



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A importância da tiróide nas perturbações da mente

Glória Patrícia Pedrosa de Abreu

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Lemos

Covilhã, Maio de 2011

Dedicatória

Dedico esta dissertação a todas aquelas pessoas especiais que fazem parte da minha vida, em especial aos meus pais.

Agradecimentos

A medicina foi sempre um sonho que me perseguiu desde que me conheço. Não foi algo que me impuseram, foi um desejo interior, uma convocação!

Provavelmente, é este jeito de ser e de estar, esta insatisfação interior e esta sede de progresso que direccionou a minha opção pela arte médica.

Contudo, chegar até aqui não foi fácil. A medicina exige-nos um voto de lealdade e submissão e só quem o cumpre é que a exerce em pleno! O tempo torna-se relativo e as horas de distracção efémeras. As opções são restritas e tudo tem de ser muito bem ponderado. Porém, nada há de mais gratificante que contactar com as pessoas, conhecer os seus pontos fortes e fracos, curar-lhes as maleitas físicas e psicológicas, criar laços de confiança e receber como agradecimento um sorriso límpido, despido de maldade e interesse.

A todas aquelas pessoas especiais que só por existirem embelezam a minha vida.

Em especial, aos meus pais pelo amor, educação e pelo apoio incondicional.

Ao Pedro, por estar presente em cada momento de fraqueza e em cada vitória e pela ajuda na construção das figuras.

Aos meus amigos que sempre acreditaram em mim e no meu sonho.

Àqueles médicos que fazem da medicina uma arte e não apenas um ofício.

À Dr.^a Carina Mendonça, interna da especialidade de psiquiatria, pelo auxílio na revisão dos termos psiquiátricos.

Ao meu orientador - Professor Doutor Manuel Lemos, pelo apoio e rigor que me impôs.

Muito Obrigado!

Resumo

Introdução: A tiróide é uma glândula que intervém em vários mecanismos fisiopatológicos. O défice ou o excesso das hormonas tiroideias foi relacionado com o aparecimento de várias perturbações psiquiátricas. Os indivíduos com hipertiroidismo são mais susceptíveis a desenvolver depressão, mania, psicose, ansiedade, demência, comportamento violento e, eventualmente, ideação suicida. Por outro lado, os que apresentam hipotiroidismo manifestam, frequentemente, depressão, apatia, mania, demência e ansiedade. A relação entre a tiróide e a mente é bidireccional, pois determinadas síndromes psiquiátricas também podem modificar a função tiroideia. Dada a complexidade e relevância da interacção tiróide - mente, coloca-se a questão se a disfunção tiroideia é causa, consequência ou comorbilidade das manifestações psiquiátricas e se será importante proceder à pesquisa da mesma, em determinadas situações.

Objectivos: Este trabalho tem como objectivos elucidar as formas psiquiátricas que a disfunção tiroideia pode envergar; verificar se determinada patologia psiquiátrica pode alterar a função tiroideia; analisar em que medida as hormonas tiroideias podem alterar os tratamentos psiquiátricos, bem como se determinados tratamentos psiquiátricos podem provocar alterações nas mesmas; averiguar a relevância do rastreio hormonal em doentes com manifestações psiquiátricas e esclarecer a importância da avaliação mental nos doentes com patologia tiroideia.

Métodos: Na elaboração desta revisão da literatura, efectuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline (www.pubmed.com).

Resultados: Constatou-se que o hipertiroidismo, o hipotiroidismo e a patologia auto-imune da tiróide são factores de risco para o desenvolvimento de doenças psiquiátricas. As patologias psiquiátricas, bem como os respectivos tratamentos, podem alterar a função tiroideia.

Conclusões: A disfunção tiroideia pode mascarar diferentes síndromes psiquiátricas. Assim, perante um indivíduo que manifeste sintomatologia de natureza psiquiátrica é crucial a pesquisa de alterações hormonais. Por outro lado, é importante avaliar a saúde mental dos doentes com patologia tiroideia, principalmente naqueles com alterações da auto-imunidade.

Palavras-chave

Tiróide, psiquiatria, perturbações do humor, ansiedade e psicose.

Abstract

Introduction: The thyroid is a gland involved in several pathophysiological mechanisms. The deficit or the excess of the thyroid hormones was related to the development of certain psychiatric disorders. Individuals with hyperthyroidism are more likely to develop depression, mania, psychosis, anxiety, dementia, violent behaviour and possibly suicidal behaviour. On the other hand, those with hypothyroidism often manifest depression, apathy, mania, dementia and anxiety. The relationship between the thyroid gland and the mind is bidirectional. Certain psychiatric syndromes such as depression and psychosis may also alter the thyroid function. Given the complexity and relevance of the thyroid - mind interaction, it raises the question whether thyroid dysfunction is the cause or consequence of comorbid psychiatric manifestations and whether it is important to assess thyroid function in psychiatric disorders.

Objectives: This study aims to elucidate the psychiatric manifestations that thyroid dysfunction can express; determine whether psychiatric illness may alter thyroid function, analyze how thyroid hormones may alter the psychiatric treatment and whether certain psychiatric treatments can cause changes in the thyroid function; check the relevance of screening thyroid hormones in patients with psychiatric manifestations and clarify the importance of mental evaluation in patients with thyroid pathology.

Methods: In the preparation of this literature review, a bibliographic search in Medline database was carried out (www.pubmed.com).

Results: It was verified that hyperthyroidism, hypothyroidism and autoimmune thyroid disease are risk factors for developing psychiatric disorders. Psychiatric disorders and their treatment may alter the thyroid function.

Conclusions: The thyroid dysfunction can mask psychiatric syndromes. Therefore, we have to analyze the thyroid function in patients with psychiatric symptoms. Moreover, the mental health of individuals with thyroid pathology should be evaluated primarily in patients with autoimmune disease.

Keywords

Thyroid, psychiatry, mood disorders, anxiety and psychosis.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1 - Introdução.....	1
1.1 - Objectivos.....	2
2 - Metodologia.....	3
3 - Desenvolvimento	4
3.1 - Depressão.....	4
3.2 - Doença Afectiva Sazonal	10
3.3 - Doença Bipolar	13
3.4 - Psicose.....	15
3.5 - Perturbações da Ansiedade	16
3.6 - Perturbação Pós-Stress Traumático	19
3.7 - Demência.....	21
3.8 - Perturbações da Personalidade e Criminalidade	25
3.9 - Abuso de Substâncias.....	27
3.10 - Ideação Suicida.....	30
3.11 - Síndrome do Doente Eutiroideu	31
3.12 - Tratamento das Perturbações Psiquiátricas	33
4 - Discussão.....	36
5 - Conclusão	43
6 - Bibliografia	44

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema representativo da acção das hormonas tiroideias no locus ceruleus e no núcleo da rafe.....	5
Figura 2 - Esquema representativo da influência do hipertiroidismo na depressão.....	7
Figura 3 - Esquema representativo de uma hipótese explicativa da doença afectiva sazonal, em temperaturas extremas	11
Figura 4 - Esquema representativo de uma hipótese explicativa da SAD - Erro no metabolismo das hormonas tiroideias	12
Figura 5 - Esquema representativo dos polimorfismos genéticos da DIO2 que podem modificar a sua actividade.....	14
Figura 6 - Esquema representativo da acção das hormonas tiroideias nos sistemas serotoninérgico (A), noradrenérgico (B) e gabaérgico (C).	17
Figura 7 - Esquema representativo das alterações do eixo hipotálamo-pituitária-tiróide perante eventos stressantes	20
Figura 8 - Esquema representativo do aumento da T ₄ como consequência da doença de Alzheimer	22
Figura 9 - Esquema representativo da importância da diminuição da T ₃ e da TRH na etiologia da demência de Alzheimer	23
Figura 10 - Esquema representativo da importância do aumento da T ₃ e da T ₄ na etiologia das demências de Alzheimer e vascular	24
Figura 11 - Esquema representativo dos processos neuronais que ocorrem no <i>craving</i> . O sistema dopaminérgico tem um papel activo no <i>craving</i>	28
Figura 12 - Esquema representativo do eixo hipotálamo-pituitária-tiróide e dos factores modificadores do mesmo	32

Lista de Tabelas

Tabela I - Tratamentos psiquiátricos modificadores da função tiroideia.	34
Tabela II - Resumo das perturbações psiquiátricas secundárias a doença tiroideia e das alterações hormonais observadas nas doenças psiquiátricas.	37

