

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA

Isabely Oliveira Montenegro

Mariana Leite de Sousa

**Relação entre hipotireoidismo e depressão: uma revisão integrativa
deliteratura**

Relation between hypothyroidism and depression: an integrative literature
review

**CABEDELO- PB
2022**

Isabely Oliveira Montenegro

Mariana Leite de Sousa

**Relação entre hipotireoidismo e depressão: uma revisão integrativa
deliteratura**

Relation between hypothyroidism and depression: an integrative literature
review

Trabalho Científico do Curso apresentado à Afya
Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba,
como requisito parcial à graduação no curso de
Medicina

CABEDELO- PB
2022

Relação entre hipotireoidismo e depressão: uma revisão integrativa de literatura

Relation between hypothyroidism and depression: an integrative literature review

Isabely Oliveira Montenegro; Mariana Leite de Sousa

RESUMO

Hipotireoidismo é uma doença endocrinológica que já foi relacionada muitas vezes com vários transtornos psiquiátricos, em especial a Depressão Maior, devido a sintomatologia compreender semelhanças importantes. Contudo, a prevalência desse transtorno não é clara e o tratamento endocrinológico com levotiroxina não representa fator de melhora para esse quadro, causando muito questionamento acerca do tema. Nesse contexto, é fundamental compreender como as duas condições estão ligadas, a fim de que haja melhora significativa na terapêutica fornecida aos pacientes. Assim, objetivou-se reconhecer as questões contraditórias entre prevalência e tratamento que envolvem esse tema. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que utilizou o PubMed como base de dados, sendo admitido os descritores “Hipotireoidismo”, “Depressão” e “Diagnóstico” dentro de um recorte temporal entre 2021-2017. Dos 23 artigos que foram encontrados, 14 foram excluídos por fuga ao tema, acesso indisponível e duplicidade. Dois eixos temáticos foram encontrados a partir dos que restaram: I) Prevalência de transtornos psiquiátricos no hipotireoidismo e II) Impacto da levotiroxina no quadro psiquiátrico. Nesse sentido, observando os fatores contraditórios na literatura, faz-se essencial a realização de mais estudos que esclareçam a relação entre ambas, aprimorando o conhecimento do tema em questão.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Depressão; Diagnóstico.

ABSTRACT

Hypothyroidism is an endocrinological disease that has been related many times to several psychiatric disorders, especially Major Depression, due to the symptomatology comprising important similarities. However, the prevalence of this disorder is not clear and the endocrinological treatment with levothyroxine does not represent an improvement factor for this condition, causing much questioning on the subject. In this context, it is essential to understand how the two conditions are linked, so that there is a significant improvement in the therapy provided to patients. Thus, the objective was to recognize the contradictory issues between prevalence and treatment that involve this topic. This is an integrative literature review that used PubMed as a database, admitting the descriptors “Hypothyroidism”, “Depression” and “Diagnosis” within a time frame between 2021-2017. Of the 23 articles that were found, 14 were excluded due to escape from the topic, unavailable access and duplicity. Two thematic axes were found from the remaining ones: I) Prevalence of psychiatric disorders in hypothyroidism and II) Impact of levothyroxine on the psychiatric condition. In this sense, observing the contradictory factors in the literature, it is essential to carry out more studies that clarify the relationship between both, improving the knowledge of the subject in question.

Keywords: Hypothyroidism; Depression; Diagnosis

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença heterogênea que inclui sintomas somáticos, afetivos, e cognitivos que podem refletir de diferentes formas de acordo com a etiologia ou o gatilho da

doença. Alguns dos sintomas são inespecíficos e podem se relacionar com diferentes patologias como hipotireoidismo subclínico como anedonia, fadiga, ganho de peso, e problemas de concentração assim como um certo grau de disfunção sexual⁽³⁾

