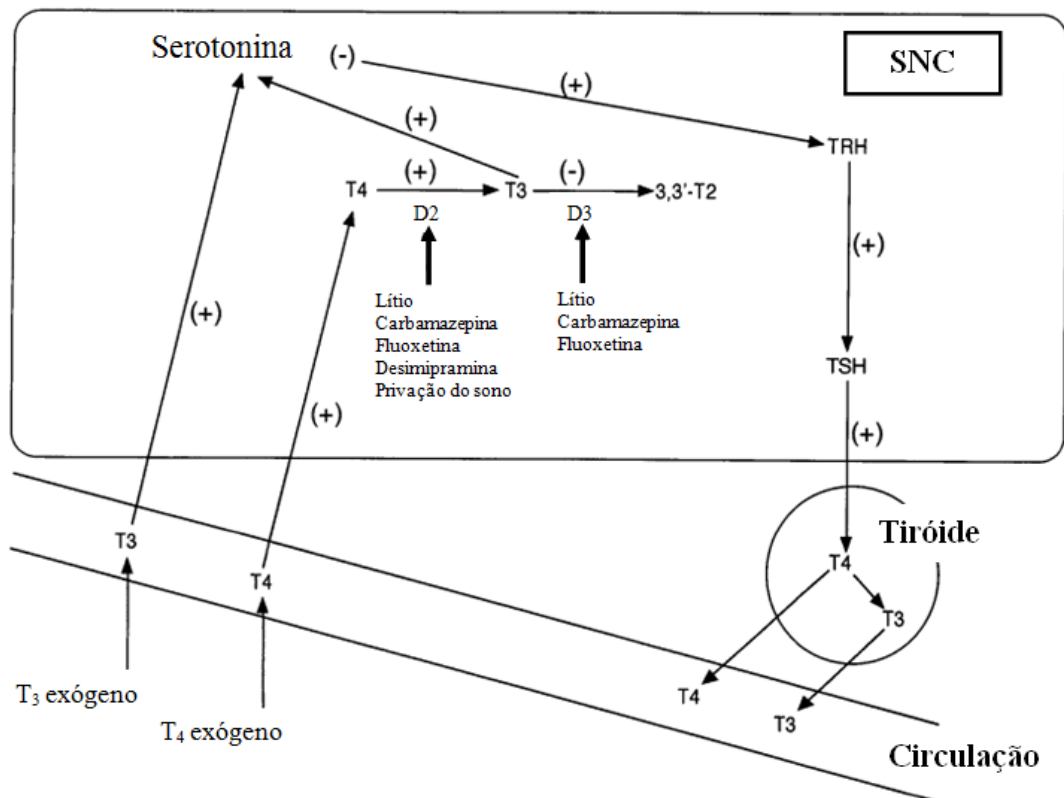


FIG. 9. A diminuição dos níveis de serotonina [serotonina (-)] activa (+) o eixo HHT. O aumento dos níveis de T₃ (através de fontes endógenas e exógenas) aumenta os níveis cerebrais de serotonina (retrocontrolo) – uma hipótese. Adaptado de Kirkegaard & Faber (1998)¹⁰

RECEPTORES DE HORMONAS TIROIDEIAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Uma quantidade considerável de estudos indica que o primeiro local de acção das HT (neste caso T_3) é através dos respectivos receptores nucleares (RT) com uma consequente influência na expressão génica^{5,7}. Em ratos eutiróides os receptores de T_3 apresentam níveis de saturação próximos do limite máximo⁵. Além dos receptores intracelulares, existem evidências de receptores de T_3 nas membranas sinápticas, sugerindo um papel de T_3 como neurotransmissor no SNC⁵.

Os receptores intracelulares de T_3 (RT α e RT β em diversas isoformas) fazem parte da superfamília nuclear de factores de transcrição modulados pelo ligando que inclui receptores para hormonas esteróides, vitamina D, e ácido retinóico⁷. Embora os dois genes que codificam ambos os receptores sejam diferencialmente expressos, os dois tipos geralmente coexistem na mesma célula³⁹. Os receptores nucleares de HT estão largamente distribuídos no SNC do adulto, com maior densidade nas regiões filogeneticamente mais jovens (amígdala e hipocampo) e menores densidades no tronco cerebral e cerebelo⁷. A contribuição relativa dos dois genes, que codificam RT α e RT β , na mediação de uma resposta a T_3 é ainda pouco conhecida devido à falta de estudo *in vivo*³⁹.

Ratos com ausência total de uma das isoformas de RT, revelaram apenas discretas alterações neuroanatómicas ou de comportamento, quando comparados com animais hipotiróides ou tiroidectomizados, sugerindo que outras isoformas de RT poderão compensar ou substituir a ausência ou defeito de um dos receptores³⁹. Em contraste a introdução, em ratos, de um gene codificador de RT β com um defeito na ligação a T_3 , resultou numa severa disfunção neuroanatómica e comportamental, indicando uma acção específica e deletéria de um RT com ausência de ligação ao ligando³⁹.

Outros estudos, no entanto, observaram que ratos com ausência total de RT α 1 apresentavam alterações comportamentais significativas e diminuição dos terminais

GABAérgicos nos neurónios piramidais CA1 (Corno de Ammon zona 1) no hipocampo, o que implica uma influência de RT α 1 na estrutura e função hipocampal⁷. A existência de uma mutação no receptores RT α 1, condicionando uma diminuição significativa da afinidade por T₃, levou também a distúrbios do comportamento, ansiedade e/ou alterações locomotoras e da memória⁷. Estas alterações, relacionadas com alterações hipocampais e do cerebelo, foram reversíveis com o tratamento com HT⁷.

HORMONAS TIROIDEIAS COMO NEUROTRANSMISSORES E REGULADORES DA EXPRESSÃO GÉNICA

Como foi referido anteriormente, uma substancial quantidade de informação indica que o primeiro local de acção das HT no SNC é através dos respectivos receptores nucleares com uma consequente influência na expressão génica^{5,7}. Esta acção está associada com elementos regulatórios na região promotora dos genes alvo⁷. A ligação de T₃ ao receptor induz a libertação dos inibidores de transcrição, resultando na activação da maquinaria de transcrição cerebral e aumentando a expressão génica⁷. As características interactivas e convergentes dos sistemas de segundos mensageiros são provavelmente um ponto-chave para entender a importância dos estímulos serotoninérgicos e catecolaminérgicos na depressão, sendo os eventos pós-receptor, com impacto na actividade neuronal serotoninérgica e catecolaminérgica, centrais a esta hipótese⁵. Os genes controlados pelas HT são conhecidos por codificar proteínas de mielina, neurotrofnas e seus receptores, factores de transcrição, reguladores da excisão de intrões e proteínas envolvidas nas vias de sinalização intracelular⁷. Estas vias de sinalização, a jusante dos receptores, são significativamente influenciadas por alterações no funcionamento da tiróide³⁹.

Uma reconhecida acção das HT é a sua influência na síntese de proteínas G, ligação de proteínas G ao receptor e eventos de fosforilação que facilitam a transdução de sinal⁵. O

contexto destes achados é geralmente com referência a consequências metabólicas periféricas, no entanto, diversos estudos indicam que as HT exercem acções semelhantes no SNC de mamíferos adultos⁵. O cérebro é conhecido por possuir uma elevada quantidade de proteínas G,⁵ que funcionam como pontes entre os receptores e os segundos mensageiros intracelulares⁴².

Ratos com 8 semanas de idade, com hipotiroidismo induzido, apresentaram aumentos significativas no número de G_i e G_0 quando comparados com ratos eutiróides^{5,39,42}. Evidências de outro estudo encontraram um decréscimo nas proteínas G_i , em ratos eutiróides com 8 semanas de idade, após a administração de altas doses de T_3 no cérebro e cerebelo^{5,39,42}. Achados semelhantes foram encontrados em outras regiões cerebrais com outros subtipos de proteínas G⁵.

Como complemento dos resultados anteriores foi também encontrada uma baixa actividade da adenilciclase após a administração de noradrenalina ao tecido cerebral de ratos hipotiróides^{4,5}. Em adição à diminuição da transdução de sinal através da adenilciclase, o hipotiroidismo em ratos adultos tem sido também associado com a diminuição da formação de fosfato de inositol em resposta ao carbacol (um agonista colinérgico muscarínico)^{5,39}. Tudo isto sugere, que a sinalização baseada tanto na adenilciclase como no fosfato de inositol, estará alterada em ratos hipotiróides^{5,39}.

Em suma, as HT aparentam exercer uma importante influência na actividade e síntese das proteínas G e nos sistemas de receptores acoplados às proteínas G que servem o sistema receptor de monoaminas³⁹. A deficiência em HT leva a anomalias na actividade da adenilciclase e nas vias de sinalização baseadas no fosfato de inositol, envolvidas em actividades transcricionais no SNC do adulto³⁹.

No mesmo âmbito destes estudos, foi encontrada uma diminuição da expressão de neurotrofina (factor de crescimento neuronal) e dos seus receptores no telencéfalo de ratos

hipotiróides⁵. Técnicas morfológicas têm demonstrado que o hipotiroidismo é capaz de causar uma diminuição na densidade das espinhas dendríticas, bem como desarranjos na sua distribuição, nas células piramidais do córtex cerebral⁵. Estas alterações foram parcialmente reversíveis com a administração de T₄⁵. Outro estudo semelhante, mas em ratos hipertiróides, encontrou também uma diminuição na densidade das espinhas dendríticas nas células piramidais CA1 do hipocampo^{4,5}.

As HT são passíveis de influenciar também o processo de transporte de glicose através da BHE e da membrana celular dos astrócitos, ao alterarem a expressão do gene codificador do transportador de glicose 1 (GLUT- 1), a principal isoforma responsável pelo transporte de glicose através da BHE³⁹. A expressão da isoforma 55-kDa GLUT-1 encontrou-se diminuída em ambos os estados hiper e hipotiróide em ratos jovens⁴⁶.

Os estudos moleculares têm também demonstrado que o cérebro adulto possui locus cromossómicos sensíveis às HT^{4,5}. Foi demonstrado que pelo menos um gene, RC3/neurogranina, é regulado pelas HT no cérebro adulto de ratos^{4,5}. RC3/neurogranina é um substrato da proteína cinase C que se liga à calmodulina e está localizada no corpo e espinhas dendríticas de neurónios do telencéfalo, podendo estar envolvida nos potenciais de longa duração no hipocampo^{4,5}. Em ratos adultos, o hipotiroidismo levou à diminuição das concentrações de RC3/neurogranina, diminuição esta, reversível com a administração de T₄³⁹.

Em adição a uma acção a nível nuclear, tem sido proposto que as HT podem exercer os seus efeitos mediante uma influência mais directa na neurotransmissão a nível das sinapses⁵. Evidências que suportam esta hipótese incluem a demonstração de um aporte selectivo de [¹²⁵I]T₃ nos terminais nervosos, a localização de receptores específicos para T₃ na membrana sináptica, a inibição do aporte de ácido gama-aminobutírico (GABA) nos terminais nervosos, o aumento do aporte de Ca²⁺ induzido pela despolarização mediada por T₃, a libertação de T₃ dos terminais nervosos através da despolarização dependente de Ca²⁺, a

possível conversão de T_4 em T_3 nos terminais nervosos, uma desigual distribuição no SNC da administração exógena de T_3 ⁵ e o aumento significativo das concentrações de T_3 nos terminais nervosos durante o hipotireoidismo,^{5,47} o que pode significar uma orientação sináptica de T_3 de modo a manter as funções vitais neurofisiológicas em estados alterados do funcionamento da tireóide⁴⁷.

ANOMALIAS DA PERFUSÃO CEREBRAL NAS PERTURBAÇÕES DO HUMOR E NA PATOLOGIA DA TIRÓIDE

Em pacientes com distúrbios primários da tireóide, existe um número limitado de estudos imagiológicos funcionais. Estes estudos incluem pacientes com hipotireoidismo de vários níveis e severidade, desde a autoimunidade ao carcinoma da tireóide e recorrem ao estudo imagiológico com tomografia por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de positrões (PET)⁷.

O achado mais consistente em pacientes com hipotireoidismo é uma hipoperfusão global e difusa,⁷ mais acentuada nas regiões cerebrais posteriores ou no lobo parietal⁷, tendo-se encontrado algum grau de normalização da perfusão quando os pacientes se tornaram eutiróides⁷. Num estudo em pacientes com hipotireoidismo prévio não tratado, foi encontrada uma hipoperfusão reversível no córtex cingulado anterior subungueal e periungueal, no córtex cingulado posterior, na amígdala e no hipocampo⁷. Em outros estudos, a hipoperfusão permaneceu evidente mesmo após o início do tratamento com T_4 , embora este achado não tenha predito o prognóstico do tratamento a longo prazo⁷.

Em pacientes com demência por encefalopatia de Hashimoto, foi encontrada uma diminuição difusa da perfusão cerebral, com localização nas regiões temporoparietais, mas sem uma diminuição específica no lobo médio temporal⁷. Défices de perfusão difusa foram igualmente encontrados em pacientes com encefalopatia hipertiróide⁷. Em pacientes com

encefalopatia auto-imune, foi também observada uma normalização dos défices de perfusão após a recuperação clínica⁷. O papel da autoimunidade no desenvolvimento de anomalias na perfusão cerebral, em pacientes com patologia tiroideia, permanece por esclarecer⁷. Em dois estudos com pacientes eutiróides, assintomáticos, com tiroidite auto-imune e níveis elevados de anticorpos antiperoxidase, encontrou-se uma maior prevalência de défices de perfusão cerebral, enquanto que em pacientes com bócio nodular não tóxico não foram encontradas anomalias na perfusão⁷. Esta ausência de relação entre os níveis de HT e anomalias na perfusão cerebral sugerem que pode existir um envolvimento do SNC relacionado com a autoimunidade⁷.

Em pacientes com perturbações primárias do humor existem significativamente mais estudos imagiológicos, especialmente em pacientes com depressão major⁷. O achado mais consistente dos estudos com pacientes deprimidos é uma hipoperfusão do lobo frontal⁷. Mais especificamente, regiões frontais ventromediais podem apresentar aumento da perfusão, enquanto regiões mais caudais, tais como, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal dorsolateral podem apresentar diminuição da perfusão, mas os resultados são variáveis⁷. Ainda assim, o envolvimento das regiões corticais, paralímbicas e subcorticais é geralmente descrito num grande número de estudos⁷. Diferenças no diagnóstico e sintomatologia dos pacientes deprimidos podem ter contribuído para a diversidade dos resultados⁷.

A normalização das anomalias de perfusão em pacientes deprimidos tem sido descrita após a resposta a uma variedade de tratamentos, incluindo antidepressivos, electroconvulsivoterapia (ECT), estimulação magnética transcraniana repetitiva e psicoterapia, embora tal não se verifique em todos os pacientes⁷. Os défices corticais normalizam facilmente com o tratamento, enquanto as regiões paralímbicas e subcorticais apresentam um padrão mais complexo⁷.