Lista de Acrónimos

5 - HT: Serotonina

α - MSH: Hormona estimuladora do melanócito

$\Delta 9$ - THC: $\Delta 9$ - tetraidrocanabinol

Anti-TPO: Anti-tiroperoxidase

APP: Proteína precursora amilóide

DB: Doença Bipolar

DIO2: Deiodinase tipo 2

DIO3: Deiodinase tipo 3

D2: Receptores dopaminérgicos do tipo 2

ECT: Electroconvulsivoterapia

GABA: Ácido γ -aminobutírico

HPT: Hipotálamo-Pitutária-Tiróide

HT: Hormonas tiroideias

IC: Intervalo de confiança

LCR: Líquido cefalorraquidiano

L - T₄: Levotiroxina

NPY: Neuropeptido Y

OCDS: Obsessive-Compulsive Drink Scale

OR: Odds ratio

PCL - R: Psychopathy Checklist-Revisited

RTMS: Estimulação magnética repetitiva transcraniana (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*)

rT₃: Triiodotironina reversa

SAD: Doença Afectiva Sazonal (*Seasonal Affective Disorder*)

SNC: Sistema Nervoso Central

T₃: Triiodotironina

T₃L: Triiodotironina livre

T₄: Tiroxina

T₄L: Tiroxina livre

TRH: Hormona estimuladora da tireotropina

TSH: Tireotropina

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

1 - Introdução

As hormonas tiroideias (HT) estão intimamente relacionadas com o neurodesenvolvimento humano.¹ Assim, o excesso ou o défice das mesmas desencadeia sintomatologia neurológica e psiquiátrica.^{1,2} O hipertiroidismo pode acarretar disforia, ansiedade, fadiga, labilidade emocional e dificuldade de concentração. Em idosos, pode precipitar sintomas depressivos como apatia, letargia e pseudodemência.³ Aproximadamente 60% dos doentes tireotóxicos têm perturbações de ansiedade e cerca de 31% a 69% apresentam humor depressivo.^{4,5} Reconhece-se que os doentes que desenvolvem mania durante um estado de tireotoxicose, frequentemente, apresentam uma doença psiquiátrica de base ou história familiar positiva.^{6,7} Ao hipertiroidismo, foram também associados a ideação suicida e os comportamentos criminais.^{8,9}

O hipotiroidismo pode manifestar-se como atraso psicomotor, diminuição do apetite, fadiga, letargia, défice cognitivo, depressão, alucinações visuais, paranóia e, quando severo, pode mimetizar melancolia e demência.¹⁰ A depressão clínica ocorre em mais de 40% dos indivíduos com hipotiroidismo.¹¹ Haggerty et al¹² verificaram que, mulheres idosas com hipotiroidismo subclínico tinham incidência aumentada de depressão, quando comparadas com os controlos eutiroideos (56% vs 20%). A mania e a psicose também têm sido associadas ao hipotiroidismo, especialmente em mulheres.¹³ A psicose ocorre em 10 a 20% dos doentes hipertiroideos e em menos de 5% dos doentes hipotiroideos.¹⁴ Dois estudos de coorte^{15,16} documentaram que, os doentes hospitalizados com hipertiroidismo e hipotiroidismo tinham um maior risco de readmissão hospitalar por depressão e doença bipolar, que os controlos. Bunevicius et al¹⁷ realizaram um estudo de caso - controlo em doentes hospitalizadas, em que os casos de estudo eram as doentes com doença de Graves e os controlos eram as doentes com patologia ginecológica. Os investigadores verificaram que o grupo de estudo tinha uma prevalência mais elevada de depressão major, doença bipolar, perturbação de pânico e ansiedade generalizada que o grupo de controlo. Estes resultados demonstraram que a doença de Graves estava associada ao desenvolvimento das síndromes psiquiátricas observadas. Contudo, um estudo canadiano¹⁸ que avaliou a prevalência de manifestações psiquiátricas em doentes do ambulatório com patologia tiroideia, só verificou uma associação para a fobia social. Assim, concluiu que estes não são um grupo de risco para a patologia mental.¹⁸

Em populações psiquiátricas, a percentagem de hipotiroidismo varia entre 0,5 e 8%.¹⁹ A grande maioria dos doentes com depressão não apresenta patologia tiroideia, embora o hipotiroidismo subclínico seja detectado em 15% destes doentes. Todavia, a prevalência sobe para 20% em mulheres com idade superior a 60 anos.^{20,21} Nos casos de depressão refractária, a prevalência do hipotiroidismo atinge valores superiores a 50%.²²

Por outro lado, os doentes psiquiátricos podem apresentar alterações transitórias das hormonas tiroideias, que normalizam duas semanas após o tratamento do estado agudo.²³

A etiologia das perturbações psiquiátricas tem sido questionada por muitos investigadores. Vários estudos foram realizados para aprofundar os conhecimentos fisiopatológicos que subjazem a íntima relação entre a mente e a tiróide. Neste contexto, muitas investigações surgiram, na tentativa de apurar se as perturbações psiquiátricas se configuram à revelia de uma etiologia biológica. Porém, esta relação permanece ainda pouco clara, dado que alguns resultados descritos na literatura são discordantes. Assim, torna-se pertinente, efectuar um estudo abrangente sobre as diversas patologias psiquiátricas, visando apurar em que medida a disfunção tiroideia pode propiciar a ocorrência de perturbações psiquiátricas, e ainda, se as perturbações psiquiátricas podem alterar a função tiroideia.

1.1 - Objectivos

Esta revisão da literatura tem os seguintes objectivos:

- a) Rever o papel da tiróide nas perturbações da mente;
- b) Esclarecer a importância das hormonas tiroideias nas doenças psiquiátricas;
- c) Verificar, em que medida, as patologias psiquiátricas podem alterar a função tiroideia;
- d) Averiguar a relevância das hormonas tiroideias no tratamento das perturbações psiquiátricas;
- e) Apurar o efeito dos tratamentos psiquiátricos na função tiroideia;
- f) Avaliar a necessidade do rastreio da função tiroideia, nas doenças psiquiátricas.

2 - Metodologia

Na elaboração desta revisão da literatura, efectuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline (www.pubmed.com) com a associação da palavra “thyroid” com as palavras: “psychosis”, “anxiety”, “depression”, “personality disorders”, “alcohol”, “drugs”, “bipolar disease”, “dementia”, “suicide”, “posttraumatic stress” e “seasonal changes in mood”.

Aquando da pesquisa, não houve restrição de data. Porém, houve restrição do idioma para português, espanhol e inglês.

3 - Desenvolvimento

3.1 - Depressão

A depressão é uma perturbação do humor que pode ocorrer isoladamente ou advir de uma alteração orgânica. A sintomatologia depressiva é muito frequente em indivíduos com patologia da tiróide, podendo surgir como a primeira manifestação da doença.

Os doentes com hipotiroidismo evidente e subclínico revelam uma maior vulnerabilidade à patologia depressiva.^{11,12} Chueire et al²⁴ verificaram que a depressão era mais prevalente nos idosos com a tireotropina (TSH) elevada. Também os anticorpos anti-tiroideus foram detectados com maior frequência nos doentes depressivos do que na população geral (20% vs. 5-10%).²⁵ Porém, um estudo alemão²⁶ realizado numa área deficiente em iodo, não encontrou relação entre o hipotiroidismo e as perturbações psiquiátricas, argumentando contra o facto de o hipotiroidismo poder constituir um factor de risco para a patologia depressiva.

No que concerne ao hipertiroidismo, estudos verificaram que cerca de um quarto a um terço dos indivíduos com doença de Graves, preenchem critérios de depressão major.^{4,27} A depressão também pode surgir como uma manifestação primária do bócio multinodular tóxico.²⁸

Dada a elevada prevalência da depressão em doentes com patologia tiroideia, é necessário compreender em que medida as hormonas tiroideias intervêm na patogenia da depressão.

Bahls et al²⁹ esclareceram que a depressão tem uma etiologia multifactorial. Actualmente, existem duas hipóteses explicativas para a mesma - o défice de serotonina e o défice de noradrenalina, no sistema nervoso central (SNC). Neste contexto, é importante referir que as hormonas tiroideias são neuromoduladores das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas.²⁹ A triiodotironina (T₃) aumenta a sensibilidade dos receptores 5-HT_{2A} pós-sinápticos e diminui a sensibilidade dos auto-receptores inibitórios 5-HT_{1A} pré-sinápticos, no núcleo da rafe, aumentando a libertação da serotonina cortical e hipocampal.²⁹ No que concerne à via noradrenérgica, o locus ceruleus e o núcleo tegumental ventral apresentam concentrações aumentadas da T₃.²⁹ Esta potencia a actividade dos receptores β-adrenérgicos pós-sinápticos, aumentando a noradrenalina central e acelerando a recuperação do humor depressivo²⁹ (fig.1).