Já o hipotireoidismo é causado por uma deficiência do hormônio tireoidiano e suas manifestações clínicas dependem do tempo e da duração desse déficit. O diagnóstico é feito a partir do valor sérico desses hormônios por testes bioquímicos.⁽⁸⁾ O hipotireoidismo primário decorre de doença na tireoide em que o TSH é elevado e a causa mais comum é autoimune. O secundário ocorre quando o hipotálamo produz TRH insuficiente ou a hipófise produz TSH insuficiente. E o hipotireoidismo subclínico é a elevação do TSH sérico em pacientes com sintomas ausentes ou mínimos de hipotireoidismo e concentrações séricas normais de T4 livre.⁽⁵⁾ Uma análise específica somente dos sintomas somáticos pode confundir facilmente essa condição com sintomas de depressão e parece plausível a associação entre elas como é feita em diversos estudos mostram que até os sintomas ditos como não somáticos.⁽⁹⁾ Todavia o hipotireoidismo também mostrou uma tendência a apresentar-se com sintomas psiquiátricos como ansiedade, disforia, labilidade emocional inclusive mania e até psicose⁽⁹⁾

Além disso, os estudos falam de uma prevalência significativa da deficiência desse hormônio tireoidiano em pacientes internados em hospitais psiquiátricos⁽⁸⁾ o que mostra a relação significativa do hipotireoidismo com diagnósticos psiquiátricos, porém este ainda representa um tema muito controverso.

Até o momento, a recomendação é de iniciar a terapia com levotiroxina nos pacientes com hipotireoidismo subclínico, apesar da falta de evidências sólidas sobre a melhora na saúde mental.⁽⁵⁾ No entanto, notou-se nesses pacientes uma melhora com relação a risco cardiovascular, hipertensão e hiperlipidemia.⁽⁵⁾

Portanto, observa-se relação importante entre os transtornos psiquiátricos, em especial a depressão, e hipotireoidismo.⁽⁸⁾ O objetivo deste estudo é reconhecer a ligação controversa entre hipotireoidismo e depressão a partir dos achados na literatura, visando contribuir para os achados acerca disso.

MÉTODOS

A revisão integrativa de literatura consiste em um método que, de maneira sistemática, abrangente e ordenada, proporciona resultados obtidos sobre um determinado tema. Organiza-se por: identificação do tema e seleção da questão norteadora; definição dos critérios de exclusão e inclusão de estudos; definição das informações retiradas dos estudos que foram selecionados;

avaliação das pesquisas que foram incluídas; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Realizou-se uma busca sobre a relação entre hipotireoidismo e depressão, considerando revistas nacionais e internacionais. As estratégias de busca foram feitas por duas pesquisadoras entre os dias 23 de agosto a 6 de setembro de 2022, na base de dados PubMed.

Os descritores foram usados de acordo com o *Medical Subject Heading* (MeSH) e seus equivalentes na língua portuguesa, inglesa e espanhola estabelecidos pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O operador booleano utilizado foi “AND” para formar as estratégias de busca. Os seguintes termos foram usados como descritores na busca dentro da base de dados: *Hipotireoidismo AND Depressão AND Diagnóstico*.

Os critérios de inclusão basearam-se nos filtros texto completo disponível, idiomas inglês, espanhol e português e corte temporal dos últimos 5 anos. Ao todo foram encontrados 23 artigos, sendo que 14 foram excluídos por fuga ao tema, acesso indisponível ou duplicidade.

RESULTADOS

Para obter uma análise mais completa dos artigos, eles foram caracterizados na tabela 1 de acordo com o periódico, autores, título, tipo de estudo, objetivo e resultados.

Considerando o ano de publicação dos artigos, dois foram publicados em 2017, um em 2018, quatro em 2019 e dois em 2021. Em relação à linguagem, dois foram publicados em espanhol e inglês, enquanto os restantes apenas em inglês. Sobre o tipo de estudo, dois são observacionais, dois transversais, apenas um relato de caso, uma revisão de literatura, um randomizado, uma revisão sistemática e uma meta-análise. Dessa forma, a maior parte dos estudos foram observacionais ou transversais. Em relação aos resultados, a maior parte dos artigos evidenciou que há relação importante entre saúde mental e hipotireoidismo, especialmente no que diz respeito ao humor, no entanto, a terapêutica destinada a essa condição endócrina não parece atingir o efeito esperado sobre o quadro depressivo que compreende a sintomatologia associada a ela.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão.