Uma comparação directa das alterações da perfusão em pacientes deprimidos e em pacientes hipotiróides, revelou que pacientes hipotiróides apresentavam uma hipoperfusão difusa com uma localização essencialmente posterior, enquanto pacientes deprimidos apresentavam uma hipoperfusão mais acentuada nas regiões cerebrais anteriores⁷. Embora exista alguma sobreposição das áreas de hipoperfusão, no giro pré e pós-central e no giro occipital inferior, estas observações sugerem que diferentes circuitos poderão estar envolvidos nos sintomas comportamentais expressos na depressão e no hipotiroidismo primário⁷.

ANOMALIAS DO METABOLISMO CEREBRAL NAS PERTURBAÇÕES DO HUMOR E NA PATOLOGIA DA TIRÓIDE

Em relação aos estudos do metabolismo cerebral em pacientes deprimidos e/ou com patologia da tiróide, vários estudos têm sido realizados com recurso nomeadamente a PET com fluorodeoxiglicose (FDG-PET), espectroscopia por ressonância magnética de prótons (¹H-RMN) e espectroscopia por ressonância magnética do fósforo-31 (³¹P-RMN).

Nos estudos com FDG-PET, em pacientes com depressão major, a actividade metabólica ventral subcortical, ventral pré-frontal e das estruturas límbicas correlacionou-se positivamente com a severidade dos sintomas, enquanto que a actividade metabólica das estruturas corticais dorsais se relacionou negativamente^{7,48}. (Figura 10).

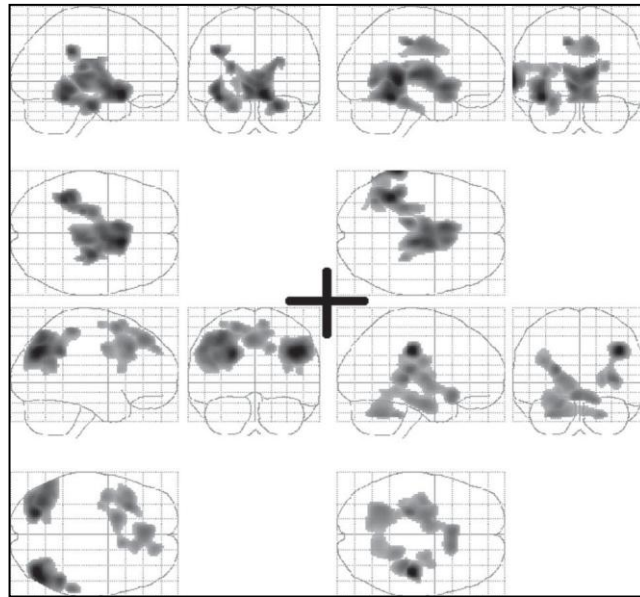


FIG. 10. Mapa de correlações do metabolismo regional de glicose, no cérebro humano, na depressão major, com avaliação da severidade da depressão pela escala de Hamilton. Zona superior esquerda, depressão marcada (pontuação total). Zona superior direita, Factor 1: depressão psíquica. Zona inferior esquerda, Factor 2: perda de motivação. Zona inferior direita, Factor 5: perturbações do sono. Adaptado de Milak *et al* (2005)⁴⁸

A ^1H -RMN, que diferencia os compostos químicos através da concentração de prótons, tem mostrado também anomalias no metabolismo fosfolipídico membranar, medido pelos níveis de colina/creatinina no SNC de indivíduos deprimidos⁴⁹. Estas anomalias são aparentemente reversíveis com o tratamento antidepressivo, não ocorrendo tal reversão em pacientes resistentes ao tratamento⁴⁹.

Estudos com ^{31}P -RMN, no intuito de medir o metabolismo do fósforo, providenciaram importantes informações sobre o metabolismo de membrana, a energia celular e o pH⁴⁹. Várias anomalias na ^{31}P -RMN têm sido descritas em pacientes deprimidos, entre as quais, a diminuição dos níveis de fosfocreatinina (PCr) (portador de fosfato para a formação de adenosina trifosfato (ATP)), a diminuição dos níveis basais de nucleótido trifosfato (NTP) β e total (que reflectem primariamente os níveis de ATP cerebrais), bem como a diminuição dos níveis de fosfomonoésteres (PME)⁴⁹.

Os valores anormais de β -NTP e NTP total podem estar relacionados com os valores alterados de PCr, pois as concentrações cerebrais de ATP e PCr estão fortemente

relacionadas, na medida em que o ATP é ressintetizado a partir de adenosina difosfato (ADP) à custa de PCr⁴⁹.

A diminuição dos níveis de PME, que está associada a uma diminuição do metabolismo dos fosfolípidos de membrana e a um aumento dos precursores fosfolipídicos, é também consistente com os resultados anteriores, uma vez que uma diminuição dos níveis de ATP celular está associada com uma diminuição da síntese fosfolipídica⁴⁹.

As anomalias do metabolismo energético celular relacionam-se com a severidade da depressão⁴⁹. Além disso, o metabolismo energético cerebral aparenta aumentar com o sucesso terapêutico da depressão, com os níveis basais de metabolismo energético cerebral a predizer a resposta ao tratamento antidepressivo⁴⁹.

A diminuição do metabolismo energético na depressão major, sugerido pelos estudos de ³¹P-RMN, são consistentes com os achados encontrados nos estudos de PET e SPECT, onde a diminuição dos níveis metabólicos de fluorodeoxiglicose e a diminuição do fluxo sanguíneo, respectivamente, foram encontrados em diversas regiões cerebrais de pacientes deprimidos⁴⁹.

Em relação ao papel das HT no metabolismo celular cerebral existem diversos estudos, com resultados extensamente replicados, de diminuição do metabolismo energético cerebral no hipotireoidismo. Diminuição esta, passível de aumento e normalização com a administração de HT⁴⁹. Um estudo recente, em pacientes hipotiróides com sintomas depressivos, recorrendo a FDG-PET, observou uma diminuição no metabolismo cerebral da glicose em determinadas regiões cerebrais, o qual normalizou com o tratamento com HT e com a recuperação do humor⁵⁰.

Em pacientes eutiróides com depressão major ou distúrbio bipolar, apesar do eutireoidismo, foi encontrada uma relação inversa entre os níveis de TSH, a perfusão cerebral e o metabolismo da glicose, sem correlações significativas com os níveis de T₃ ou T₄^{7,46}.

Quanto aos estudos no hipertiroidismo, a literatura existente apresenta significativas controvérsias, com estudos que encontram aumento, diminuição ou valores normais de metabolismo energético⁴⁹. Num estudo com FDG-PET, em pacientes hipertiróides, foi encontrada, em comparação com indivíduos eutiróides, uma diminuição do metabolismo da glicose no hipocampo e na zona medial do corpo cingulado funcionalmente associada ao hipocampo,⁴⁶ (Figura 11). Este estudo demonstrou também uma relação positiva entre a actividade metabólica no corpo cingulado posterior e lobo parietal inferior e os níveis de depressão e/ou ansiedade em pacientes hipertiróides,⁴⁶ (Figura 12 e 13). A diminuição da expressão de 55-kDa GLUT-1, em ratos hipertiróides, sendo esta isoforma transportadora da glicose essencial ao transporte da mesma através da BHE, pode estar na origem da diminuição do metabolismo da glicose encontrada nos pacientes hipertiróides⁴⁶. A indução experimental de ansiedade ou tristeza, em voluntários saudáveis, demonstrou activar igualmente o corpo cingulado posterior, o que nos permite inferir sobre o importante papel desta região cerebral no processamento de estímulos emocionais, tanto de origem psicogénica como orgânica⁴⁶.

As evidências propostas por estes estudos, sugerem que a disfunção do metabolismo energético cerebral é um factor de vulnerabilidade para a depressão major, e que estratégias de tratamento com o objectivo de aumentar o parâmetros metabólicos (ex.: HT) diminuem a sintomatologia depressiva, salientando que todas estas anomalias metabólicas parecem desvanecer-se com a recuperação clínica⁴⁹.

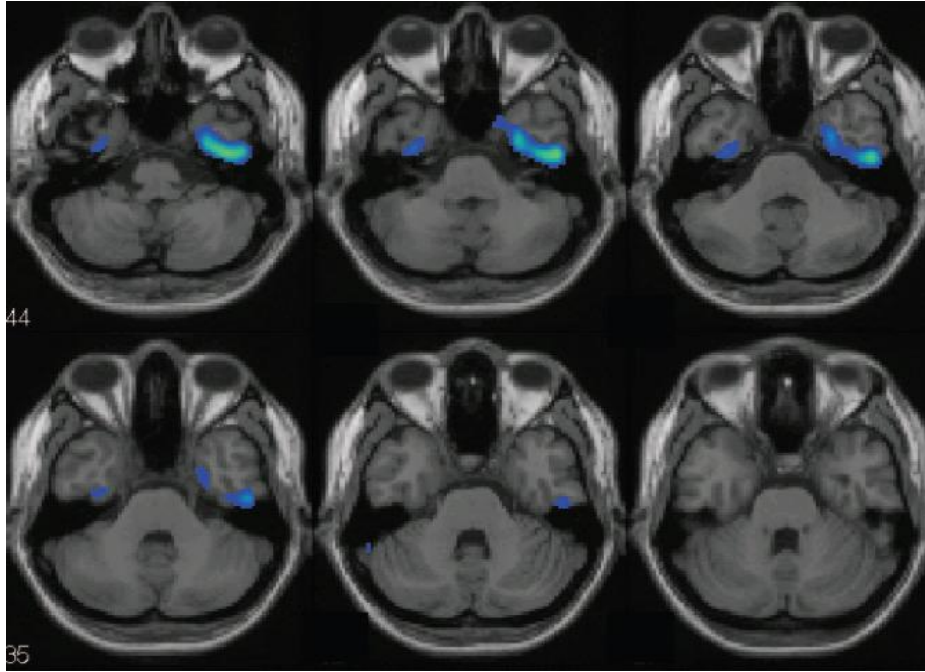


FIG. 11. Diminuição do metabolismo da glicose (azul) no lobo temporal bilateral de pacientes hipertiróides vs. controlos eutiróides. Adaptado de Schreckenberger *et al* (2006)⁴⁶

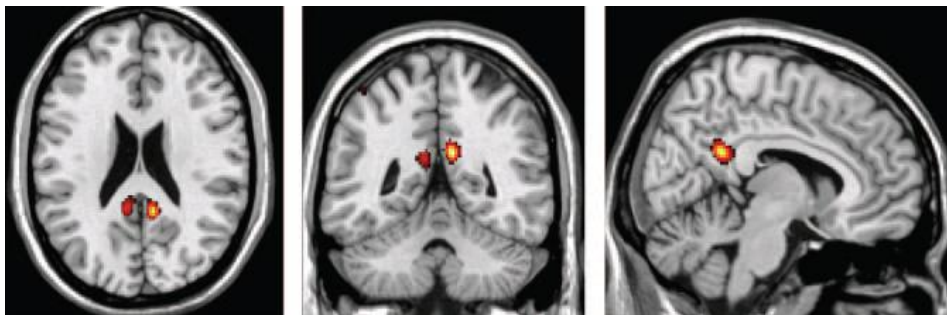


FIG. 12. Correlação positiva entre os níveis de ansiedade e a actividade metabólica (vermelho-laranja) no córtex cingulado posterior bilateral. Adaptado de Schreckenberger *et al* (2006)⁴⁶

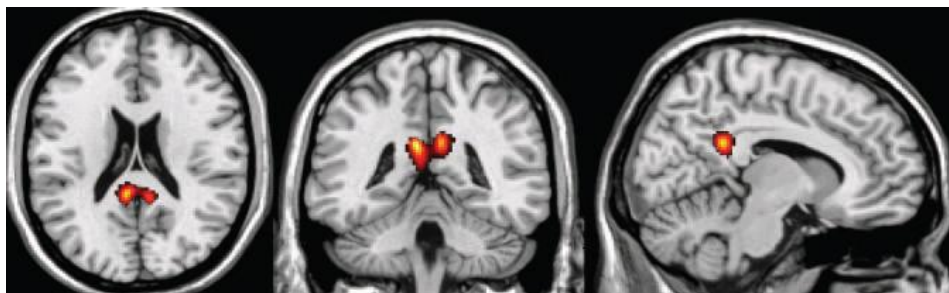


FIG. 13. Correlação positiva entre os níveis de depressão e a actividade metabólica (vermelho-laranja) no córtex cingulado posterior bilateral. Adaptado de Schreckenberger *et al* (2006)⁴⁶

CAPÍTULO III

HORMONAS TIROIDEIAS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

HORMONAS TIROIDEIAS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

A interação entre a patologia tiroideia e a sintomatologia psiquiátrica cedo despertou o interesse da comunidade médica e dos investigadores para o uso de HT no tratamento das perturbações do humor⁷.

As HT foram inicialmente usadas em monoterapia¹⁰. Nos anos 70, a TRH foi usada como único tratamento em pacientes deprimidos, obtendo-se alguns resultados satisfatórios ainda que provisórios, no entanto, estudos posteriores, duplamente cegos, não obtiveram qualquer benefício com o uso de TRH em pacientes deprimidos¹⁰. O uso isolado de T₃, embora com alguns resultados positivos na melhoria dos sintomas depressivos, carece de estudos controlados e com placebo¹⁰.

Ainda assim, apesar de o tratamento monoterápico com HT no tratamento de perturbações primárias do humor não ser considerado adequado desde a década de 60, uma série de ensaios clínicos abertos e controlados têm confirmado o valor terapêutico do tratamento adjuvante com HT nas perturbações do humor⁷.

TRIIODOTIRONINA

Triiodotironina como aceleradora da resposta terapêutica

Prange *et al*, num estudo controlado e duplamente cego, realizado em 1969, reportaram pela primeira vez que a adição de pequenas doses de HT no início do tratamento antidepressivo (com imipramina, um antidepressivo tricíclico (ADT)) levaria a uma mais rápida resposta ao tratamento,^{42,49} (Figura 14). Vários estudos posteriores vieram confirmar e contrariar esta hipótese⁴⁹. Uma meta-análise desses estudos, Altshuler *et al* (2001), obteve resultados semelhantes aos do estudo de 1969,^{42,49} com uma melhor resposta ao tratamento verificada no sexo feminino⁵¹.