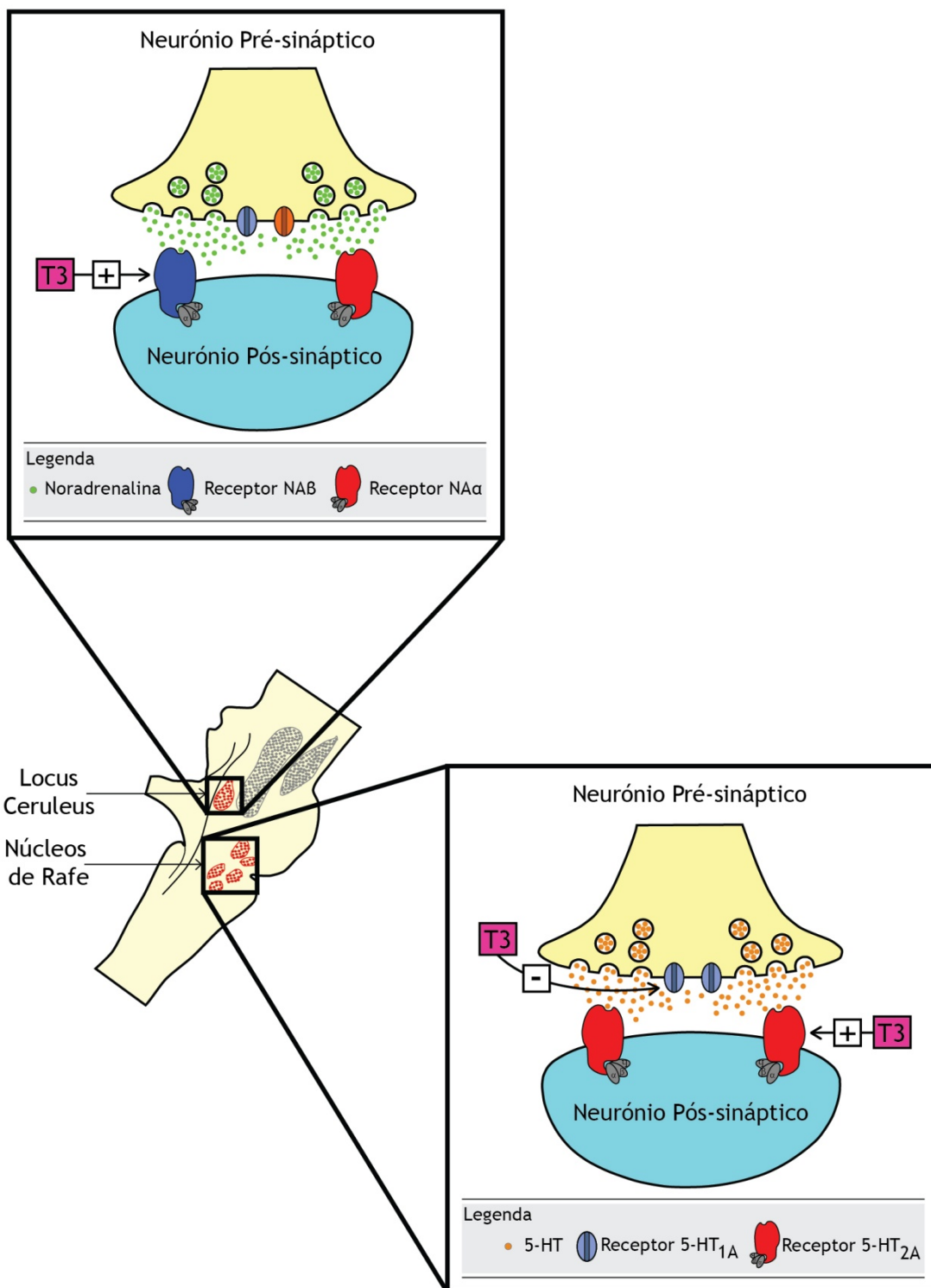


Figura 1 - Esquema representativo da acção das hormonas tiroideias no locus ceruleus e no núcleo da rafe. No locus ceruleus, a T₃ potencia a acção do receptor β -adrenérgico pós-sináptico, aumentando a noradrenalina central. No núcleo da rafe, a T₃ actua como neuromodulador. Assim, estimula os receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A} e inibe os receptores pré-sinápticos 5-HT_{1A}, provocando um aumento da serotonina (5-HT) cerebral e melhoria do humor.

A actividade da deiodinase tipo 2 (DIO2), enzima responsável pela conversão da tiroxina (T_4) em T_3 , a nível cerebral, encontra-se aumentada no hipotiroidismo e diminuída no hipertiroidismo. O incremento da actividade da DIO2 aumenta a quantidade da T_3 no cérebro e, conseqüentemente, a serotonina cortical. No que concerne à actividade da deiodinase tipo 3 (DIO3), enzima responsável pela conversão da T_4 e da T_3 na T_3 reversa (rT_3), esta encontra-se diminuída no hipotiroidismo e aumentada no hipertiroidismo. O aumento da actividade desta enzima diminui a concentração local da T_3 e, indirectamente, a serotonina.²⁹ Através destes mecanismos, o organismo humano tenta adaptar-se ao excesso ou ao défice hormonal, inerente às patologias acima mencionadas. Surge então a questão:

– Por que ocorre a depressão nestas doenças?

Uma alteração funcional nas deiodinases poderá ser um factor patogénico da depressão.²⁹ No hipotiroidismo, o défice hormonal conduz, conseqüentemente, à diminuição da serotonina e da noradrenalina. Já a relação entre o hipertiroidismo e a depressão é menos clara. O hipertiroidismo prolongado poderá provocar a exaustão da transmissão noradrenérgica e, ainda, efeitos adversos a nível da viabilidade neuronal, tais como o aumento do stress oxidativo, a diminuição de metabolitos anti-oxidantes e a morte neuronal³⁰⁻³² (fig. 2).

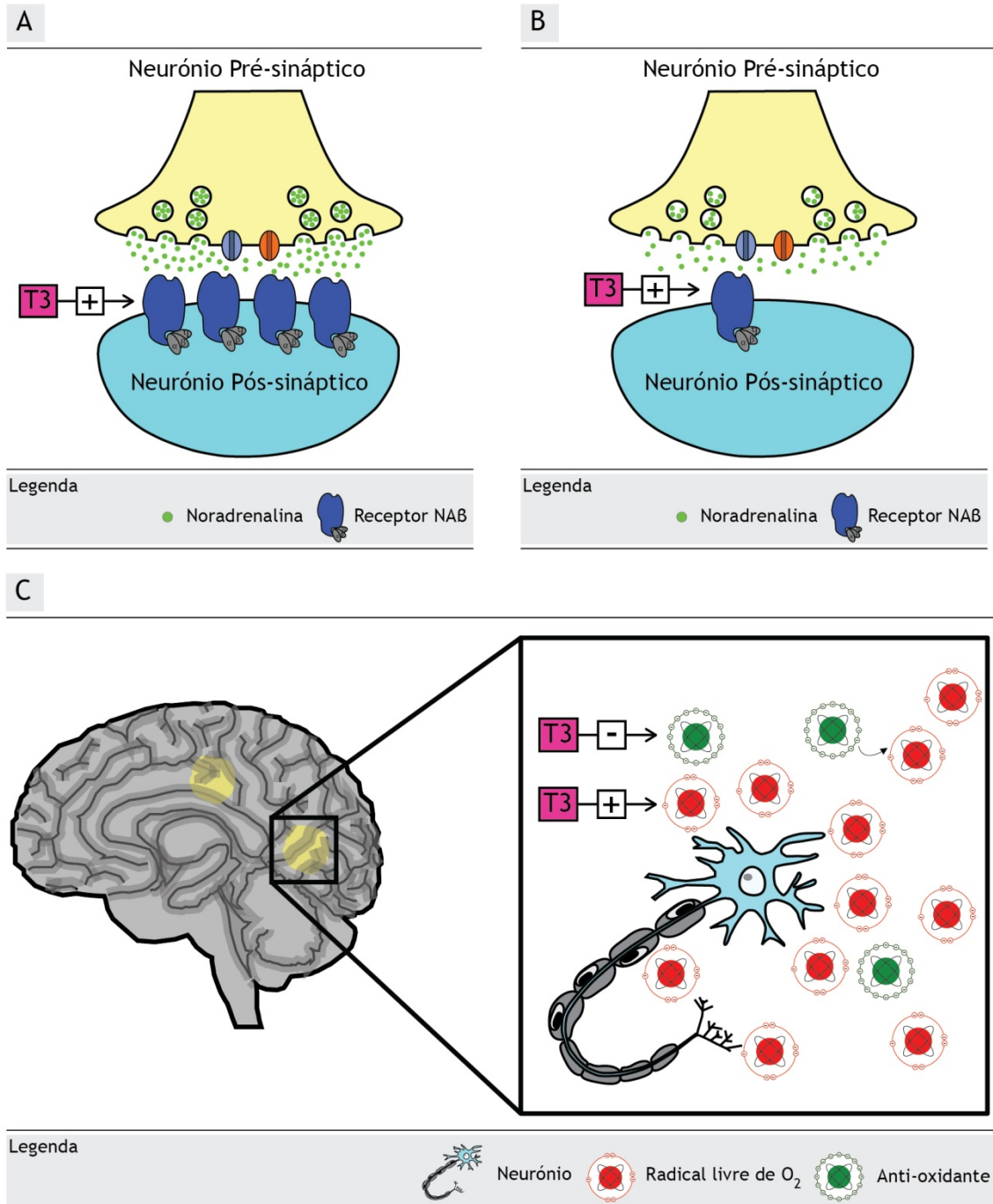


Figura 2 - Esquema representativo da influência do hipertiroidismo na depressão. O hipertiroidismo pode intervir na patogenia da depressão através de dois mecanismos diferentes: exaustão da transmissão noradrenérgica ou diminuição da viabilidade neuronal. A **figura A** representa a acção das hormonas tiroideias nos receptores β -adrenérgicos. Estas potenciam o efeito anti-depressivo da noradrenalina a nível central. Quando em excesso, as hormonas tiroideias provocam uma exaustão da transmissão noradrenérgica, acarretando uma diminuição do efeito anti-depressivo da noradrenalina (**figura B**). Por outro lado, o hipertiroidismo aumenta o stress oxidativo e, consequentemente, a morte neuronal. Na **figura C**, as zonas cerebrais mais claras representam locais de morte neuronal. A T_3 inibe os anti-oxidantes e aumenta o stress oxidativo. Assim, a morte neuronal decorrente do excesso de hormonas pode explicar os sintomas depressivos no hipertiroidismo.