Periódico	Autores	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados
Biomédica (Bogotá)	Machado-Duque et al., 2017	Perfil de utilización del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en 25 ciudades de Colombia / Profile of lithium carbonate use in patients with bipolar disorder in Colombia	Estudo observacional	Observar o perfil de uso do lítio e suas reações secundárias em pessoas com Transtorno Afetivo Bipolar	Conclui-se que há uma necessidade de uma melhor avaliação das reações adversas e os níveis de lítio sérico em pacientes com transtorno bipolar na Colômbia, tendo em vista que entre as principais comorbidades dos pacientes em tratamento com lítio está o hipotireoidismo (18,1%).
Rev. colomb. psiquiatr	Navarro et al., 2017	Prevalence of hypothyroidism in major psychiatric disorders in hospitalised patients in Montserrat Hospital during the period March to October 2010 / Prevalencia de hipotireoidismo en trastorno psiquiátrico mayor de pacientes hospitalizados en la Clínica Montserrat en el periodo de marzo a octubre de 2010	Estudo transversal descritivo	Descrever a prevalência de hipotireoidismo o com diagnóstico primário de transtorno psiquiátrico grave internados no hospital de Montserrat	Foi encontrada uma associação relevante entre os transtornos mentais e o hipotireoidismo a prevalência global foi de 10,5% (IC95%, 5 a 16%). Foram 12,5% em transtorno de ansiedade, 11,1% em transtorno depressivo, com menor prevalência de 10,3% para transtorno bipolar e 9,9% para esquizofrenia.
Curr Med Res Opin	Krysiak et al., 2018	Sexual function and depressive symptoms in young women with hypothyroidism receiving levothyroxine/liothyronine combination therapy: a pilot study.	Randomizado	Comparar o efeito de dois hormônios sintéticos sobre a função sexual e sintomas de depressão em mulheres na menopausa em tratamento de hipotireoidismo.	A combinação de levotiroxina/liotironina mostrou uma pequena melhora nos sintomas depressivos, que apresentam uma correlação com as funções sexuais, assim como já foi demonstrado em estudos anteriores. No entanto, o impacto no humor também se deu pela intervenção de outros fatores, como a percepção do próprio peso, por exemplo.
BMJ	Bekkering et al., 2019	Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline.	Revisão sistemática	Objetivar as recomendações de hormônios da tireoide no tratamento de hipotireoidismo	O estudo concluiu que hormônios tireoidianos não ajudam na melhoria da qualidade de vida do paciente com hipotireoidismo subclínico (HSC), tendo em vista que não afetam os sintomas depressivos ou fadiga e que há um