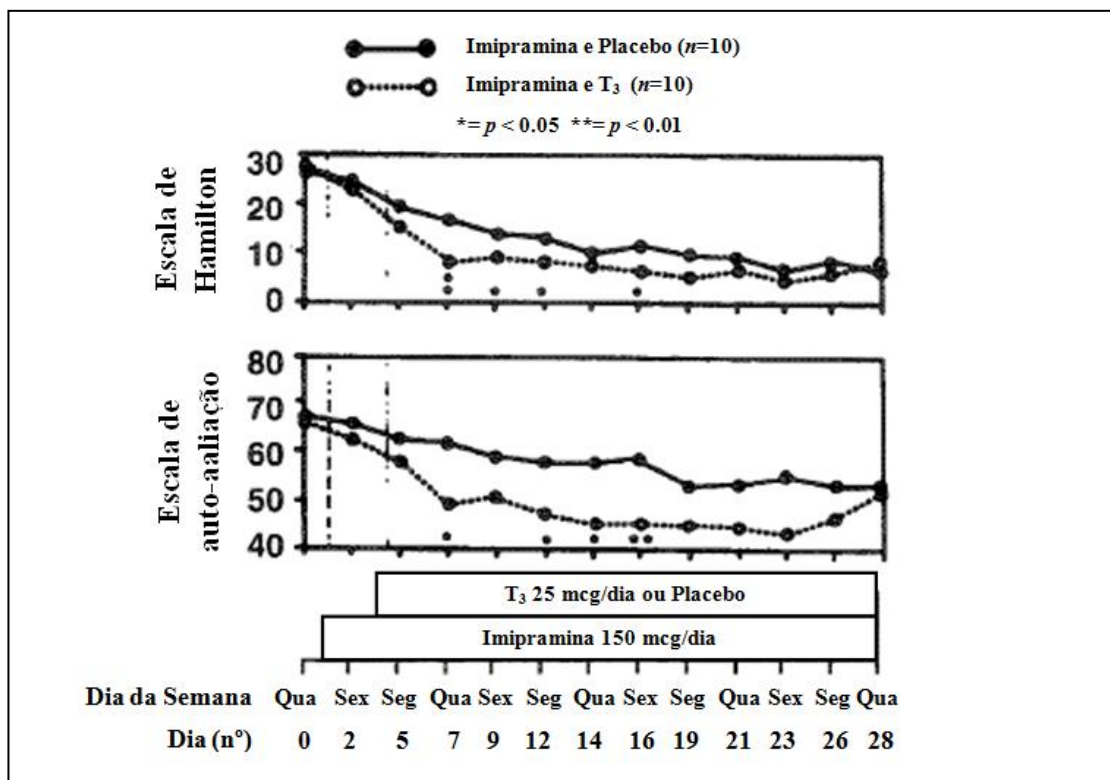


FIG. 14. Pontuação dos pacientes na Escala de Hamilton e numa Escala de auto-avaliação para a depressão, dados obtidos de Prange *et al* (1969). Adaptado de Jackson & Asamoah (1999)⁴⁵

Embora com um número limitado de estudos, o uso de T₃ em simultâneo com um inibidor selectivo da recaptação de serotonina (ISRS) aparenta também diminuir o tempo de resposta ao tratamento⁴².

A adição de T₃ a pacientes tratados com ECT demonstrou ser também eficaz na diminuição, tanto do número de sessões de ECT necessárias, como dos danos nas funções cognitivas causados por este método, nomeadamente na memória^{4,10}.

Apesar destes estudos, T₃ não é por rotina usado como acelerador da resposta terapêutica^{45,52}.

Triiodotironina como potenciadora da resposta terapêutica

Apenas 25 a 45% dos pacientes com depressão major experimentam remissão clínica após o tratamento agudo com um antidepressivo⁵³. Para os pacientes que não respondem ao

tratamento inicial, o segundo passo consiste na alteração do antidepressivo usado, na adição de um segundo antidepressivo ou adição de um fármaco potenciador da acção do antidepressivo inicial⁵³. Os fármacos mais estudados quanto ao seu efeito potenciador da resposta terapêutica são o lítio e T₃, com a maioria dos estudos efectuados a incidir sobre a adição destes fármacos a ADT`s⁵³. A possibilidade de T₃ poder converter pacientes resistentes ao tratamento em pacientes com uma resposta terapêutica satisfatória, tem despertado um grande interesse por parte dos investigadores⁴⁵.

Em pacientes deprimidos resistentes ao tratamento, uma melhor resposta terapêutica com o recurso a T₃ foi pela primeira demonstrada em 1970 num estudo não controlado¹⁰. A partir daí inúmeros estudos têm sido realizados, na sua maioria, confirmando um efeito positivo da administração T₃ como terapia adjuvante¹⁰. Uma meta-análise, com vários destes estudos, realizada por Aronsen *et al* em 1996 com um total de 185 pacientes, concluiu que a adição de T₃, ao tratamento com ADTs, aumentava significativamente a percentagem de resposta ao tratamento (24 a 57%)¹⁰.

A utilidade da administração de T₃ na potenciação da resposta aos ADT`s, comprovada por estudos duplamente cegos e controlados por placebo, em pacientes deprimidos sem patologia da tiróide, foi também demonstrada na potenciação da resposta aos ISRS e inibidores da monoamina oxidase (IMAO), embora estudos controlados e randomizados com estes antidepressivos sejam relativamente escassos²³.

Num estudo não controlado, a adição de 50 mcg/dia de T₃, a pacientes que não responderam a um tratamento superior a 8 semanas com um ISRS, obteve uma taxa de resposta ao tratamento de 35% ao fim de 4 semanas⁵⁴. Esta resposta ao tratamento revelou-se mais acentuada nas depressões atípicas (100%), tendo uma menor taxa de sucesso nas depressões endógenas (12,5%)⁵⁴. (Figura 15).

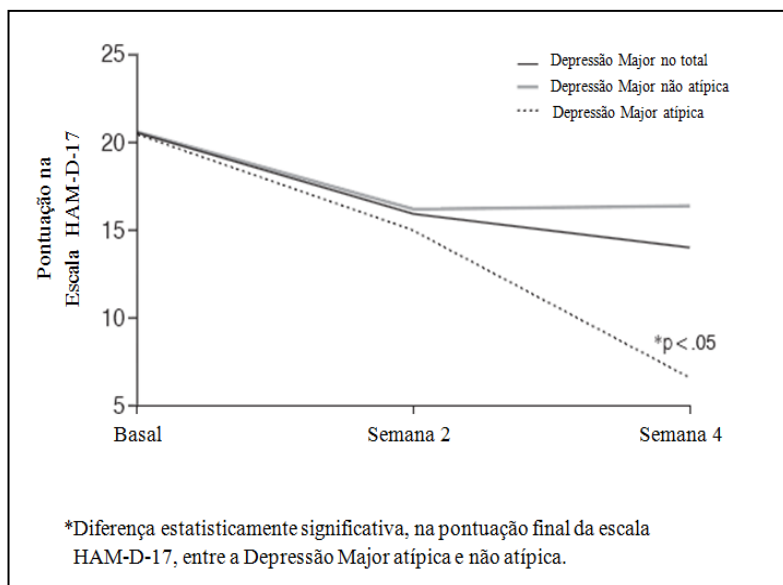


FIG. 15. Escala de Hamilton – 17 itens para a depressão (HAM-D-17). Adaptado de Iosifescu *et al* (2005)⁵⁴

Num estudo posterior, também não controlado, realizado por Abraham *et al* (2006),⁵⁵ a adição de T₃ a pacientes que não responderam a um tratamento superior a 6 semanas com um ISRS, resultou numa taxa de resposta ao tratamento de 42% ao fim de 3 semanas. (Figura 16).

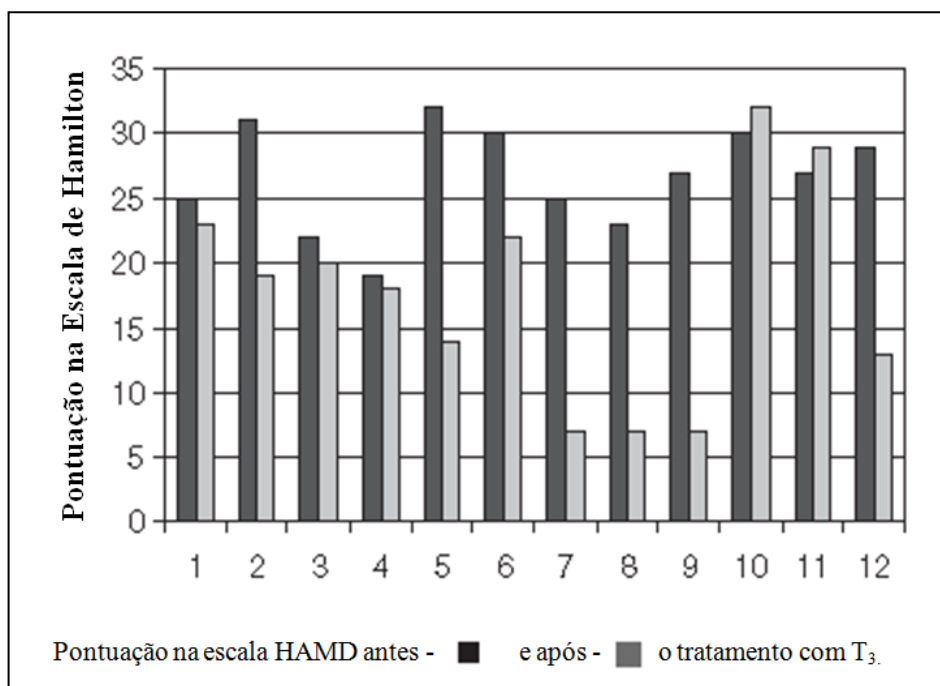


FIG. 16. Pontuação na Escala de Hamilton (HAMD) antes e após tratamento com T₃. Adaptado de Abraham *et al* (2006)⁵⁵

Ambos os resultados são semelhantes aos encontrados por Agid & Lerer (2003), que encontraram, ao fim de 2 semanas, uma taxa de resposta ao tratamento adjuvante com T₃, de aproximadamente 40%, com uma maior prevalência no sexo feminino⁵⁵. Nesse estudo foi ainda possível encontrar níveis superiores de TSH, prévios ao tratamento, nos indivíduos que responderam à terapêutica, embora dentro do intervalo de referência⁵⁵. Este facto pode explicar a maior resposta ao tratamento apresentada pelo sexo feminino, na medida em que um TSH superior pode significar um certo grau de hipotiroidismo subclínico, mais prevalente em mulheres⁵⁵.

Um estudo randomizado e duplamente cego, realizado por Appelhof *et al* (2004), no qual se examinou a eficácia da adição de T₃ à paroxetina (ISRS), não encontrou qualquer vantagem de T₃ em relação ao placebo⁵⁶. Neste estudo, os pacientes tratados com T₃ experimentaram também mais efeitos adversos do que o grupo de controlo⁵⁶. Estes resultados podem ter sido influenciados pela elevada percentagem, na amostra, de pacientes deprimidos por um período superior a 2 anos, uma vez que a longa duração de um episódio depressivo limita a eficácia de qualquer fármaco, incluindo T₃⁵³. Em relação à maior incidência de efeitos secundários, esta pode dever-se à possível acção da paroxetina na recaptção noradrenérgica que, em conjunto com os efeitos de T₃ nesta mesma via de transmissão, podem ter levado à maior incidência de efeitos secundários⁵³. Este aumento dos efeitos noradrenérgicos pode ser específico da associação T₃/paroxetina⁵³ uma vez que em estudos com outros ISRS tal não se verificou.

Até ao momento, a maioria dos estudos com T₃ usaram doses máximas de 50 mcg diários de T₃⁵¹. Num estudo realizado em 1974, o uso de 62,5 mcg de T₃ diários levou a uma deterioração do estado dos pacientes, a qual os investigadores atribuíram a toxicidade provocada pelo excesso de T₃⁵¹. Num estudo mais recente, realizado em 2007, o uso de uma dose diária de 100 mcg de T₃ demonstrou ser eficaz na remissão dos sintomas, com remissões

totais e parciais de 64.6 e 29%, respectivamente⁵¹. Num estudo realizado por Kelly & Lieberman (2009),⁵¹ o uso de doses elevadas de T₃ (média de 80mcg com um máximo de 150mcg diários) demonstrou ser também eficaz no tratamento da depressão, com apenas 2 dos 17 pacientes a apresentarem efeitos secundários e apenas 1 que não obteve qualquer benefício com a administração de T₃⁵¹. Neste estudo observou-se, em 71% dos pacientes, uma regressão da resposta positiva inicial⁵¹. Este achado pode ser devido a uma diminuição da produção endógena de HT devido à entrada em acção dos mecanismos de retrocontrolo negativo desencadeados pela administração exógena de T₃⁵¹. A consequente administração de maiores doses de T₃ nestes pacientes, restabeleceu e manteve os benefícios terapêuticos obtidos inicialmente⁵¹. Os níveis finais de T₃, excedendo os 50 mcg diários, reforçam a utilidade de doses elevadas de T₃ no tratamento da depressão⁵¹. Este estudo, o primeiro a realizar um tratamento de longo termo com T₃ (aproximadamente 24 meses), sugere que o benefício do tratamento com T₃ pode ser mantido a longo prazo⁵¹. Nenhum dos pacientes desenvolveu osteopenia, osteoporose, fibrilhação auricular ou qualquer outro efeito adverso major⁵¹. A significativa remissão sintomática após a administração de T₃ bem como o reaparecimento de uma resposta terapêutica com T₃, após a falência de vários outros esquemas terapêuticos, são argumentos a favor da influência de T₃ na recuperação destes pacientes, em detrimento das outras medicações em curso⁵¹.

Comparando o poder de potenciação da resposta terapêutica entre T₃ e o lítio, um estudo, com pacientes resistentes a um tratamento de 5 semanas com um ADT, encontrou uma eficácia semelhante de ambos os fármacos, sendo ambos superiores ao placebo¹⁰. Outro estudo, que comparou a acção entre T₃ e o lítio, em pacientes resistentes a uma terapêutica prévia com dois fármacos antidepressivos, encontrou modestos níveis de remissão para ambos os fármacos (15,9% para o lítio e 24,7% para T₃),⁵³ (Figuras 17 e 18). As diferenças nos níveis de remissão entre T₃ e o lítio não foram estatisticamente significativas⁵³. No entanto, o

grupo tratado com T₃ apresentou uma menor incidência de efeitos secundários, sugerindo que T₃, pela sua maior tolerância, constitui uma alternativa vantajosa em relação ao lítio⁵³.

As diferenças nos níveis de remissão entre estes dois estudos podem ser devidas a 3 factores⁵³. Em primeiro lugar, a elevada taxa de remissão do primeiro estudo pode ser devida à aceleração de uma resposta terapêutica em curso que, devido ao pouco tempo decorrido desde o início do tratamento com o ADT, não foi visível clinicamente no momento da adição do lítio ou T₃⁵³. Em segundo lugar, existe a possibilidade da potenciação com outro fármaco ser mais eficaz com o uso de ADT's⁵³. Por último, os pacientes do segundo estudo possuíam provavelmente formas de depressão mais difíceis de tratar, uma vez que tinham já efectuado duas terapêuticas diferentes, ambas sem sucesso⁵³.