A relação tiróide-mente não é unidireccional, mas sim bidireccional. Assim, tanto as alterações da função tiroideia poderão despoletar sintomas depressivos, como a depressão poderá alterar a função tiroideia.

Kirkegaard e Faber³³ verificaram que 30% dos indivíduos depressivos estudados tinham um aumento da taxa de produção da T_4 , sugerindo que a tiróide estaria, anormalmente, estimulada na depressão. Este aumento da T_4 seria explicado pelo estado de hipercortisolémia, verificado na depressão. O cortisol estimularia os neurónios hipotalâmicos produtores da hormona estimuladora da tireotropina (TRH) e, conseqüentemente, a função tiroideia. A hipercortisolémia verificada na depressão dever-se-ia a um deficiente funcionamento do hipocampo, que tem um efeito inibidor sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Portanto, em certos casos de depressão, uma desconexão funcional entre o hipotálamo e outras áreas do cérebro poderia remover a influência inibitória do hipocampo, favorecendo a hipercortisolémia e o conseqüente aumento da T_4 .³³ Outros autores propuseram que, em alguns casos de depressão, o cérebro teria um déficit de HT, logo o aumento da T_4 teria um papel compensador na manutenção da homeostase.²⁹

A revisão de Bahls²⁹ documentou ainda que, os valores da T_3 em doentes deprimidos, não se encontravam alterados. O aumento dos valores da T_4 associado a valores da T_3 normais dever-se-ia, provavelmente, à diminuição da actividade enzimática da DIO2.²⁹

Em doentes deprimidos, os níveis da tireotropina (TSH) podem estar aumentados ou reduzidos, mas dentro do intervalo normal de variação.²⁹ Além disso, um quarto destes doentes apresenta diminuição da resposta da TSH à TRH.²⁹ Esta alteração pode dever-se à hipercortisolémia associada à depressão. Assim, o cortisol em excesso estimula, inicialmente, os neurónios hipotalâmicos produtores da TRH, o que explica os valores elevados da TRH no líquido cefalorraquidiano (LCR) dos deprimidos. O aumento da TRH acarreta um mecanismo de “*down-regulation*” dos receptores da TRH hipofisários, explicando a diminuição da resposta da TSH à TRH exógena. Porém, foi constatado que a somatostatina, hormona que inibe a libertação da TSH pela hipófise, estava diminuída em doentes deprimidos. O que explica que certos doentes apresentem valores elevados da TSH.²⁹

Os valores da transtiretina (TTR), uma das proteínas séricas transportadoras da T_4 , estavam diminuídos no LCR dos doentes com depressão refractária, quando comparados com os do grupo controlo.^{29,34} Sugeriu-se que, estando em quantidades diminuídas, o transporte hormonal para o plexo coroideu estaria dificultado, contribuindo para um estado de hipotiroidismo cerebral.²⁹ Porém, ratos desprovidos de transtiretina não revelaram qualquer alteração das HT no parênquima cerebral, o que sugere outros mecanismos de transporte.³⁴

Para além das alterações na função tiroideia provocadas pela própria patologia depressiva, é importante salientar outras modalidades onde o rastreio da função tiroideia poderá ser útil.

A avaliação da função tiroideia poderá fornecer alguns indícios sobre a evolução psiquiátrica de um indivíduo. Um estudo alemão³⁵ realizado em voluntários saudáveis constatou que os valores baixos da TSH estavam associados a traços neuróticos, isto é, a uma maior vulnerabilidade para sofrer de depressão.

Além disso, o rastreio da função tiroideia, aquando do internamento da descompensação psiquiátrica, pode funcionar como um marcador de resposta terapêutica. Abulseoud et al³⁶ verificaram que, homens deprimidos com elevação da T₄ livre (T₄L) respondiam, mais rapidamente, ao tratamento anti-depressivo, independentemente da terapêutica efectuada.

3.2 - Doença Afectiva Sazonal

A doença afectiva sazonal (SAD - *Seasonal Affective Disorder*) é uma síndrome na qual períodos de depressão no Outono e Inverno alternam com períodos não depressivos na Primavera e Verão (SAD do Inverno). Um padrão oposto, caracterizado por depressões no Verão e períodos não depressivos no Inverno (SAD do Verão), também foi descrito. Estes dois padrões representam, provavelmente, subtipos de uma variedade de perturbações sazonais do humor. Muitos doentes com SAD do Inverno apresentam, para além do humor depressivo e da diminuição da libido, sintomas depressivos atípicos como o aumento das horas de sono, o aumento do apetite e o ganho de peso. Os doentes com esta síndrome apresentam reversão dos sintomas do Inverno no Verão. Deste modo, podem manifestar ligeira hipomania e aumento da libido, diminuição das horas de sono e do apetite e perda de peso.³⁷ Foi proposto que determinadas alterações cerebrais nos sistemas da serotonina, da melatonina e do ritmo circadiano poderiam influenciar a SAD.³⁷

Atendendo ao facto dos sintomas da SAD incluírem a diminuição do gasto energético e o aumento de peso, que são também frequentes no hipotiroidismo, torna-se interessante estudar a importância do eixo hipotálamo-pituitária-tiróide (HPT) nesta patologia.

Um estudo americano avaliou a variação sazonal das hormonas tiroideias em 12 indivíduos que passaram o Inverno na Antártida.³⁸ Durante o período de estudo verificou que, tanto os valores da TSH como as variações do humor tinham um padrão circanual, com picos no Verão e depressões no Inverno. Os indivíduos estudados apresentaram valores elevados de ansiedade e de depressão que foram precedidos pelo declínio da T_3 e da T_4 . Atendendo a tais factos, foi proposto que o ajuste ao frio levaria a um aumento da necessidade da T_3 pelo músculo esquelético, de modo a manter a temperatura corporal. De tal forma que, em condições extremas de temperatura, poderia suceder um esgotamento das reservas periféricas da T_4 e da T_3 , acarretando uma redução da biodisponibilidade das HT para o SNC. A diminuição das hormonas tiroideias no SNC precipitaria sintomas de confusão e ansiedade, bem como estimularia o eixo HPT a produzir mais TSH, para as aumentar (fig.3). Constatou-se que o aumento da T_4L e da T_3 livre (T_3L), resultante do aumento da TSH, contribuiu para o declínio dos sintomas negativos do humor.³⁸