				o subclínico em adultos	padrão de sintomas ansiosos pelo tratamento a longo prazo.
BWC Psychiatry	Heng-Loh et al., 2019	Association between subclinical hypothyroidism and depression: a update systematic review and meta-analysis	Meta-análise	Avaliar o impacto do tratamento do hipotireoidismo o subclínico na depressão	A análise em questão demonstrou que os pacientes que apresentaram maior risco de depressão são os que têm um rígido controle eutireóide. Relacionando-se um risco 1,7 vezes maior de depressão em comparação com controles mais flexíveis. Não houve diferença no nível médio de TSH entre eles. Em indivíduos senis com depressão coexistente, a terapia levotirexina não foi associada à melhora na pontuação do Inventário de Depressão de Beck nem na Escala de Classificação de Depressão de Hamilton.
Compr Psychiatry	Airaksinen et al., 2021	Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES).	Estudo Transversal	Analisar as associações de sintomas e fatores de risco entre a depressão e o hipotireoidismo o subclínico	Do total de participantes que participaram do estudo , apenas 2,7% apresentaram hipotireoidismo subclínico e apenas seis apresentaram depressão. Portanto, o hipotireoidismo subclínico não esteve comprovadamente associado à doença em si, nem com os sintomas específicos da depressão e a utilização de critérios diagnósticos mais baixos para hipotireoidismo subclínico resultou em achados semelhantes.
J Med Case Rep	Dannan et al., 2021	Severe primary hypothyroidism in an apparently asymptomatic 19-year-old woman: a case report.	Relato de caso	Observar os efeitos do hipotireoidismo o primário severo em uma jovem assintomática	A paciente em questão apresentou-se à clínica sem queixas, mas uma avaliação mais aprofundada revelou sinais e sintomas típicos de hipotireoidismo e um nível de TSH superior a 1000 mIU/L. o estudo então recomendou uma redução do limiar de triagem para o hipotireoidismo e uma maior suspeita para diagnosticar a doença, especialmente com certos grupos étnicos, que eles podem estar isentos de sintomas clássicos para que o hipotireoidismo grave.
Cambios rev. méd	Basantes Jiménez et al., 2019	Asociación entre hipotiroidismo y diagnóstico psiquiátrico en una Unidad Técnica de un hospital de tercer nive / Association between hypothyroidism and psychiatric	Estudo observacional	Associação entre as patologias psiquiátricas e o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide	Com respeito ao diagnóstico psiquiátrico, este estudo demonstrou que os transtornos afetivos constituem algo como a metade da amostra, seguido de transtornos psicóticos e os demais grupos a análise dos dados evidenciou que o hipotireoidismo não se associou, na amostra estudada, com nenhum grupo diagnóstico, as proporções entre

		diagnosis in a Technical Unit of a third-level hospital			pacientes foram muito similares em si, sem associação que seja estatisticamente significativa.
Adv Ther	Chiovato et al., 2019	Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going.	Revisão de Literatura	Descrever as novas evidências e avanços no tratamento de hipotireoidismo	O estudo em questão evidencia que, em pacientes mais antigos, o hipotireoidismo subclínico pode conferir um benefício de longevidade sobre o eutireoidismo, com pacientes com níveis mais baixos de T4 circulante vivendo mais. Como atualmente faltam dados sobre os benefícios/riscos do tratamento do hipotireoidismo subclínico, a decisão sobre como se deve ou não fazer o tratamento deve ser individualizada, assim como deve ser sua flexibilidade de níveis séricos.

DISCUSSÃO

De acordo com os estudos que foram analisados, a maioria considera uma relação importante entre hipotireoidismo e depressão ou outros transtornos psiquiátricos e para compor esses achados, os seguintes eixos foram determinados: I - prevalência de hipotireoidismo nos transtornos psiquiátricos e II - impacto da levotiroxina no quadro psiquiátrico.

Segundo Airaksinen (2021), distúrbios autoimunes estão associados com alto risco de desenvolver depressão e ansiedade, mas os resultados são inconsistentes devido a avaliação da depressão e diagnóstico de hipotireoidismo. A prevalência de tireoidite autoimune é alta tanto nas populações que têm bastante ou pouquíssimo iodo na dieta e outros fatores ambientais relacionados são a deficiência de vitamina D e selênio, enquanto o consumo moderado de álcool mostrou-se um fator redutor de risco. Segundo o mesmo autor, a depressão consiste em uma desordem heterogênea que inclui aspectos somáticos afetivos e sintomas cognitivos que podem refletir de diferentes formas no paciente de acordo com a etiologia da doença.

Navarro et. al (2017) afirma que o hipotireoidismo consiste em uma patologia que surge da produção inadequada de hormônios tireoidianos, tendo variações fisiopatológicas que explicam a fonte inicial desse déficit. O mesmo autor cita que produção e secreção hormonal tireoidiana depende da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e adequado consumo de iodo. A maior parte da produção de hormônios compreende o T4 (80%) e em menor quantidade, o T3. Na depressão, há diminuição de catecolaminas no cérebro e no hipotireoidismo, existe redução cerebral de alfa e beta receptores adrenérgicos, podendo explicar parcialmente as reações neuronais hiporreativas e sintomas depressivos

Ainda neste mesmo segmento, Heng-Loh et. al (2019) analisa que na depressão pode-se encontrar um efeito inibitório na desidrodase tipo II, enzima que leva à conversão de T4 para T3 nas células da glia. Além da diminuição intracerebral de transtirretina, uma proteína que faz transporte sérico de T4. Em última análise, estes resultam em diminuição intracerebral dos níveis de T3 e T4, juntamente com uma alta concentração de T3 no líquido cefalorraquidiano, o que também pode inativar sua função.