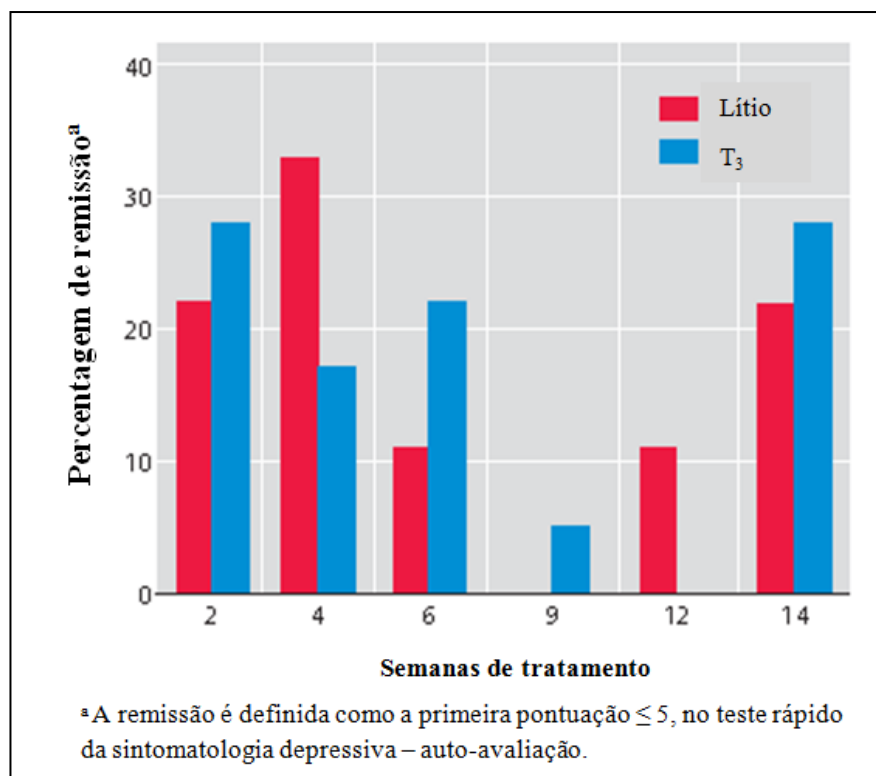


FIG. 17. Gráfico para pacientes em ambulatório, com Depressão Major, em terapêutica adjuvante com lítio ou T₃, no STAR*D nível 3, que apresentaram remissão^a (n=29). Percentagem dos indivíduos que apresentaram remissão às 2, 4, 6, 9, 12 e 14 semanas. Adaptado de Nierenberg *et al* (2006)⁵³

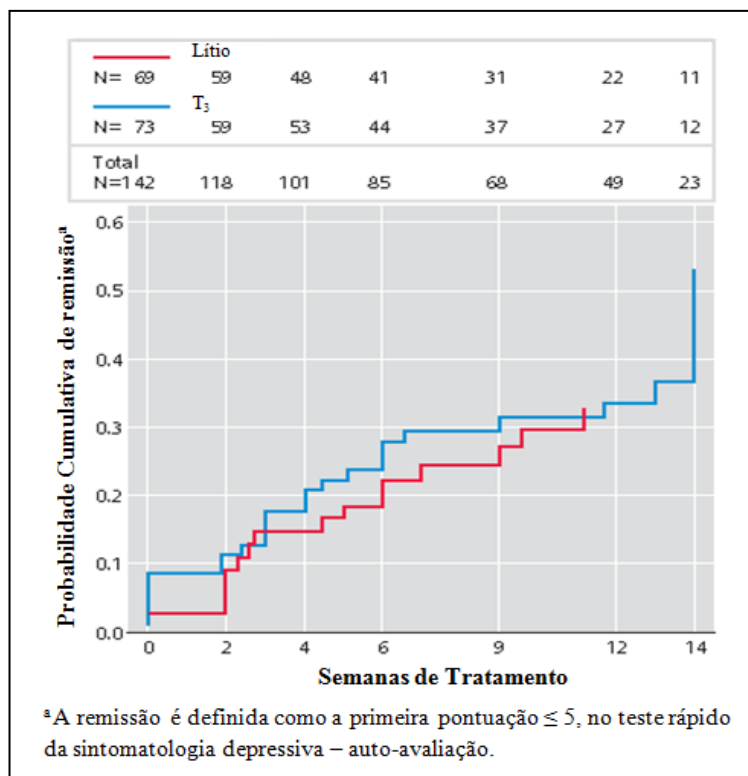


FIG. 18. Probabilidade cumulativa de remissão^a para os pacientes, em ambulatório, com Depressão Major e tratamento adjuvante com lítio ou T₃, por tempo decorrido de tratamento. STAR*D nível 3. Adaptado de Nierenberg *et al* (2006)⁵³

Num estudo de 2007 controlado e randomizado, foi iniciado, em pacientes deprimidos não resistentes ao tratamento, um regime terapêutico com sertralina e T₃ (máximo 50mcg/dia) durante 8 semanas,⁵⁶ observando-se níveis de remissão e resposta 20% superiores no grupo tratado com sertralina e T₃ relativamente ao grupo que recebeu sertralina e placebo⁵⁶. (Tabela 5 e Figura 19).

TABELA 5. Índices de remissão e resposta por grupo de tratamento. Adaptado de Cooper-Kazaz *et al* (2007)⁵⁶

	HRDS		VAS	
	Resposta	Remissão	Resposta	Remissão
SERT-T ₃ No. (%) (n=53)	37 (70)	31 (58)	27 (51)	16 (30)
SERT-PLB No. (%) (n=50)	25 (50)	19 (38)	17 (34)	6 (12)
X ²	5.64	5.14	3.63	4.98
Valor p	0.02	0.02	0.06	0.03
OR (95% IC)	2.93 (1.23-7.35)	2.62 (1.16-6.49)	2.28 (0.99-5.44)	3.58 (1.23-11.86)

HRDS – Escala de Hamilton para a depressão; IC – Intervalo de confiança; OR – Odds ratio; SERT-PLB – sertralina e placebo; SERT-T₃ – sertralina e liiodotironina sódica; VAS – escala análoga visual.

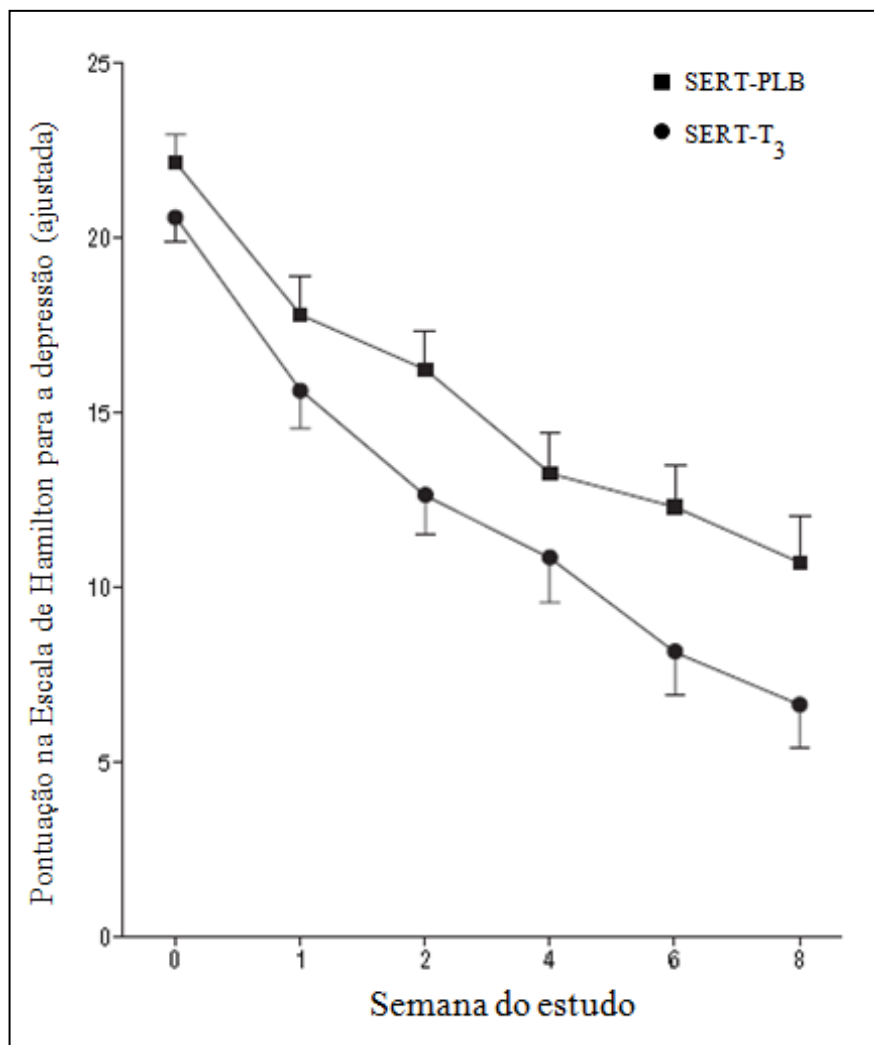


FIG. 19. Pontuações médias (ajustadas), da Escala de Hamilton para a depressão, de pacientes deprimidos tratados com sertralina e lioironina sódica (SERT-T₃) ou sertralina e placebo (SERT-PLB) durante 8 semanas. Adaptado de Cooper-Kazaz *et al* (2007)⁵⁶

Níveis basais de T₃ inferiores, bem como significativas reduções nos valores de TSH (durante o curso do tratamento), foram associados a uma melhor resposta terapêutica com sertralina e T₃,⁵⁶ (Figura 20). Os efeitos secundários observados entre os dois grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas⁵⁶. Este estudo propôs a hipótese de o uso de T₃, como terapia adjuvante, ser capaz de aumentar a efectividade dos ISRS (neste caso sertralina), não usando a terapia combinada como rotina mas identificando os pacientes que podem beneficiar de terapia adjuvante com T₃⁵⁶.

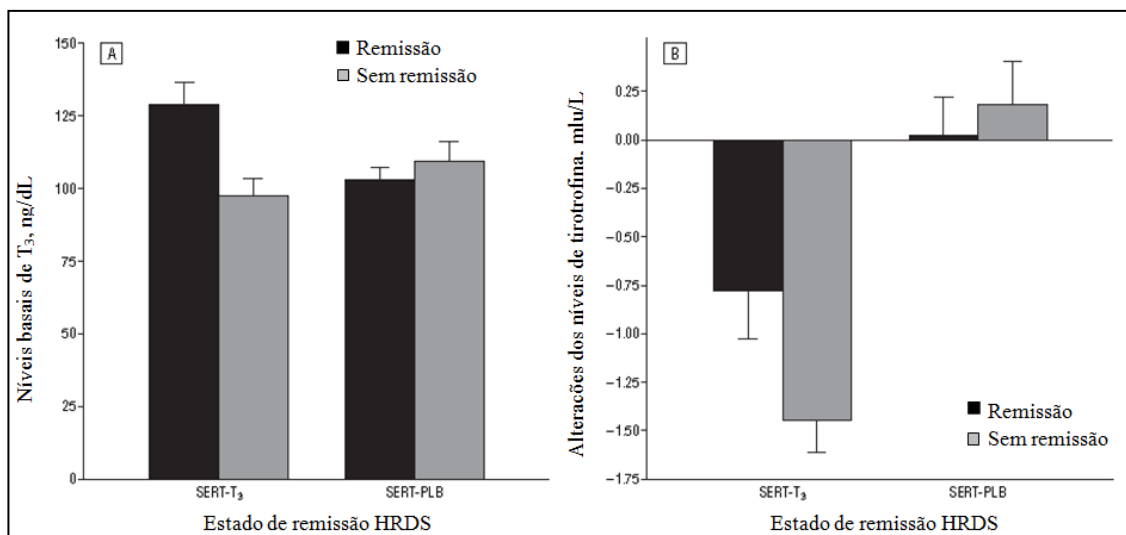


FIG. 20. Níveis de HT e a resposta ao tratamento. (A) Níveis basais de triiodotironina (T₃) no pacientes que responderam, e nos que não responderam, ao tratamento com sertralina e liotironina sódica (SERT-T₃) ou sertralina e placebo (SERT-PLB). Para converter T₃ para nanómetros por litro multiplicar por 0.0154. (B) Alterações nos níveis de tirofina durante o curso do tratamento com SERT-T₃ ou SERT-PLB (pré-tratamento – pós-tratamento). HRDS – Escala de Hamilton para a depressão. Adaptado de Cooper-Kazaz *et al* (2007)⁵⁶

TRATAMENTO ADJUVANTE COM TRIIODOTIRONINA – MECANISMO DE ACCÇÃO

Um dos mecanismos propostos para a acção de T₃, consiste no facto de esta hormona poder actuar como uma terapia de reposição, pelo que apenas seria eficaz em pacientes com hipotiroidismo⁵². Apesar de pacientes com hipotiroismo clínico/subclínico apresentarem frequentemente sintomas depressivos, que regredem com a reposição hormonal,⁵² e de existir uma prevalência de 52% de hipotiroidismo subclínico em pacientes com depressão resistente,⁴⁹ este mecanismo não pode ser directamente aplicado a pacientes com depressão major⁵². Tal, deve-se a vários factores, tais como, a maioria dos pacientes deprimidos serem eutiróides,⁵² todos os pacientes incluídos nos estudos de terapêutica adjuvante com T₃ estarem também eutiróides e ainda o facto de não existirem dados consistentes entre os níveis basais de HT e a resistência ao tratamento antidepressivo^{49,52}.

Indivíduos que respondem à potenciação com T₃ apresentam frequentemente níveis basais de T₄ elevados e níveis de TSH diminuídos, observando-se diminuição marcada dos

níveis séricos de T₄ com a resposta ao tratamento⁵². A depressão seria assim um estado de relativo excesso de T₄ e, sendo os níveis séricos de T₄ os principais determinantes dos níveis cerebrais de HT, a administração de T₃, ao diminuir os níveis séricos de T₄, teria provavelmente um efeito similar ao dos antidepressivos nos níveis cerebrais de HT, conduzindo aos seus efeitos terapêuticos⁵². Tal facto sugere que T₃ actua corrigindo uma anomalia dos níveis cerebrais de HT, que são um suposto componente da patofisiologia da depressão⁵². No entanto, como sugerido por estudos de terapia adjuvante com elevadas doses de T₄, o efeito antidepressivo da terapia adjuvante com HT não está restrito a T₃⁴⁹.