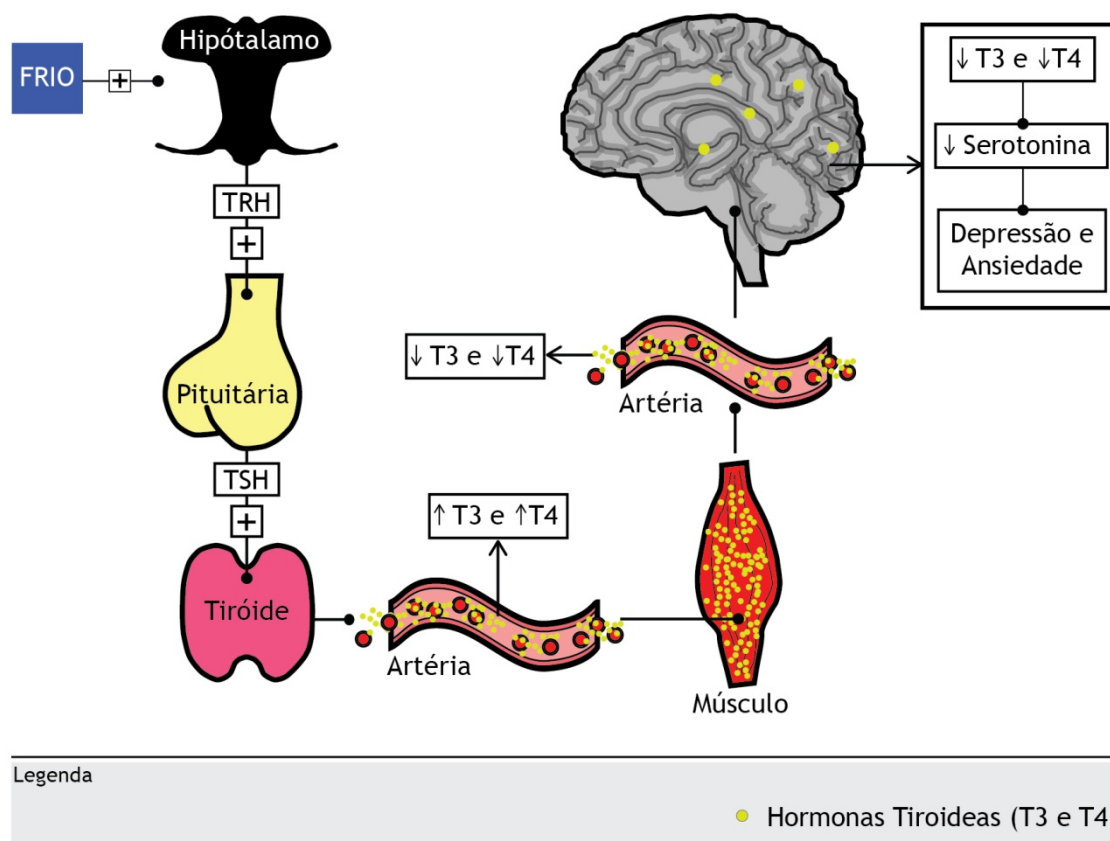


Figura 3 - Esquema representativo de uma hipótese explicativa da doença afectiva sazonal, em temperaturas extremas. As condições climáticas adversas (frio extremo) estimulam o eixo HPT a produzir hormonas tiroideas, a fim de regular a temperatura corporal. As hormonas são captadas pelo músculo esquelético, responsável pela contracção (mecanismo gerador de calor), diminuindo a sua biodisponibilidade para o SNC. Assim, a nível cerebral, ocorrerá uma diminuição das HT, conseqüente redução da serotonina e aumento de sintomas de ansiedade e depressão.

Também foi demonstrado que, a exposição prolongada a baixas temperaturas e a fotoperíodos curtos, estimulava a DIO2 em hamsters sírios³⁹ e que a biossíntese da T₃ era activada durante a fase crepuscular do fotoperíodo.⁴⁰

Assim, as alterações sazonais do humor podem advir de um metabolismo inadequado das hormonas tiroideas, a nível cerebral,³⁷ (fig.4) ou do consumo excessivo de hormonas tiroideas pelo músculo esquelético, quando exposto a temperatura e luminosidade extremas.³⁸

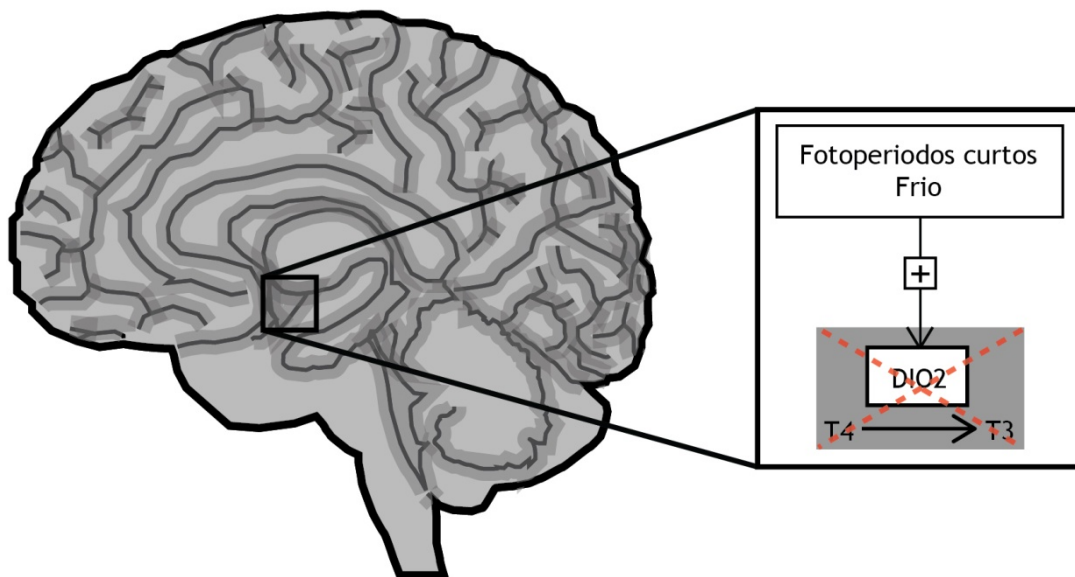


Figura 4 - Esquema representativo de uma hipótese explicativa da SAD - Erro no metabolismo das hormonas tiroideias. Os fotoperíodos curtos e o frio, idealmente, estimulam a deodinaase tipo 2 a converter a T_4 no seu metabolito activo - T_3 , aumentando a quantidade deste último no SNC. Sugeriu-se que nas alterações sazonais do humor possa haver um erro no metabolismo da T_4 , que impeça a conversão da mesma em T_3 e que não seja passível de se verificar periféricamente.

3.3 - Doença Bipolar

A doença bipolar (DB) é uma perturbação do humor que comporta estados alternados de mania (excitação, verborreia, grandiosidade, etc.) e de depressão.

O hipertiroidismo pode simular uma doença bipolar clássica, existindo vários casos descritos na literatura.^{41,42} Thomsen et al⁴³ verificaram que doentes hospitalizados com DB apresentavam um risco acrescido de readmissão subsequente por hipertiroidismo, quando comparados com os doentes deprimidos.

Brownlie et al⁴⁴ verificaram que em 16 doentes com tireotoxicose não tratada, sete apresentavam manifestações maníacas, sugerindo que a tireotoxicose deveria ser adicionada à lista das causas metabólicas de mania aguda. Como o hipertiroidismo, geralmente, não é reconhecido como um factor de risco para a doença bipolar, estes dados são úteis para alertar os profissionais de saúde acerca desta associação.

Não obstante, o hipotiroidismo também foi associado à mania.^{45,46} Oomen et al⁴⁷ verificaram que a presença simultânea de anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO) e TSH > 4,0 mU/L foram, significativamente, associadas a DB de ciclos rápidos.

Um estudo holandês⁴⁸ realizado em 226 doentes bipolares, seguidos em ambulatório, demonstrou que cerca de 28% dos bipolares tinham valores aumentados de anticorpos anti-TPO, comparativamente com 3% a 18% do grupo controlo. A presença de anticorpos anti-TPO foi apenas correlacionada com a disfunção tiroideia, não se verificando associação com a idade, o estado do humor, a ciclagem rápida ou a exposição ao lítio. Este estudo revelou que o lítio não é responsável pela elevada prevalência de anticorpos anti-TPO nos bipolares, contudo aumenta a propensão para desenvolver hipotiroidismo. Assim, a tiroidite auto-imune e o lítio são dois factores independentes, mas cumulativos, para o desenvolvimento de hipotiroidismo na DB.⁴⁸

Num estudo de caso-controlo⁴⁹ realizado em 22 gémeos monozigóticos e 29 dizigóticos bipolares, bem como em 35 gémeos saudáveis, verificou-se que a prevalência de anticorpos anti-TPO era maior nos pares de gémeos com doença bipolar que nos gémeos saudáveis - controlos (27% vs. 16%). Além disso, os pares de gémeos discordantes para DB, isto é, aqueles em que apenas um elemento manifestava a doença, mostravam níveis mais elevados de anticorpos anti-TPO que os controlos. A prevalência de anticorpos anti-TPO era maior em monozigóticos discordantes, que partilhavam a mesma herança genética para a doença, do que em dizigóticos discordantes. Concluiu-se que a tiroidite auto-imune era mais prevalente em doentes bipolares, estando relacionada com a vulnerabilidade genética de desenvolver a doença. Além disso, a positividade de anticorpos anti-TPO poderia funcionar como um possível endofenótipo biológico, isto é, um marcador da doença bipolar.⁴⁹

Uma investigação realizada nos descendentes dos doentes bipolares⁵⁰ constatou que estes tinham uma vulnerabilidade acrescida para desenvolver perturbações do humor, tiroidite auto-imune e hipotiroidismo. O aumento da prevalência da tiroidite auto-imune em bipolares sublinha o carácter sistémico da doença e sugere que existem alterações moleculares em células cerebrais e imunológicas, comuns a ambas as patologias. Mais ainda, estes dados argumentam contra o conceito da tiroidite auto-imune ser benigna na infância, considerando os autores que dever-se-á rastrear a TSH e os anticorpos anti-TPO tanto nos bipolares, como nos descendentes. Este estudo questionou ainda, se seria racional tratar precocemente com levotiroxina, os descendentes que apresentem anticorpos anti-TPO positivos, uma vez que o hipotiroidismo subclínico aumenta a prevalência e a severidade desta perturbação do humor.⁵⁰

Em Pequim, um estudo⁵¹ evidenciou que certos polimorfismos genéticos na DIO2 tornavam-na menos funcional (fig. 5). Os indivíduos portadores destas variantes apresentavam uma maior susceptibilidade para desenvolver a doença bipolar. Estes resultados sugerem que uma alteração funcional nas deiodinases pode ser responsável pelo desenvolvimento desta doença.