Dannan, Hajji, Aljenaee (2021) descreveram a heterogeneidade clínica do quadro e a facilidade de diagnóstico nas populações mais jovens devido a maior externalização dos sintomas. Além disso, esse estudo afirma que majoritariamente o sintoma mais referido era cansaço. Chiovato, Magri, Carlé (2019) descreveram esses sintomas como às vezes inespecíficos, mas que podem incluir: fadiga, ganho importante ou moderado de peso, dificuldade em concentração, irregularidade menstrual e se não tratado, o paciente fica propenso a desenvolver patologias cardiovasculares e até mesmo vir a óbito. Navarro et. al (2017) também relatou presença importante de xerostomia em quase 70% dos casos, podendo justificar-se pelo uso de antidepressivos e concomitantemente, hipotireoidismo. Nos países em que o iodo é ingerido em quantidade adequada, a causa mais comum desta condição é a Doença de Hashimoto. O diagnóstico é categoricamente definido por exames laboratoriais que dosam TSH e T4.

Prevalência de transtornos psiquiátricos no hipotireoidismo

Hipotireoidismo tem sido associada a transtornos neuropsiquiátricos há muito tempo como causa ou consequência do mesmo. Navarro et al. menciona também a relação com transtorno afetivo bipolar, ansiedade e esquizofrenia. Jimenez, Erazo, Baca (2019) relatam que existem várias teorias que buscam explicar essa associação e uma das mais aceitas sugere que o pico de hormônios que estimulam a tireoide, produzida entre as 23h até as 04h nos indivíduos saudáveis, não ocorre nos depressivos. Esses autores buscaram descrever a influência do hipotireoidismo no tipo de diagnóstico psiquiátrico, então incluíram no seu estudo os transtornos afetivos como maior parte da amostragem, seguido por transtornos psicóticos e, finalmente, transtorno por abuso de substância e transtornos ansiosos, que apresentaram valores de prevalência similares. No entanto, à contramão do que foi dito anteriormente, não observaram qualquer relação significativa estatisticamente entre as doenças, mesmo quando levado em consideração que a função tireoidiana pode ser afetada pelas medicações que os pacientes psiquiátricos em questão usavam.

Segundo Machado-Duque et. al (2017), das comorbidades mais encontradas nos pacientes com transtorno afetivo bipolar, as mais predominantes foram hipotireoidismo e hipertensão arterial sistêmica, mas a proporção não se diferenciou da encontrada na população geral. A medicação concomitante mais utilizada entre eles, curiosamente, era a levotiroxina o que poderia evidenciar a ação do lítio na função tireoidiana, mas houve apenas um caso de hipotireoidismo secundário ao lítio, apesar de constarem no estudo 331 pacientes.

Outra consideração importante feita por Jimenez, Erazo, Baca (2019) que corrobora com o que foi descrito por Navarro et. al (2017) é que a partir das informações contraditórias, é possível começar a considerar que o tempo de internação de um paciente hipotireoidismo que descompensou por condição psiquiátrica é igual a de um paciente sem alterações tireoidianas.