Outro dos mecanismos propostos para a acção antidepressiva de T₃ é o facto de esta hormona poder ter uma acção farmacológica, em detrimento da correcção de uma suposta anomalia do eixo HHT e dos níveis de HT circulantes relacionados com a depressão, sendo provável que T₃ exerça o seu efeito através da sua acção nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico⁵².

O facto de, no SNC, T₃ estar maioritariamente acumulado no *locus coeruleus* e outras estruturas noradrenérgicas centrais sendo depois distribuído ao longo das vias noradrenérgicas, possuir um papel modulatório ou de neurotransmissão nestas vias, bem como aumentar a sensibilidade dos receptores β-adrenérgicos, sugere que os efeitos antidepressivos de T₃ podem ser devidos, em parte, ao aumento da actividade noradrenérgica no SNC^{42,49,42}. A por em causa esta acção potenciadora da transmissão noradrenérgica, estão os estudos experimentais com a formação do segundo mensageiro, AMP cíclico, produzido pela activação dos receptores β-adrenérgicos,⁴² em que a administração, em ratos, de 15-50 mcg/dia de T₃ levou tanto à manutenção ou mesmo à diminuição da formação de AMP cíclico⁴².

Quanto à acção no sistema serotoninérgico, T₃ aumenta a actividade serotoninérgica através de 2 mecanismos independentes: 1) reduzindo a sensibilidade dos autorreceptores 5-

HT_{1A} na rafe, e portanto desinibindo a libertação cortical e hipocampal de serotonina; 2) aumentando a sensibilidade cortical dos receptores 5-HT₂, um mecanismo, potencialmente independente, de aumentar a neurotransmissão de 5-HT³⁹. Um bloqueio súbito dos transportadores de serotonina, pelos ISRS, aumenta de imediato as concentrações de serotonina, no entanto, a administração de um ISRS activa também os autorreceptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos na rafe e como tal, pode inibir a secreção de serotonina nas áreas de projecção cortical³⁹. Tal efeito leva a que o aumento das concentrações frontais de serotonina ocorra geralmente após o tratamento prolongado com um ISRS, quando o aumento das concentrações pré-sinápticas de 5-HT, no tronco cerebral, leva a uma dessensibilização dos auto-receptores 5-HT_{1A}³⁹. Este mecanismo tem sido apontado como o responsável pelo tempo de latência dos efeitos antidepressivos dos ISRS³⁹. Quando é introduzido um fármaco que bloqueia estes auto-receptores (ex.: pindolol), o aumento das concentrações corticais de serotonina ocorre num menor período de tempo, sendo que, no uso de T₃ como terapia adjuvante na depressão, os benefícios de aceleração e potenciação da resposta terapêutica podem estar relacionados com um mecanismo semelhante à acção do pindolol³⁹. Esta dessensibilização, mediada por T₃, dos autorreceptores pré-sinápticos 5-HT_{1A}, pode explicar o facto de o uso de T₃ como potenciador da resposta terapêutica produzir efeito geralmente nas 2 primeiras semanas após o início da terapêutica³⁹.

O tratamento com T₃ ou T₃ e fluoxetina encontrou-se estar também relacionado com a diminuição da transcrição do mRNA relativo aos autorreceptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, reforçando que o local primário da acção de T₃ poderá ser a nível nuclear⁴².

Em relação ao segundo mecanismo, na maioria dos pacientes deprimidos é encontrada uma sensibilidade reduzida dos receptores 5-HT₂, com aumento dessa sensibilidade após a administração de clomipramina ou um ISRS,³⁹ como tal, o aumento da sensibilidade dos receptores 5-HT₂ com a administração de T₃, demonstrada em animais e humanos, pode

potenciar o efeito dos antidepressivos³⁹. Ainda assim, esta hipótese enfrenta algumas limitações, tais como, as incertezas quando aos subtipos de receptores envolvidos devido aos métodos, indirectos (*in vivo*), de avaliação da sensibilidade destes receptores, bem como o facto de em estudos imagiológicos, que medem a densidade dos receptores 5-HT₂, se encontrar uma diminuição da sua densidade frontocortical após o tratamento com T₃³⁹. Esta diminuição da densidade pode, como já foi referido, representar uma tentativa de evitar a sobrestimulação destes receptores, uma vez que T₃ aumenta a sensibilidade dos mesmos³⁹.

Para além destes mecanismos, T₃ tem sido também associado ao aumento da expressão do factor neutrófico cerebral e de neurotofina-3, bem como à promoção da neurogénese em cérebros de ratos⁴². Sendo uma das mais recentes teorias para origem da depressão, a morte e atrofia de neurónios vulneráveis ao stress, é provável que a reversão deste processo mediada por T₃ possa contribuir para os seus efeitos antidepressivos⁴².

Outro mecanismo pelo qual T₃ pode exercer o seu efeito antidepressivo, prende-se o suposto papel das HT no aumento da energia e metabolismo celulares no SNC⁴⁹. No hipotiroidismo, o aumento dos níveis intracelulares de ATP e PCr, mediado pelas HT, em conjunto com a diminuição dos níveis de ATP e PCr, observada em indivíduos com depressão major, é fortemente sugestiva de que as HT, ao aumentarem o metabolismo bioenergético cerebral podem ter uma acção antidepressiva⁴⁹. Num estudo realizado por Iosifescu *et al* (2007),⁵⁷ com 19 pacientes deprimidos resistentes ao tratamento com um ISRS, foram observadas, através de ³¹P-RMN, após o tratamento adjuvante com T₃ durante 4 semanas, as alterações bioenergéticas cerebrais, sendo visíveis significativos aumentos nos níveis de cerebrais de ATP⁵⁷. No entanto, este estudo observou um decréscimo nos níveis de PCr, ao invés de um aumento como reportado por outro estudo prévio, o que os autores justificaram como sendo devido à maior produção de ATP com um consequente consumo de PCr,⁵⁷

(Figura 21). O aumento dos níveis de PCr no estudo citado por Iosifescu *et al* (2003),⁴⁹ pode não ser fiável uma vez que a amostra incluía apenas 2 indivíduos.

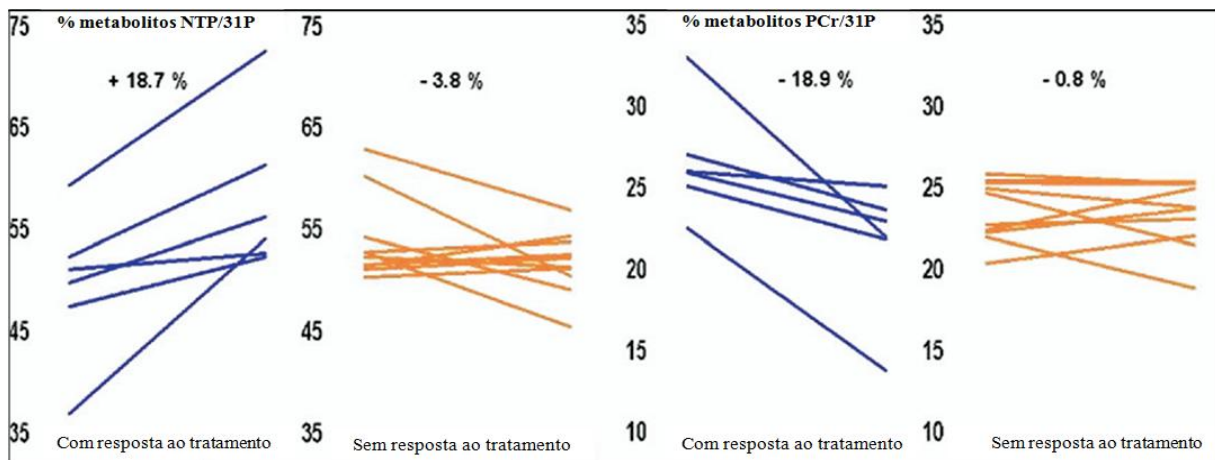


FIG. 21. Alterações nos níveis de trifosfato nucleótido (NTP) (esquerda) e níveis de fosfocreatina (PCr) (direita) durante o tratamento de depressão major, em dois grupos de indivíduos (com resposta ao tratamento e sem resposta ao tratamento). Adaptado de Iosifescu *et al* (2007)⁵⁷

TIROXINA

O uso de T₄ no tratamento de pacientes com perturbações do humor tem sido menos investigado que o uso de T₃, condicionando a existência de estudos controlados sobre este tema e sendo a maior parte, dos estudos disponíveis, incidente sobre pacientes com doença bipolar.

Numa série de estudos abertos, a adição de doses supra-fisiológicas de L-T₄ demonstrou ser eficaz na manutenção do tratamento de pacientes, com doença bipolar ciclotímica ou doença bipolar resistente, que não responderam a medidas convencionais^{7,10}.

O uso profilático de T₄ em pacientes bipolares demonstrou, em vários estudos, diminuir a frequência e amplitude dos ciclos, ocorrendo mesmo a remissão completa em alguns indivíduos⁵⁸. Num estudo realizado por Bauer *et al* (2002), que incluiu pacientes com doença bipolar e com depressão unipolar resistente à profilaxia, o uso profilático de altas doses de T₄, durante um tempo médio de 51.4 meses, levou a uma prevenção dos episódios

afectivos em aproximadamente 60% dos pacientes, comparando com o mesmo período de tempo previamente ao tratamento⁵⁸. Um número substancial destes pacientes entrou inclusivamente em remissão completa⁵⁸. O uso de doses suprafisiológicas de T₄ provou ser também eficaz na recuperação de pacientes, bipolares e unipolares, com depressão resistente ao tratamento^{7,10}.

Num estudo aberto, realizado por Bauer *et al* (1998)⁵⁹, foram administradas elevadas doses de T₄ (máximo de 500mcg/dia) a pacientes deprimidos resistentes ao tratamento. Estes pacientes tinham já experimentado várias terapêuticas incluindo vários tipos de antidepressivos, associados ou não com lítio e/ou neurolépticos⁵⁹. Após 8 semanas de tratamento foram observadas taxas de remissão e resposta ao tratamento de aproximadamente 50%⁵⁹. A manutenção da terapêutica com T₄, como profilaxia, nos pacientes que responderam ao tratamento, diminuiu, durante o período de observação (média de 27 meses), a ocorrência e a gravidade de novos episódios depressivos⁵⁹. A ocorrência de efeitos secundários, nestes pacientes, foi extremamente baixa quando comparada com a ocorrida em pacientes não deprimidos sujeitos a elevados níveis de T₄ (ex.:doença de Graves)⁵⁹.

TABELA 6. Uso de levotiroxina (L-T₄) nas perturbações do humor: revisão de estudos de potenciação e profilaxia. Adaptado de Bauer *et al* (2003)⁵⁸

Autor	Indivíduos	n (F/M)	Tipo estudo	Estado funcional da tireóide (pré-L-T ₄)	Dose diária de L-T ₄ (µg/dia)	Medicação concomitante	Duração do tratamento com L-T ₄	Resultados
<i>Estudos de Potenciação</i>								
Joffe & Singer	UP	38 (24/14)	RA, DC, T ₃ vs. L-T ₄	Eutiróides T ₃ : 37.5	L-T ₄ : 150	DMI, IMI	3 semanas	L-T ₄ : 4/21R T ₃ :9/17R
Bauer <i>et al</i>	Depressão resistente ao tratamento (unipolar/bipolar)	17 (16/1)	Aberto	Eutiróides	482 (300-600)	Vários AD e EH	8 semanas	8 R, 2 RP, 7 SR
Spoov & Lahdelma ^a	21UP,1BP	22 (16/6)	RA, DC, Li-X	TSH elevada em 2 indivíduos	200	Vários AD	4 semanas	L-T ₄ > Lítio
Rudas <i>et al</i> ^a	Depressão crónica UP/Distímia	9	Aberto	Eutiróides	150-300	Vários AD, lítio, CBZ	8 semanas	55% de resposta
<i>Estudos de Profilaxia</i>								
Stancer & Persad	RC-BD, refractária à profilaxia	10 (8/2)	Aberto	Eutiróides	240-500	Nenhum, excepto NLP em um caso	9 meses-9 anos	5 R (F), 3 RP, 2 SR
Bauer & Whybrow ^b	RC-BD, refractária à profilaxia	11 (10/1)	Aberto	7 hipotiróides	150-400	Vários EH, 8 com lítio	123 dias - 150 semanas	9 R, 2 RP, 2 SR
Afflelou <i>et al</i>	RC-BD	6 (4/2)	Série casos clínicos	Eutiróides	50-325	Medicação diversa para o SNC	5 semanas - 3 anos	2 R, 2 RP, 2 SR
Bauer <i>et al</i> ^c	UP, BD, SA, refractárias à profilaxia	20 (16/4)	Aberto	Eutiróides	377.5 (200-600)	Vários EH e AD	53 meses (intervalo de 27-104)	Redução significativa dos índices de morbilidade; 52% melhoria muito significativa, 19% melhoria significativa (DGI)

^a Duplamente cego, cruzado com tratamento adjuvante com lítio.

^b Substituição por placebo em 4 pacientes.

^c Resultados preliminares em Baumgartner *et al*.

AD, antidepressivos; BD, perturbação bipolar; CBZ, carbamazepina; CGI, Escala global de impressão clínica; DC, duplamente cego; DMI, desipramina; EH, estabilizadores do humor; F, sexo feminino; IMI, imipramina; Li-X, estudo cruzado com lítio; M, sexo masculino; NLP, neuroléptico; SR, sem resposta; RP; resposta parcial; R, resposta positiva; RA, randomizado; RC-BD, perturbação bipolar de ciclos rápidos; SA, perturbação esquizoaffectiva; SNC, sistema nervoso central; T₃, triiodotironina; UP, depressão maior unipolar.

Em relação à eficácia de T₄ relativamente ao lítio, num estudo com pacientes resistentes a 4 semanas de tratamento com um antidepressivo, onde se comparou o lítio com T₄ na potenciação da resposta terapêutica, observaram-se níveis significativamente superiores de redução das escalas depressivas nos pacientes medicados com T₄⁵⁸.

A grande maioria dos estudos existentes relativamente a T₄ defende que apenas altas doses de T₄ apresentam um efeito benéfico na melhoria dos sintomas depressivos⁵⁹. A suportar esta afirmação, encontram-se outros estudos nos quais doses diárias de 150mcg de T₄ foram ineficazes no tratamento de pacientes deprimidos resistentes ao tratamento⁵⁹. Mais evidências provém do estudo realizado por Bauer *et al* (1998),⁵⁹ onde reduções na dose diária de T₄, da ordem dos 100mcg, levou ao reaparecimento de sintomas depressivos, bem como do facto de alguns destes pacientes estarem, previamente ao tratamento, sob doses fisiológicas de T₄ sem visível melhoria clínica⁵⁹.