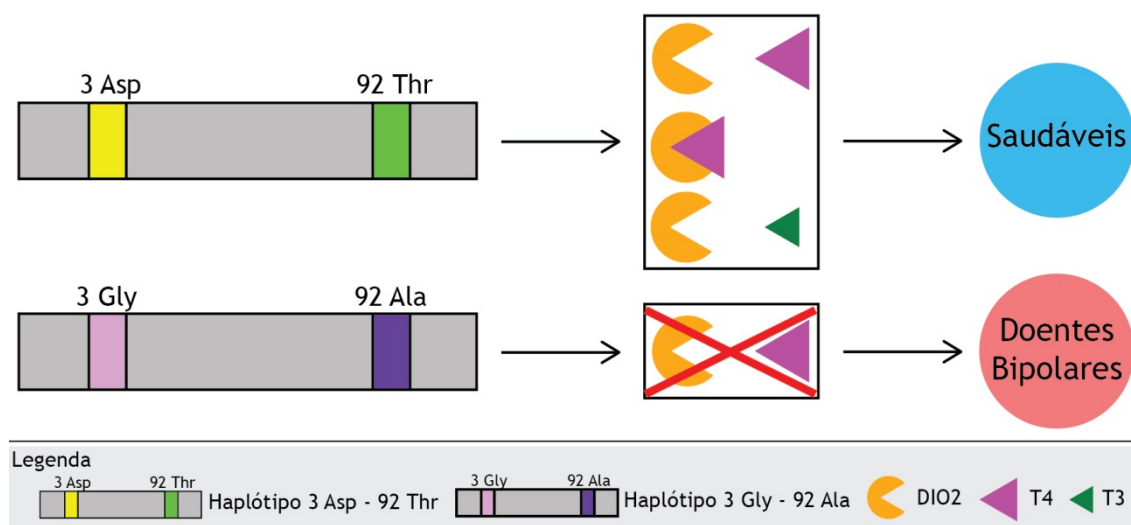


Figura 5 - Esquema representativo dos polimorfismos genéticos da DIO2 que podem modificar a sua actividade. Os doentes bipolares apresentam certos polimorfismos genéticos que se reflectem em alterações funcionais da DIO2. Nos doentes bipolares o haplótipo *3 Gly-92 Ala* expressa-se mais frequentemente. A presença destas alterações genéticas neutraliza a acção da DIO2 - deiodinase tipo 2 e aumenta a vulnerabilidade à doença bipolar. Já o haplótipo *3 Asp-92 Thr*, presente em indivíduos saudáveis, exerce um efeito protector relativamente à doença bipolar, não alterando a função da DIO2.

3.4 - Psicose

A prevalência da psicose como complicação do hipertiroidismo varia de 1 a 20%, de acordo com os estudos publicados.^{14,52} A psicose pode ser uma manifestação de tireotoxicose severa, secundária a bócio multinodular tóxico ou a doença de Graves. A sua ocorrência depende do tempo de duração da doença orgânica e da instabilidade psiquiátrica pessoal.⁵³ A literatura demonstrou casos em que a doença de Graves se manifestou, primariamente, como psicose paranoide^{53,54} e catatonia.⁵⁵ Relativamente a este último caso, a doente estava eutiroideia, embora apresentasse títulos elevadíssimos de anticorpos anti-receptor da TSH e anti-tiroideus, logo a sintomatologia não estava relacionada com as variações hormonais. Dada a fraca resposta aos neurolépticos, a resolução da catatonia só foi conseguida, após a tireoidectomia subtotal.

A inflamação da tiróide, como a que ocorre na tiroidite subaguda, pode precipitar traços de esquizofrenia, mania, depressão psicótica e comportamento paranóide, suficientemente severos, para requerer internamento. Estes sintomas melhoram com a resolução da tireotoxicose e são explicados pelo aumento das HT a nível cerebral.⁵⁶ Um índice de suspeita elevado e uma avaliação clínica cuidadosa são necessários para chegar a este diagnóstico, que pode ser facilmente ignorado se não for considerado.

Por outro lado, cerca de 5% a 15% dos doentes mixedematosos apresentam psicose, tendo sido citados casos de loucura mixedematosa e síndrome de Capgras em doentes com hipotiroidismo.^{25,57} A ocorrência de psicose aguda, com alucinações, paranóia e amnésia precipitada pela encefalopatia de Hashimoto foi também descrita.⁵⁸ Esta caracteriza-se pela elevação dos títulos de anticorpos anti-TPO e, por vezes, anti-tiroglobulina. Interessantemente, a função da tiróide não é clinicamente preditiva.⁵⁸

O hipotiroidismo severo pode ser silencioso, não manifestando quaisquer sinais clínicos, levando a que muitos internistas e psiquiatras não pensem na disfunção tiroideia como possível etiologia das doenças psiquiátricas.⁵⁷

3.5 - Perturbações da Ansiedade

O hipertiroidismo foi, frequentemente, associado às perturbações da ansiedade.³ Placidi et al²⁷ averiguaram que dos indivíduos com doença de Graves, 36% tinham perturbação de pânico, 31,9% ansiedade generalizada, 21,3% fobia simples, 10,6% perturbação obsessivo-compulsiva e 8,5% fobia social.

Mais recentemente, um estudo americano⁵⁹ analisou a prevalência da disfunção tiroideia, num grupo de doentes ansiosos e concluiu que era significativamente maior do que na população geral. Cerca de 6,5% dos doentes com perturbação de pânico apresentavam história de patologia tiroideia, uma percentagem significativamente maior que a população geral, 2,7%. Relativamente à ansiedade generalizada e fobia social, a prevalência de patologia tiroideia nestes doentes foi, respectivamente, 10,4% e 4,2%.⁵⁹ A sintomatologia ansiosa nos doentes com hipertiroidismo deve-se, provavelmente, à activação dos receptores β -adrenérgicos pelas HT.³⁰

Um estudo de corte transversal,⁶⁰ com o objectivo de verificar a correlação entre a função tiroideia e a severidade das crises de pânico, verificou que os indivíduos com agorafobia tinham os valores da T_3 mais elevados do que os controlos, provavelmente, devido ao aumento da deiodinação. Além disso, as crises de pânico eram tanto mais severas, quanto maior fosse a TSH, estando a severidade da ansiedade inversamente relacionada com a T_4L . Concluíram que a severidade das crises de pânico poderia acarretar uma alteração da função hormonal.⁶⁰ Neste contexto, de forma a atingir um estado de equilíbrio, a diminuição da serotonina, responsável pela severidade do ataque de pânico, provoca uma hiperactividade do HPT e estimula a acção da DIO2. Consequentemente, ocorre um aumento da TSH e da conversão da T_4 em T_3 , o que proporciona maior quantidade de serotonina no cérebro. Além disso a T_3 actua nos receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), potenciando o seu efeito ansiolítico³⁷ (fig. 6).

Uma investigação americana⁶¹ em crianças com perturbação obsessivo-compulsiva apurou que estas tinham uma hiperactividade do eixo HPT, pois apresentavam os valores da T_3 , da T_4 totais e da TSH aumentados. Estes valores diminuía após o tratamento com clomipramina. Tendo em conta tais resultados, os investigadores sugeriram que, os doentes com perturbação obsessivo-compulsiva refractária poderiam beneficiar com a redução da actividade do eixo HPT, através da administração de anti-tiroideus.⁶¹ Porém, estas alterações hormonais podem resultar de uma resposta adaptativa à perturbação psiquiátrica primária, retornando à normalidade após o tratamento desta patologia. Assim, não está bem esclarecida a função da tiróide na etiologia da doença obsessivo-compulsiva.