Impacto da levotiroxina no quadro psiquiátrico

No que diz respeito ao tratamento do hipotireoidismo, Chiovato, Magri, Carlé (2019) observaram a importância da levotiroxina, uma das medicações mais utilizadas na prática clínica. A maior parte das pessoas que a utilizam provavelmente irão fazê-lo a vida inteira, passando por alguns ajustes na dosagem quando necessário. Contudo, mesmo após ser concluído, ainda na década de 70 que não havia necessidade de administrar LT3 (liotironina) em conjunto com levotiroxina, a discussão voltou a ser pauta importante para casos refratários, com sintomas persistentes ou níveis de TSH altos. A maior preocupação seria com o hipotireoidismo subclínico, um sinal precoce de falência tireoidiana e por isso torna-se imprescindível a administração adequada da medicação a fim de prevenir, além da doença arterial coronariana e sintomas musculoesqueléticos, o acometimento neuropsiquiátrico.

Nesse sentido, Krysiak, Szkróbka, Okopién (2018) descreveram no estudo que a associação da levotiroxina com liotironina não alteraram a percentagem de pacientes com sintomas depressivos leves, moderados ou graves. Heng-Loh et. al (2019), em contrapartida, afirma que existem explicações para esse fenômeno, como o pouco tempo de avaliação da terapêutica e estudos inespecíficos que não caracterizam a gravidade dos sintomas em relação com a dose da medicação e tempo de terapia, sendo que em somente 1 desses estudos houve melhora acentuada dos sintomas depressivos.

Acordando com o que foi dito anteriormente, Bekkering et. al (2019) admite não haver evidência de prováveis benefícios no âmbito emocional e psíquico com o uso ou não de hormônios tireoidianos no tratamento de hipotireoidismo subclínico (HSC), tanto em idosos quanto

na população mais jovem. Os resultados tornaram-se ainda mais incertos quando avaliado fadiga e função cognitiva, apesar de não ser um parâmetro tão relevante para pacientes >65 anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre as informações contidas nesse estudo, é importante observar a contraposição entre diversos autores a respeito da relação entre transtornos psiquiátricos no hipotireoidismo no que diz respeito à prevalência dos mesmos e o tratamento endócrino como fator não decisivo para a melhora deles. Diante desse contexto, mais estudos são necessários para compreender a verdadeira relação entre essas patologias, tendo em vista a recorrência do hipotireoidismo na prática médica a fim de trazer para o plano terapêutico medidas que sejam, de fato, efetivas para abordar também o adoecimento psíquico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiovatto, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Advances in Therapy*, 36(Suppl 2), 47-58.
2. Dannan, R., Hajji, S., & Aljenaee, K. (2021). Severe primary hypothyroidism in an apparently asymptomatic 19-year-old woman: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 15(1).
3. Airaksinen, J., Komulainen, K., García-Velázquez, R., Määttänen, I., Gluschkoff, K., Savelieva, K., & Jokela, M. (2021). Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Comprehensive Psychiatry*, 109, 152253.
4. Krysiak, R., Szkróbka, W., & Okopień, B. (2018). Sexual function and depressive symptoms in young women with hypothyroidism receiving levothyroxine/liothyronine combination therapy: a pilot study. *Current Medical Research and Opinion*, 34(9), 1579-158.
5. Loh, H. H., Lim, L. L., Yee, A., & Loh, H. S. (2019). Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 19(1).
6. Machado-Duque, M. E., Alzate-Carvajal, C., Zapata, K. D., & Machado-Alba, J. E. (2016). Profile of lithium carbonate use in patients with bipolar disorder in Colombia. *Biomédica*, 37.
7. Bekkering, G. E., Agoritsas, T., Lytvyn, L., Heen, A. F., Feller, M., Moutzouri, E., ... Kuijpers, T. (2019). Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*, l2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006>
8. Vargas Navarro, P., Ibañez Pinilla, E. A., Galeano España, A., Noguera Bravo, A. M., Milena Pantoja, S., & Suárez Acosta, A. M. (2017). Prevalence of hypothyroidism in major psychiatric disorders in hospitalised patients in Montserrat

Hospital during the period March to October 2010. *Revista Colombiana de Psiquiatria (English Ed.)*, 46(3), 140-146.

9. Basantes VE, Pazmiño EE, Venegas LA. Asociación entre hipotiroidismo y diagnóstico psiquiátrico y características clínicas de pacientes de salud mental. *Cambios rev. méd.* 2019; 18(2):46-51