Na revisão de Bauer *et al* (2002)⁵⁸ os autores recomendam, devido aos potenciais riscos e à existência limitada de estudos controlados, que o uso de doses suprafisiológicas de T₄ sejam aplicado apenas em pacientes bipolares ciclotímicos, pacientes bipolares ou com desordens afectivas unipolares resistentes à profilaxia e no tratamento da depressão major refractária. A dose final recomendada é de 250-400mcg/dia, dependendo da tolerabilidade e resposta do indivíduo⁵⁸. O período de tratamento deve ser no mínimo 8 semanas e se o paciente responder deve continuar até ao fim da terapêutica com o antidepressivo⁵⁸. Uma revisão mais recente deste autor⁷ volta a referir que doses da ordem de 250-600mcg/dia de L-T₄ são necessárias para alcançar efeito terapêutico. Estes valores são muito superiores aos usados nas doenças primárias da tiróide⁷. A resposta terapêutica é observada para níveis séricos elevados da fracção livre de T₄ (fT₄) até sensivelmente 150% do valor de referência¹⁷.

As evidências existentes na literatura sugerem que a acção antidepressiva e/ou profilática de T₄, apenas exerce o seu efeito quando administrada em conjunto com um antidepressivo convencional⁵⁹.

Um dado inesperado, obtido nos estudos que usam doses suprafisiológicas de T₄, é o facto de os pacientes toleraram surpreendentemente bem a hipertiroxinémia em contraste com pacientes saudáveis ou com distúrbios primários da tiróide quando submetidos a altas doses de T₄^{23,58}. Mesmo após um período de tratamento de vários anos os efeitos adversos major são praticamente inexistentes, com a maioria dos efeitos secundários resumidos a aumento da sudorese e do ritmo cardíaco e a tremores^{7,58}. Estudos cardiovasculares e de densitometria óssea não encontraram alterações em pacientes submetidos a terapias crónicas com doses suprafisiológicas de T₄^{7,58}. Uma possível explicação para este facto consiste na possibilidade de estes pacientes apresentarem uma certa resistência às HT, a qual seria possível superar com o uso de elevadas desta hormona²³.

TRATAMENTO ADJUVANTE COM TIROXINA – MECANISMO DE ACÇÃO

Os mecanismos bioquímicos por detrás da acção antidepressiva e profilática de T₄ são ainda pouco claros⁵⁹. Tem sido sugerido que os benefícios profiláticos, observados em pacientes com doença bipolar ciclotímica sob elevadas doses de T₄, podem ser devidos à correcção de um hipotiroidismo subclínico, frequentemente observado nestes pacientes⁵⁹. No entanto, o facto de muitos dos pacientes que beneficiam da terapia profilática com T₄ serem eutiróides, sugere que outros mecanismos estarão envolvidos na acção antidepressiva e profilática de T₄⁵⁹.

Os níveis séricos de T₄ são de vital importância para a acção das HT no SNC uma vez que, no SNC, a sua forma biologicamente activa (T₃) é primariamente obtida através da deiodinação intracelular de T₄, e não do aporte sérico de T₃⁵⁹.

A diminuição dos níveis de T₄, observada na recuperação da depressão, acredita-se estar associada a um aumento da degradação de T₄ em T₃ pela D2⁵⁹. Associadamente, a concentração de T₃, no SNC, aumenta após o tratamento com um antidepressivo ou com a privação do sono⁵⁹. Tal, deve-se ao facto de vários antidepressivos e tratamentos profiláticos estimularem a degradação de T₄ em T₃, sugerindo que estes fármacos necessitam de T₄ para exercer as suas acções⁵⁹. Como tal, quanto mais T₄ estiver disponível no SNC, mais eficaz será a terapêutica antidepressiva, o que explica o facto de que apenas altas doses de T₄ serem eficazes na terapia adjuvante com um antidepressivo convencional⁵⁹. Além disso, como referido anteriormente, níveis basais de T₄ elevados estão associados a uma mais favorável resposta terapêutica⁵⁹.

TRIIODOTIRONINA versus TIROXINA

Nos estudos envolvendo as HT como adjuvantes da terapêutica antidepressiva, T₃ aparenta ser superior a T₄, sendo usado com maior frequência⁴⁵. Um estudo que comparou o efeito de doses fisiológicas de T₄ (150mcg/dia) e T₃ (37,5mcg/dia), durante 3 semanas em regime de terapia adjuvante, em pacientes resistentes ao tratamento com ADT, observou que T₃ (taxa de resposta de 53%) foi mais eficaz que T₄ (taxa de resposta de 19%) na recuperação clínica da depressão^{10,58}. Este estudo, embora randomizado e duplamente cego, não incluiu um grupo placebo, pelo que não foi possível apurar a eficácia de T₄ relativamente a este^{10,58}. Noutro estudo, com 9 pacientes hipotiróides tratados com L-T₄, deprimidos e resistentes ao tratamento com ADT, a adição de T₃, durante 3 semanas, mostrou-se eficaz na recuperação de 7 indivíduos,^{10,45} o que sugere um provável decréscimo da deiodinação cerebral de T₄ em T₃¹⁰. Deve, no entanto, ser tido em conta que, uma vez que T₄ (semi-vida de 1 semana) atinge um ponto de equilíbrio nos tecidos mais lentamente que T₃, 6-8 semanas de tratamento com T₄

podem ser necessárias para fazer uma correcta comparação da sua eficácia com a mais rápida actuação de T_3 ^{45,58}.

Dados contraditórios em relação aos estudos anteriores têm também sido encontrados. Um estudo, com 42 pacientes com depressão bipolar ou unipolar resistente ao tratamento, encontrou taxas de resposta ao tratamento adjuvante de 53% para T_4 e de 33% para T_3 ¹⁷.

Diferenças nas doses de HT ou no estado funcional da tiróide podem ter contribuído para as diferenças entre estudos¹⁷. Além disso, o facto de este último estudo ter incluído pacientes com depressão bipolar, aliado ao facto de T_4 ser reconhecidamente eficaz na profilaxia e tratamento da perturbação bipolar, pode ter contribuído para o enviesamento dos resultados.

Uma explicação para a maior eficácia de T_3 , relativamente a T_4 , no tratamento adjuvante da depressão unipolar, pode dever-se à diminuição da actividade de D2, observada em pacientes deprimidos^{11,23, 60}. Tal facto iria levar à existência, tanto no soro como no LCR, de níveis elevados de T_4 com níveis de T_3 diminuídos e, além destes, uma elevação de rT_3 devido à conversão de T_4 em rT_3 ²³. Ao existir uma diminuição da deiodinação cerebral de T_4 em T_3 , T_3 irá certamente ser mais eficaz na correcção deste hipotiroidismo central^{11,23,60}.

Outra sugestão prende-se com o facto de o transporte de T_4 , através da BHE, estar comprometido devido à diminuição da expressão de transtiretina em pacientes deprimidos^{11,60}. Tal não se observou para T_3 , uma vez que este tem pouca afinidade com esta proteína de transporte, e como proposto anteriormente, a transtiretina não será essencial para o transporte de T_3 através da BHE^{11,60}.

TABELA 7. Estudos sobre terapia adjuvante com HT na depressão major resistente ao tratamento. Adaptado de Iosifescu & Renshaw (2003)⁴⁹

ESTUDO	PACIENTES (n)	TERAPÊUTICA INICIAL	TERAPIA ADJUVANTE	TIPO ESTUDO	RESULTADOS (RESPOSTA)
Earle (1970)	25*	Imipramina ou amitriptilina	T ₃	Aberto	56%
Ogura <i>et al</i> (1974)	44*	ADTs	T ₃	Aberto	66%
Banki (1975)	52* Controlos-44	ADTs	T ₃	Aberto	75% Controlos-23%
Banki (1977)	33* Controlos-16	ADTs	T ₃	Aberto	70% Controlos-25%
Steiner <i>et al</i> (1978)	8*	ADTs	T ₃ ou placebo	Randomizado e duplamente cego	T ₃ – 75% Placebo- 75%
Tutsui <i>et al</i> (1979)	11*	ADTs	T ₃	Aberto	91%
Goodwin <i>et al</i> (1982)	12*	Imipramina ou desipramina	T ₃ ou placebo	Controlado por placebo e duplamente cego	T ₃ – 33% Placebo- 0%
Schwarcz <i>et al</i> (1984)	8*	Desipramina	T ₃	Aberto	50%
Gitlin <i>et al</i> (1987)	16	Imipramina	T ₃ ou placebo	Controlado e duplamente cego	Sem diferenças entre T ₃ e placebo
Thase <i>et al</i> (1989)	20 Controlos-20	Imipramina	T ₃	Aberto	T ₃ – 25% Controlos-20%
Joffe & Singer (1990)	38	Desipramina ou imipramina	T ₃ ou T ₄	Randomizado e duplamente cego	T ₃ – 53% T ₄ – 19%
Joffe <i>et al</i> (1993)	33	Desipramina ou imipramina	T ₃ ou placebo	Randomizado e duplamente cego	T ₃ – 59% Placebo- 19%
Birkenhager <i>et al</i> (1997)	14	ADTs	T ₃	Aberto	0%
Sopov & Lahdelma (1998)	22* (DM-21)	ADT IMAO	T ₄ ou lítio	Randomizado, duplamente cego e	T ₄ – 64% Lítio- 18%
Bauer <i>et al</i> (1998)	17* resistentes ao tratamento (DM-5)	ISRS/ADT ± lítio	T ₄	Aberto	80%
Rudas <i>et al</i> (1999)	9* resistentes ao tratamento (DM-8)	ISRS/ADT/IMAO ± lítio	T ₄	Aberto	75%

ADT – antidepressivos tricíclicos; DM – depressão major; IMAO – inibidores da monoamina oxidase; ISRS – inibidores selectivos da recaptção de serotonina; T₃ – triiodotironina; T₄ – tiroxina.

* Incluiu pacientes com depressão major e distúrbio bipolar (fase depressiva).

OS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS E O EIXO HIPOTÁLAMO- HIPÓFISE-TIRÓIDE

Certos antidepressivos são conhecidos por exercer algum tipo de influência no eixo HHT,⁴⁵ sendo o lítio o fármaco mais estudado e com mais evidências na literatura sobre a sua acção no estado funcional da tiróide.

A prevalência de bócio induzido por lítio estima-se em 5 a 15%, embora existam na literatura referências a uma prevalência de 50%¹⁷. Os efeitos antitiroideos relacionados com o lítio estão associados à duração do tratamento e aparentam ser mais persistentes na presença de anticorpos antitiroideos¹⁷. O hipotiroidismo subclínico ocorre em cerca de 20% dos restantes indivíduos, sendo mais frequente em pacientes com anticorpos antitiroideos, possivelmente por causa de uma tiroidite auto-imune pré-existente que torna estes indivíduos mais sensíveis aos efeitos antitiroideos do lítio¹⁷. O lítio pode ter ainda um efeito imunoestimulante, induzindo ou exacerbando uma doença auto-imune pré-existente²³. A maior incidência em mulheres, de disfunção tiroideia induzida pelo lítio, pode reflectir os mais elevados níveis de autoimunidade que ocorrem no género feminino²³. O lítio pode também despoletar o aparecimento de anticorpos antitiroideos, desenvolvendo uma tiroidite crónica, que por fim conduzirá ao hipotiroidismo²³. Aproximadamente 20% dos pacientes em tratamento com lítio desenvolvem hipotiroidismo nos primeiros 2 anos²³.

Num estudo realizado por Bschor *et al* (2002),⁶¹ com 24 pacientes deprimidos e eutiróides, o uso de lítio, por um período máximo de 4 semanas em terapia adjuvante com antidepressivo convencional já em curso, resultou numa diminuição significativa dos níveis de T₄ e num aumento dos níveis de TSH, tanto nos indivíduos que responderam ao tratamento com lítio como nos resistentes, (Tabela 8). Não pode, no entanto, ser descartada a hipótese de esta alteração nos valores das HT ser devida à acção do antidepressivo de base, uma vez que estes podem ter uma acção semelhante nos níveis de HT, ou então a possibilidade de esta

diminuição ter sido devida ao processo inerente à recuperação do quadro depressivo. Ainda assim, no caso dos antidepressivos convencionais, a acção nas HT é significativamente mais acentuada nos indivíduos que respondem ao tratamento, o que não se verificou no estudo de Bschor *et al* (2002)⁶¹.

TABELA 8. Níveis basais, e após terapêutica adjuvante com lítio, de hormonas do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (HHT) em 24 pacientes com depressão major. Adaptado de Bschor *et al* (2002)⁶¹

Grupo de pacientes	Estado da tiróide; média (e Desvio Padrão)*					
	Basal			Após tratamento com lítio		
	TSH, mU/L	T ₃ , nmol/L	T ₄ , nmol/L	TSH, mU/L	T ₃ , nmol/L	T ₄ , nmol/L
Total, n=24	1.63(0.97)	1.83(0.35)	84.4(22.6)	2.95† (1.64)	1.65† (0.27)	70.3† (15.7)
Com resposta ao tratamento, n=10	1.62(0.60)	1.80(0.38)	83.1(20.2)	3.01† (1.31)	1.63‡ (0.28)	69.3§ (16.0)
Sem resposta ao tratamento, n=14	1.65(1.20)	1.85(0.34)	85.4(24.9)	2.91‡ (1.89)	1.66 (0.26)	71.0† (16.0)
Com resposta ao tratamento vs. Sem resposta ao tratamento	0.79	0.58	0.98	0.48	0.45	0.98

TSH – hormona estimuladora da tiróide; T₃ – triiodotironina total; T₄ – tiroxina total.

*Valores de referência: TSH=0.3-0.4 mU/L; T₃=1.23-3.08 nmol/L; T₄=58-154 nmol/L.

† $p < 0.005$.

‡ $p < 0.05$.

§ $p < 0.01$.

Outra acção antitiroideia do lítio consiste na diminuição da libertação e organificação do iodo,²³ influenciando a produção de HT através da diminuição do aporte de iodo para a glândula tiroideia,¹⁷ o que acontece apenas com elevadas concentrações de lítio no soro⁴⁵. Em níveis séricos terapêuticos, o lítio inibe também a libertação tiroideia de T₃ e T₄, através da diminuição da endocitose de T₃ e T₄ acopladas à tiroglobulina⁴⁵.

Em adição ao seu efeito directo na glândula tiroideia, o lítio pode também inibir D2 no cérebro e hipófise e como tal reduzir a conversão de T₄ em T₃, embora tal ocorra apenas com concentrações muito elevadas^{17,45}.