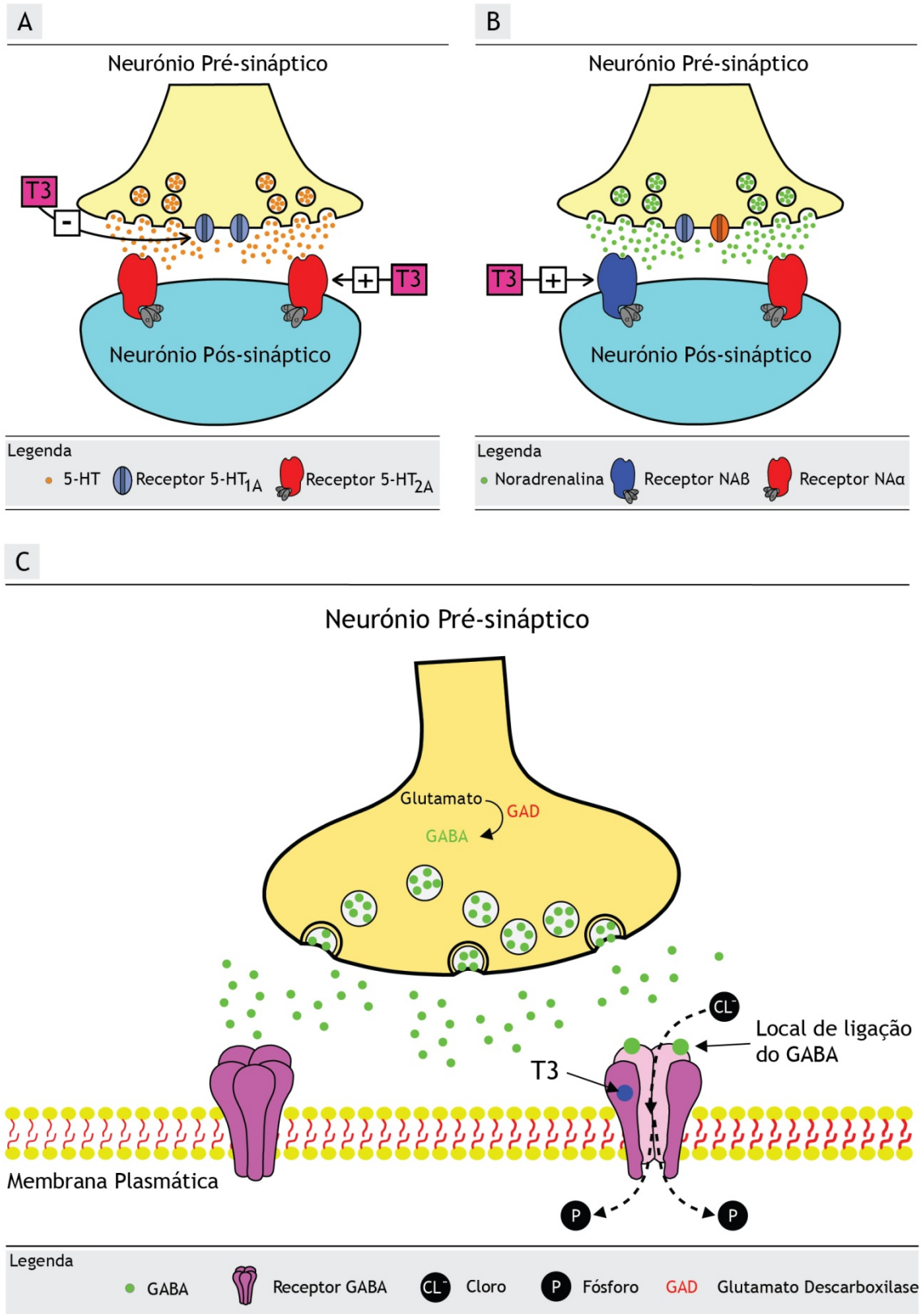


Figura 6 - Esquema representativo da acção das hormonas tiroideias nos sistemas serotinérgico (A), noradrenérgico (B) e gabaérgico (C). (A) - A T₃ actua como neuromodulador do sistema serotinérgico, estimulando os receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A} e inibindo os receptores pré-sinápticos 5-HT_{1A}. O que provoca um aumento da serotonina cerebral. (B) - A T₃ potencia a acção do receptor β- adrenérgico pós-sináptico, aumentando a noradrenalina cerebral. (C) - A T₃ liga-se ao receptor gabaérgico pós-sináptico, num local diferente do GABA, estimulando a sua abertura e potenciando o efeito ansiolítico do GABA. 5-HT - serotonina.

Por outro lado, uma perturbação obsessivo-compulsiva prévia pode ser exacerbada pela disfunção tiroideia, actuando a última como comorbilidade. Por exemplo, foi publicado um caso de um indivíduo com perturbação obsessivo-compulsiva prévia, cujo hipotireoidismo agravou a patologia psiquiátrica primária, sob a forma de psicose.⁶²

Para além da função tiroideia, também a auto-imunidade tiroideia foi relacionada com a ansiedade. Um estudo italiano⁶³ avaliou a relação entre as perturbações da ansiedade e do humor e a auto-imunidade tiroideia na comunidade. Os indivíduos com pelo menos um diagnóstico de perturbação de ansiedade apresentaram, com maior frequência, positividade para os anticorpos anti-TPO, que os sem patologia psiquiátrica [*odds ratio* (OR) = 4.2; Intervalo de confiança (IC) 95% = 1,9-38,3]. Tal sugeriu que, os indivíduos da comunidade com auto-imunidade tiroideia tinham um risco acrescido de sofrer de patologia psiquiátrica.⁶³ A relação entre a tiroidite auto-imune e as perturbações do humor e da ansiedade pode ser explicada por outro mecanismo relacionado com a patogenia auto-imune da tiróide, que não o hipotireoidismo. Uma desregulação neuroendócrina comum a ambas as patologias pode ser a responsável por esta relação.

Gulseren et al⁶⁴ investigaram qual o efeito das diversas disfunções tiroideias (hipo/hipertireoidismo evidentes; hipo/hipertireoidismo subclínicos) nos níveis da ansiedade e o respectivo impacto na qualidade de vida dos indivíduos, bem como as alterações ocorridas depois do tratamento endócrino. Verificada a reversão para o estado eutiroideu, todos os grupos melhoraram os sintomas psiquiátricos, apesar de não terem sido usados medicamentos desse foro. A qualidade de vida deteriorou-se com a disfunção tiroideia e melhorou com o tratamento da mesma.

3.6 - Perturbação Pós-Stress Traumático

A relação entre a perturbação pós-stress traumático e a função tiroideia tem sido descrita desde há muito tempo. Já em 1927, Bram verificara que, em mais de 3000 casos de tireotoxicose, 85% tinham história prévia de perturbação pós-stress traumático.⁶⁵

A tiróide participa no metabolismo corporal ajustando as mobilizações energéticas, segundo as necessidades do indivíduo. Assim, perante uma situação stressante, em que é necessário um maior gasto energético, verifica-se um aumento das hormonas tiroideias e das catecolaminas. Por outro lado, perante situações de impotência absoluta e submissão forçada, cuja mobilização da energia é em vão, ocorre um mecanismo de poupança energética, com diminuição da secreção das hormonas tiroideias e das catecolaminas (fig.7).⁶⁵

Em indivíduos sujeitos a um aumento do estado de alerta e combate, como os veteranos de guerra, verificou-se um aumento crónico da T_3L , T_4 total e uma diminuição da TSH.⁶⁶ Já os prisioneiros de guerra obrigados à submissão e as crianças abusadas sexualmente apresentaram uma diminuição dos valores da T_3 .^{65,67}

Porém, num estudo efectuado em mulheres adultas sexualmente abusadas na infância, observou-se um aumento da T_3L e uma diminuição da TSH correlacionados, positivamente, com a perturbação pós-stress traumático. É possível que, com o passar do tempo, as respostas hormonais variem de acordo com a resposta comportamental do indivíduo. Assim, o estado de poupança energética, perante a impotência na infância, pode transformar-se num estado de mobilização energética na idade adulta, em resposta ao evento traumático.⁶⁸