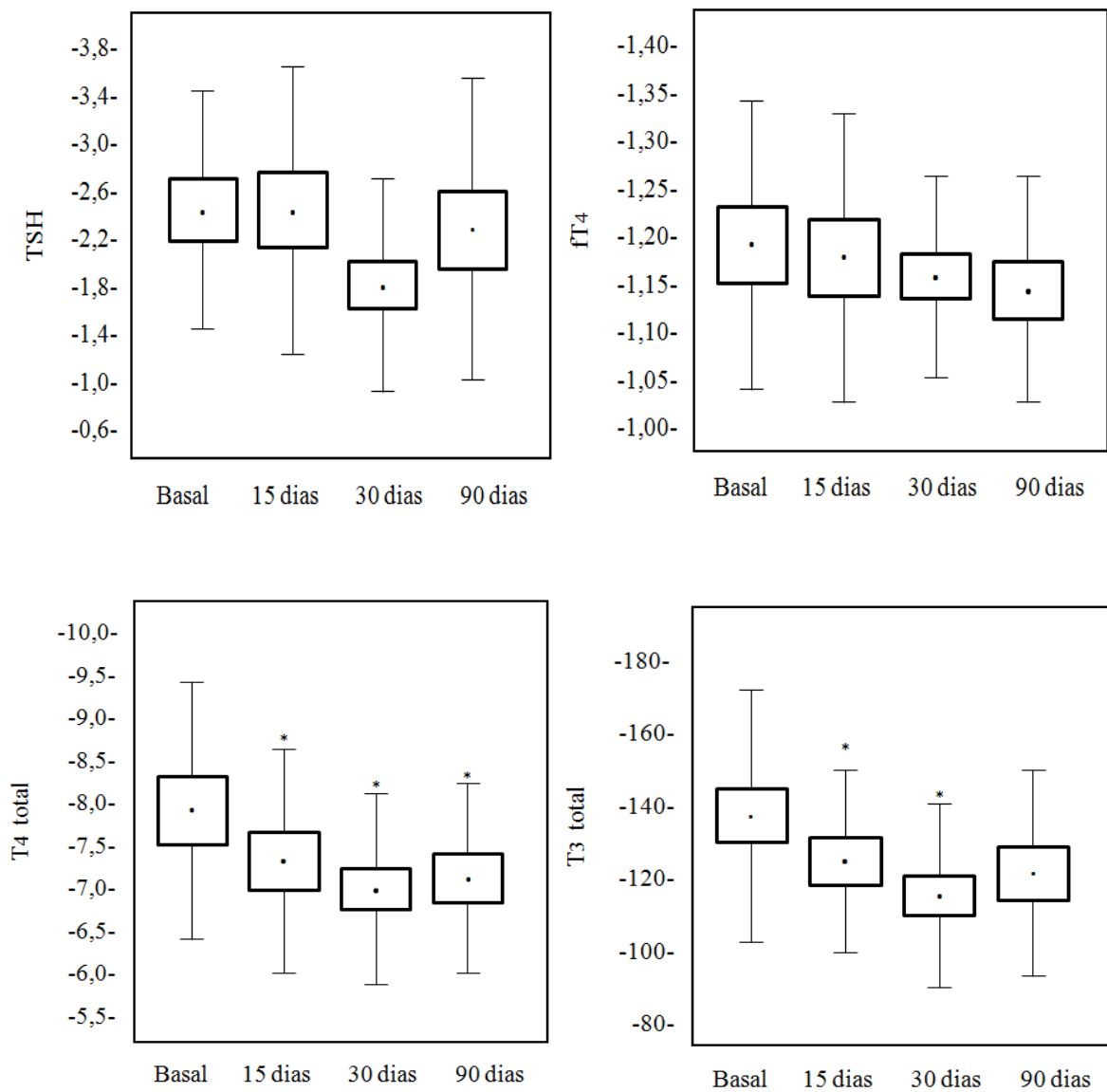
Existem, no entanto, estudos que contrariam esta última hipótese, postulando um efeito estimulante do lítio sobre D2 e inibidor sobre D3²³. Este efeito do lítio sobre D2 e D3, com aumento local de T₃ no SNC, poderá assim contrabalançar o seu efeito deletério na secreção hormonal da tiróide¹⁰.

Quanto aos antidepressivos convencionais (ADT`s e ISRS), alguns estudos defendem que as alterações dos níveis de HT durante o tratamento antidepressivo resultam da perturbação psiquiátrica subjacente ou de um epifenómeno desta (aumento do cortisol sérico e anorexia) em detrimento de um efeito directo destes fármacos na secreção hormonal, nas proteínas plasmáticas ou no metabolismo das HT¹⁰. Existem no entanto outros estudos que defendem o oposto.

O efeito mais constante destes fármacos (ex.: fluoxetina, desipramina e IMAO) é uma diminuição dos níveis de T₄ total e fT₄²³. Os pacientes nos quais se observa esta diminuição dos níveis de T₄ são os que apresentam melhor resposta terapêutica²³.

A maior parte dos estudos sobre a influência dos antidepressivos convencionais na função tiroideia abordam os ADT`s, mas os resultados obtidos têm sido incongruentes. A maioria destes estudos encontrou uma diminuição dos níveis de T₄ e fT₄, sem alterações nos níveis de TSH, no entanto, outros não encontraram qualquer alteração, pelo que os exactos efeitos da terapia com ADT`s, no eixo HHT, permanece por esclarecer⁶².

Quanto ao número limitado de estudos com os ISRS, estudos com sertralina encontraram associações de diminuição dos níveis de T₄ e aumento do TSH, ou aumento de T₃ sem alterações significativas nos níveis de T₄ e TSH⁶². Quanto aos estudos com fluoxetina, estes têm observado a diminuição dos níveis de T₄ e fT₄, ou diminuição de T₄ e T₃, embora existam também estudos que não encontraram qualquer alteração nas HT⁶². No estudo realizado por Carvalho *et al* (2009)⁶² foi também observada uma diminuição dos níveis de T₃ e T₄ em pacientes eutiróides que responderam ao tratamento com um ISRS. (Figura 22).



*p<0,05 ⊏ Média ± Desvio Padrão □ Média ± Erro Padrão • Média

FIG. 22. Níveis de HT durante o tratamento com fluoxetina em pacientes com depressão major e função tiroideia normal. Adaptado de Carvalho *et al* (2009)⁶²

Schüle *et al* (2005)⁶³, observaram ainda que um tratamento de 4 semanas com sertralina não produziu qualquer alteração no teste T₃/TRH, sugerindo que o tratamento com este ISRS não influencia o mecanismo de retrocontrole do eixo HHT, (Figura 23).

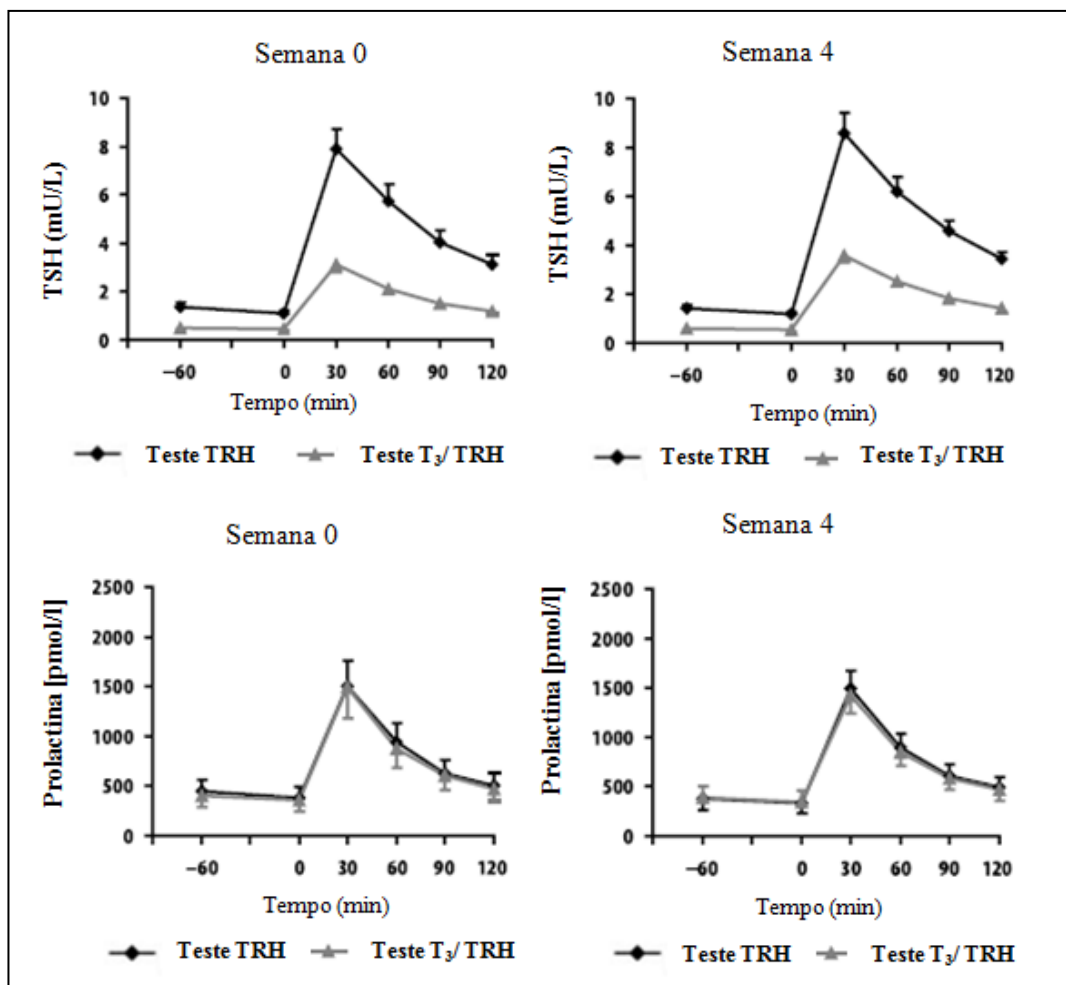


FIG. 23. Média \pm erro padrão das concentrações de TSH e prolactina, durante o teste simples de TRH e o teste combinado T₃/TRH, em 20 pacientes deprimidos, antes e após o tratamento com sertralina durante 4 semanas. Adaptado de Schüle *et al* (2005)⁶³

Num estudo realizado por Eker *et al* (2008)⁶⁴ foram observadas diferentes acções, entre a reboxetina (ISRS), e a sertralina nos níveis de HT. Enquanto o tratamento com reboxetina teve como efeito o aumento dos níveis de T₄ e a diminuição dos níveis de TSH, o tratamento com sertralina levou a uma diminuição dos níveis de T₄ e aumento dos níveis de TSH, sugerindo influências opostas nos níveis de HT que podem ser atribuídas aos diferentes mecanismos de acção deste fármacos⁶⁴. Outro grupo, ao qual foi administrada venlafaxina, não apresentou alterações significativas dos valores de HT⁶⁴. (Tabela 9).

TABELA 9. Valores médios dos testes tiroideus antes e após terapêutica antidepressiva em cada grupo de tratamento. Adaptado de Eker *et al* (2008)⁶⁴

Grupos	Valores médios dos testes da tiróide (e Desvio Padrão)					
	Antes do tratamento			Após o tratamento		
	TSH (μIU/ml)	T ₄ (μg/dl)	fT ₄ (ng/dl)	TSH (μIU/ml)	T ₄ (μg/dl)	fT ₄ (ng/dl)
Reboxetina	2 (1.97)	9.04 (2.12)	1.25 (0.25)	1.64 (1.51)**	9.73 (2.15)*	1.25 (0.3)
Venlafaxina	2.12 (1.64)	9.14 (2.13)	1.53 (1.51)	1.94 (1.59)	9.2 (1.9)	1.2 (0.21)
Sertralina	1.54 (0.77)	8.78 (1.91)	1.27 (0.19)	1.89 (1.06)**	7.66 (1.78)**	1.31 (0.19)

TSH: hormonas estimuladora da tiróide; T₄: tiroxina; fT₄: T₄ livre.

* $p < 0.01$; ** $p < 0.05$.

Uma explicação para a, mais frequente, diminuição dos níveis de T₄ é a possibilidade dos fármacos antidepressivos modularem a actividade das deiodinases D1 e D2, que convertem T₄ em T₃ a nível periférico e central, respectivamente^{23,62}. Como já referido, a fluoxetina, a desipramina, o lítio e a carbamazepina aumentam a actividade destas enzimas e com ela a metabolização de T₄ em T₃^{23,62}. Deste modo, indivíduos que respondem à terapêutica antidepressiva, apresentariam uma diminuição dos níveis de T₄ como consequência da sua maior conversão em T₃^{23,62}. T₃ iria então exercer o seu efeito como indutor dos receptores adrenérgicos e/ou aumentar a neurotransmissão serotoninérgica^{23,62}. Além deste efeito sobre D2, a acção inibidora do lítio, da carbamazepina e da fluoxetina sobre D3, encarregada de metabolizar T₃ em T₂, irá aumentar ainda mais os níveis de T₃, produzindo um efeito sinérgico com o anteriormente descrito²³.

Outro aspecto a ter em conta na interacção dos fármacos antidepressivos com o eixo HHT, é o facto de os ADT's poderem facilitar disrritmias cardíacas em pacientes com hipertiroidismo, uma vez que inibem a reabsorção de catecolaminas e aumentam as suas concentrações locais no músculo cardíaco, pelo que estes fármacos devem ser usados com precaução em pacientes com tirotoxicose ou a receber tratamento com HT⁴⁵.

Em relação à carbamazepina, esta pode também exercer um efeito nocivo na concentração de HT, ao induzir a actividade de enzimas hepáticas que aceleram a

metabolização destas hormonas, determinando uma descida nos níveis de T₄ e T₃^{10,17,23}. Esta diminuição das HT não é acompanhada por um aumento da TSH, especulando-se um efeito central da carbamazepina que impede a elevação de TSH^{10,23}. Pacientes em tratamento com carbamazepina que apresentem este efeito beneficiam com a administração de HT²³.

TABELA 10. Efeitos dos fármacos sobre as HT. Adaptado de Quiroz et al (2004)²³

FÁRMACO	T ₃	T ₄	TSH	AC
Lítio	↓	↓	↑	+ / ↑
Carbamazepina/Oxocarbamazepina	↓	↓	=	= / +
Ácido Válpico/Lamotrigina	↓ / =	↓ / =	=	=
Gabapentina/Topiramato	↓ / =	↓ / =	=	=
ADT	↑ / =	↓	=	=
ISRS	↑ / =	↓	=	=
IMAOs	=	=	=	=
Antipsicóticos atípicos	=	= / ↓	=	=
Antipsicóticos típicos	=	=	=	=
Benzodiazepinas	=	=	=	=

↑ - Aumenta; ↓ - Diminui; = - Sem efeito; + - Anticorpos positivos; AC - Anticorpos;

CONCLUSÃO

A extensa investigação realizada em torno do tema “Depressão e Tiróide”, revelou a existência de uma complexa relação entre o eixo HHT, a patofisiologia da depressão e a actividade antidepressiva,⁶⁴ muito embora os exactos mecanismos subjacentes às alterações do eixo HHT, bem como da associação deste com o tratamento antidepressivo, permaneçam por esclarecer⁶⁴.

Uma grande parte dos estudos sobre este tema foram realizados há mais de 20 anos, mas apesar das limitações funcionais certamente existentes, muitos deles foram correctamente realizados, com recurso ao uso da randomização, da dupla ocultação e ao uso correcto de grupos de controlo/placebo^{4,10}. Uma fraqueza destes estudos prende-se com o facto de possuírem amostras populacionais reduzidas, o que é especialmente relevante tendo em conta que o síndrome depressivo inclui um vasto grupo heterogéneo de patologias afectando um vasto número de indivíduos^{4,10}. Além disso, os critérios para o diagnóstico da depressão têm vindo a sofrer alterações ao longo dos anos^{4,10}. A comparação dos valores laboratoriais da tiróide, obtidos em estudos de diferentes décadas, pode ser também errónea uma vez que ao longo dos anos foram sendo utilizados testes com diferentes sensibilidades e especificidades, e os valores de referência foram sofrendo alterações⁷.

Apesar de todas estas limitações, os estudos realizados obtiveram resultados importantes, nomeadamente a elevada frequência de distúrbios subtis do eixo HHT coexistentes com a depressão, a complexa relação entre as HT e o SNC e a evidência da acção antidepressiva das HT, em especial quando usadas em terapia adjuvante com antidepressivos convencionais.

Apesar das consistentes observações, descritas na literatura endócrina e psiquiátrica, sobre a relação entre a tiróide e a depressão, o interesse no eixo HHT como um factor major

na biologia da depressão tem diminuído, e este tem obtido pouca atenção nos modelos correntes da etiologia depressiva⁶.

Com grande probabilidade, a tiróide não é seguramente a causa primária da depressão, nem o estudo da tiróide irá produzir fortes resultados, como observado para o eixo HHA⁶.

Ainda assim, as evidências sugerem que o eixo HHT não pode ser ignorado. A grande heterogeneidade encontrada nas alterações do eixo HHT, em pacientes deprimidos, é provavelmente devida à grande variabilidade biológica entre os indivíduos. A existência de uma interacção entre as HT e o SNC é praticamente inquestionável, no entanto, o facto de apenas alguns indivíduos apresentarem alterações do eixo HHT e apenas alguns beneficiarem do tratamento adjuvante com HT, demanda que a existência de uma influência das HT no curso da patologia depressiva não seja admitida de uma forma universal para todos os indivíduos com perturbações do humor. Existe, muito provavelmente, uma percentagem significativa de indivíduos, nos quais a patologia depressiva de que padecem não tem qualquer relação com o eixo HHT. Outros haverá, em que a existência de uma anomalia clínica ou subclínica do eixo HHT ou da interacção deste com o SNC poderá estar a influenciar o distúrbio psiquiátrico. É deste modo sensato ter presente esta possibilidade, especialmente nos casos resistentes ao tratamento. A existência de um considerável número de pacientes, sem qualquer anomalia identificável do eixo HHT, que beneficiam do tratamento adjuvante com HT deve levar a que este seja implementado mesmo na ausência de perturbações analíticas do eixo HHT, uma vez que mesmo não se identificando qualquer alteração, mecanismos ainda por esclarecer, principalmente na interacção entre as HT e o SNC, podem constituir importantes factores na cascata de eventos biológicos que levam ao desencadear da depressão e também à resposta antidepressiva⁶.

É necessária a realização de novos estudos bem como a reavaliação dos estudos iniciais, com recurso aos novos métodos disponíveis, com o objectivo de esclarecer as

controvérsias existentes, e talvez melhor delinear o fenómeno biológico subjacente a esta patologia psiquiátrica.

As massivas dimensões que a patologia depressiva ocupa na saúde pública, a nível mundial, justificam a perseguição deste objectivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fatemi, S. Hossein & Clayton, Paula J. (2008). *The Medical Basis of Psychiatry*. Third Edition, Humana Press. New York.
2. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
3. Beck, Aaron T. & Alford, Brad A. (2009). *Depression, Causes and Treatment*. Second Edition, University of Pennsylvania Press. Philadelphia.
4. Bahls, Saint-Clair & Carvalho, Gisah Amaral de (2004) *The relation between thyroid and depression: a review*. Rev Bras Psiquiatr; 26(1):40-8.
5. Henley, William Nolan & Koehnle, Thomas Joseph (1997) *Thyroid Hormones and the Treatment of Depression: An Examination of Basic Hormonal Actions in the Mature Mammalian Brain*. Synapse; 27:36-44.
6. Joffe, Russel T. (2006) *Is the thyroid still important in major depression?*. J Psychiatry Neurosci; 31(6):367-368.
7. Bauer. M. *et al* (2008) *The Thyroid-Brain Interaction in Thyroid Disorders and Mood Disorders*. Journal of Neuroendocrinology; 20: 1101-1114.
8. Miyoshi, Koho *et al* (2010) *Neuropsychiatric Disorders*; First Edition, Springer. Tokio.
9. Wolkowitz, Owen M. & Rothschild, Anthony J. (2003) *Psychoneuroendocrinology, The Scientific Basis of Clinical Practice*. First Edition, American Psychiatric Publishing. Inc.
10. Kirkegaard, Carsten & Faber, Jens. (1998) *The role of thyroid hormones in depression*. European Journal of Endocrinology; 138:1-9.
11. Jackson, Ivor M. D. (1998) *The Thyroid Axis and Depression*. THYROID; 8(10):951-956.
12. Cole, Daniel P. *et al* (2002) *Slower Treatment Response in Bipolar Depression Predicted by Lower Pretreatment Thyroid Function*. Am J Psychiatry; 159:116-121.

13. Guimarães, Joanna Miguez Nery *et al* (2009) *Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women*. *Journal of Affective Disorders*; 117:120-123.
14. Larisch, R. *et al* (2004) *Depression and Anxiety in Different Thyroid Function States*. *Horm Metab Res*; 36:650-653.
15. Engum, Anne *et al* (2002) *An association between depression, anxiety and thyroid function - a clinical fact or an artefact?*. *Acta Psychiatr Scand*; 106:27-34.
16. Jackson, Ivor M.D. (1996) *Does Thyroid Hormone Have a Role as Adjunctive Therapy in Depression?*. *THYROID*; 6(1);63-67.
17. Hendrick, Victoria *et al* (1998) *PSYCONEUROENDOCRINOLOGY OF MOOD DISORDERS The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis*. *Psychiatric Clinics of North America*; 21(2):277-292.
18. Abulseoud, Osama *et al* (2007) *Free T₄ index and clinical outcome in patients with depression*. *Journal of Affective Disorders*; 100:271-277.
19. Stipcevic, Tamara *et al*. (2008) *Thyroid Activity in Patients with Major Depression*. *Coll. Antropol.*;32(3):973-976.
20. Premachandra, B. N. *et al* (2006) *Low T₃ syndrome in psychiatric depression*. *J. Endocrinol. Invest.*; 29:568-572.
21. Sjöberg, Stefan *et al* (2011) *L-thyroxine treatment in primary hypothyroidism does not increase the content of free triiodothyronine in cerebrospinal fluid: A pilot study*. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*; 71(1):63-67
22. Joffe, R.T. & Marriott, Michael (2000) *Thyroid Hormone Levels and Recurrence of Major Depression*. *Am J Psychiatry*; 157:1689-1691.
23. Quiroz, Danilo *et al*. *Transtornos del ánimo, psicofármacos y tiroides* (2004) *Rev Méd Chile*; 132:1413-1424.

24. Brouwer, Jantien P. *et al* (2005) *Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients*. *European Journal of Endocrinology*; 152:185-191.
25. Williams, M. D. *et al* (2009) *Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis*. *Clinical Endocrinology*; 70:484-492.
26. Kritz-Silverstein, Donna *et al* (2009) *The Association of Thyroid Stimulating Hormone Levels with Cognitive Function and Depresses Mood*. *J Nutr Health Aging*; 13(4):317-321.
27. Philibert, Robert A. *et al* (2006) *Association of elevated free T₄ levels with depressive symptoms in patients with psychotic disorders*. *Schizophrenia Research*; 87:334-335.
28. Brower, Jantien P. *et al* (2006) *Thyrotropin, but not a polymorphism in type II deiodinase, predicts response to paroxetine in major depression*. *European Journal of Endocrinology*; 154:819-825.
29. David, Michela M. *et al* (2000) *Thyroid Function and Response to 48-Hour Sleep Deprivation in Treatment-Resistant Depressed Patients*. *Biol Psychiatry*; 48:323-326.
30. Schüle, Cornelius *et al* (2005) *The combined T₃/TRH test in depressed patients and healthy controls*. *Psychoneuroendocrinology*; 30:341-356.
31. Hofmann, Peter J. *et al* (2001) *The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls*. *Journal of Affective Disorders*; 66:75-77.
32. Zach, Jonathan & Ackerman, Siguro H. (1988) *Thyroid Function, Metabolic Regulation, and Depression*. *Psychosomatic Medicine*; 50:454-468.
33. Musselman, Dominique L. & Nemeroff, Charles B. (1996) *Depression and Endocrine Disorders: Focus on the Thyroid and Adrenal System*. *British Journal of Psychiatry*; 168(suppl.30):123-128.

34. Fountoulakis, Konstantinos N. *et al* (2004) *Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study*. BMC Psychiatry; 4:6.
35. Holtmann, Martin *et al* (2010) *Severe behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH*. Journal of Affective Disorders; 121:184-188.
36. Carta, Mauro Giovanni *et al* (2002) *Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease. A possible role of thyroid autoimmunity*. Journal of Psychosomatic Research; 53:789-793.
37. Carta, Marta Giovanni *et al* (2004) *The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future*. BMC Psychiatry; 4:25.
38. Engum, Anne *et al* (2006) *Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? an epidemiological study of a large population*. Journal of Psychosomatic Research; 59:263-268.
39. Bauer M. *et al* (2002) *Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain*. Molecular Psychiatry; 7:140-156.
40. Deure, Wendy M. van der *et al* (2008) *Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients*. Clinical Endocrinology; 69:804-811.
41. Deure, Wendy M. van der *et al* (2008) *Thyroid Hormone Transport and Metabolism by Organic Anion Transporter 1C1 and Consequences of Genetic Variation*. Endocrinology; 149(10):5307-5314.
42. Lifschytz, Tsurii *et al* (2006) *Basic Mechanisms of Augmentation of Antidepressant Effects with Thyroid Hormone*. Current Drug Targets; 7:203-210.
43. Duval, Fabrice *et al* (1999) *Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode*. Psychoneuroendocrinology; 24:695-712.

44. Sintzel, F. *et al* (2004) *Potentialisation par les hormones thyroïdiennes des traitements tricycliques et sérotoninergiques dans les dépressions résistants*. L'Encephale; XXX:267-75.
45. Jackson, Ivor M.D. & Asamoah, Ernest O. (1999) *Thyroid Function in Clinical Depression: Insights and Uncertainties*. Thyroid Today; XXII(2).
46. Schreckenberger, M. F. *et al* (2006) *Positron Emission Tomography Reveals Correlations between Brain Metabolism and Mood Changes in Hyperthyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 91(12):4786-4791.
47. Sarkar, P. K., Ray, A. K. (1994) *Synaptosomal T3 content in cerebral cortex of adult rat in different thyroidal states*. Neuropsychopharmacology; 11(3):151-5.
48. Milak, Matthew *et al* (2005) *Neuroanatomic Correlates of Psychopathologic Components of Major Depressive Disorder*. Arch Gen Psychiatry; 62:397-408.
49. Iosifescu, Dan V. & Renshaw, Perry F. (2003) *31P-Magnetic Resonance Spectroscopy and Thyroid Hormones in Major Depressive Disorder: Toward a Bioenergetic Mechanism in Depression*. Psychiatry; 11:51-63.
50. Bauer, M. *et al* (2009) *Brain Glucose Metabolism in Hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study before and after Thyroid Hormone Replacement Therapy*. J Clin Endocrinol Metab; 94(8):2922-2929.
51. Cooper-Kazaz; Rena *et al* (2007) *Combined Treatment With Sertraline and Liothyronine in Major Depression*. Arch Gen Psychiatry; 64:679-688.
52. Kelly, Tamas F. *et al* (2009) *Long term augmentation with T₃ in refractory major depression*. Journal of Affective Disorders; 115:230-233.
53. Joffe, Russel T. *et al* (1995) *Thyroid Hormone Treatment of Depression*. THYROID; 5(3):235-239.

54. Nierenberg, Andrew A. *et al* (2006) *A Comparison of Lithium and T₃ Augmentation Following Two Failed Medication Treatments for Depression: A STAR*D Report*. *Am J Psychiatry*; 163:1519-1530.
55. Iosifescu, Dan V. *et al* (2005) *An Open Study of Triiodothyronine Augmentation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder*. *J Clin Psychiatry* 66:1038-1042.
56. Abraham, Gebrehiwot, *et al* (2006) *T₃ augmentation of SSRI resistant depression*. *Journal of Affective Disorders*; 91:211-215.
57. Iosifescu, Dan V. *et al* (2008) *Brain Bioenergetics and Response to Triiodothyronine Augmentation in Major Depressive Disorder*. *BIOL PSYCHIATRY*; 63:1127-1134.
58. Bauer, M. *et al* (2003) *Clinical Applications of Levothyroxine in Refractory Mood Disorders*. *Clinical Approaches in Bipolar Disorders*; 2:49-56.
59. Bauer, Michael *et al* (1998) *Treatment of Refractory Depression with High-Dose Thyroxine*. *Neuropsychopharmacology*; 18(6):444-455.
60. Rack, Sarah Kotchen & Makela, Eugene H. (2000) *Hypothyroidism and Depression: A Therapeutic Challenge*. *The Annals of Pharmacotherapy*; 34:1142-1145.
61. Bschor, Tom *et al* (2003) *Hypothalamic-pituitary-thyroid system activity during lithium augmentation therapy in patients with unipolar major depression*. *J Psychiatry Neurosci*; 28(3):210-6.
62. Carvalho, Gisah Amaral de *et al* (2009) *Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Thyroid Function in Depressed Patients with Primary Hypothyroidism or Normal Thyroid Function*. *Thyroid*; 19(7): 691-7).
63. Schüle, Cornelius *et al*. (2005) *The influence of 4-week treatment with sertraline on the combined T₃/TRH test in depressed patientes*. *Eur Arch psychiatry Clin Neurosci*; 255:334-340.

64. Eker, Salih Saygin *et al* (2008) *Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*; 32:955-961.