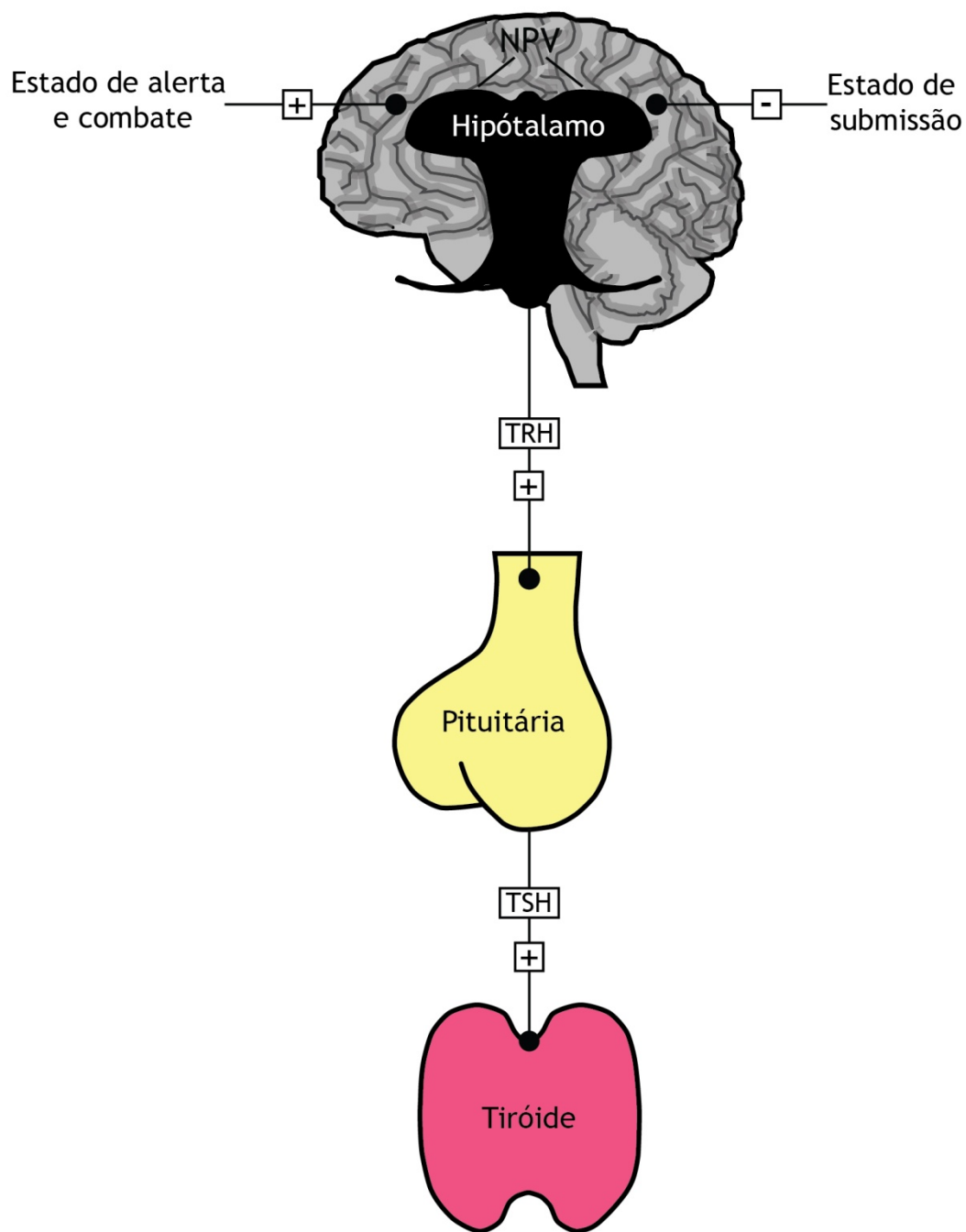


Figura 7 - Esquema representativo das alterações do eixo hipotálamo-pituitária-tiróide perante eventos stressantes. O estado de alerta e combate requer uma mobilização de energia, logo o eixo HPT é activado e ocorre um aumento da produção das hormonas tiroideias. Por outro lado, perante a impotência extrema e a necessidade de submissão, impõe-se uma poupança energética, como o esquema adaptativo mais eficaz. Nestas situações verifica-se uma inibição do eixo HPT. NPV - núcleo paraventricular do hipotálamo.

3.7 - Demência

A demência é uma síndrome caracterizada pelo compromisso da função cognitiva, acompanhada por um declínio funcional e ocupacional. Muitos estudos têm sido realizados, na tentativa de esclarecer as possíveis etiologias, os marcadores biológicos e os factores causais. Neste contexto, tanto o hipertiroidismo como o hipotiroidismo, têm sido associados à demência.

O estudo de Framingham⁶⁹ seguiu, por um período de 12,7 anos, 1864 indivíduos eutiroideus e com boas funções cognitivas. Este apurou que as mulheres cujos valores da TSH eram $< 1,0$ mU/L ou $> 2,1$ mU/L tinham o dobro do risco de desenvolver doença de Alzheimer. No sexo masculino não foi possível constatar tal facto, contudo o número de indivíduos era menor.

Um estudo recente na população brasileira com idade ≥ 65 anos, encontrou uma forte associação entre o hipertiroidismo subclínico, qualquer tipo de demência [OR 4,1; IC 95% 1,3-13,1] e demência vascular [OR 5.3 IC 95% 1,1-26,4].⁷⁰ Tais dados consolidaram os verificados no estudo de Roterdão,⁷¹ em que o hipertiroidismo subclínico, especialmente quando associado à presença de anticorpos anti-TPO, triplicava o risco de demência e de doença de Alzheimer. Uma investigação americana também revelou que os valores aumentados da T_4 livre e total estavam, consistentemente, associados a demência e a doença de Alzheimer.⁷²

Contudo, num estudo de seguimento holandês,⁷³ não se encontrou associação entre a disfunção tiroideia, demência e doença de Alzheimer. No entanto, os indivíduos com os valores aumentados da T_4 total e da rT_3 apresentavam na ressonância magnética, uma maior atrofia do hipocampo e da amígdala.⁷³

Estudos sugeriram que os valores aumentados da T_4 estavam associados ao aumento dos emaranhados neurofibrilares e das placas neuríticas, fortalecendo a hipótese de que a função tiroideia, mesmo dentro da variação normal, pode estar envolvida na patofisiologia da demência e da doença de Alzheimer.⁷²

Além disso, a elevação da T_4 poderá dever-se à neurodegeneração do hipocampo. Um estudo de seguimento de 6 anos⁷⁴ verificou que, antes da doença de Alzheimer ser detectada clinicamente, ocorria diminuição do volume do lobo temporal medial. Sabe-se que o hipocampo está envolvido no ajuste da actividade basal da tiróide, através de conexões com o hipotálamo e que este exerce um efeito negativo no eixo, diminuindo a expressão do gene para a TRH.⁷⁵ Assim, é fácil perceber que ao estar atrofiado, o feedback negativo diminui e surge elevação da T_4 (fig. 8). Tendo em conta o surgimento insidioso e a progressão lenta da doença de Alzheimer, o aumento da função tiroideia pode ser uma marca de demência subclínica, mais que um factor causal.

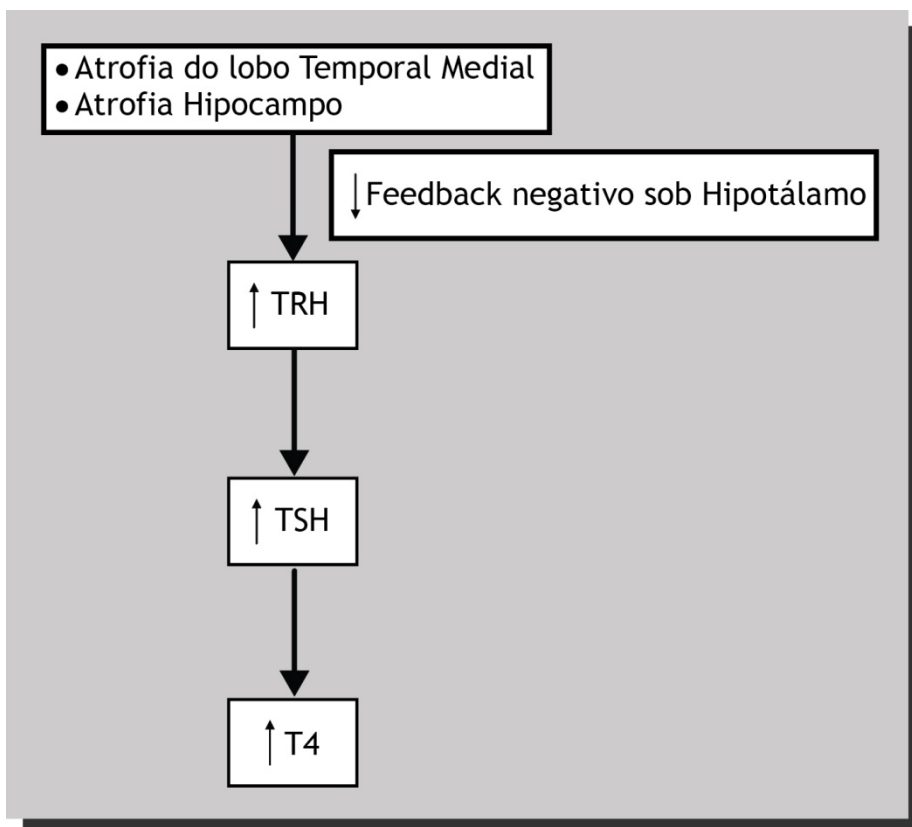


Figura 8 - Esquema representativo do aumento da T_4 como consequência da doença de Alzheimer. A neurodegeneração do hipocampo diminui o efeito repressor que este tem sobre o hipotálamo, aumentando a secreção da TRH e, conseqüentemente da TSH e da T_4 . Assim, a atrofia do hipocampo pode reflectir-se, perifericamente, no aumento da T_4 sérica.

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a T_3 regula a expressão do gene da proteína precursora amilóide (APP): reprime a actividade da APP, o seu processamento e a sua secreção nas células do neuroblastoma.^{76,77} O estado hipotiroideu aumenta a expressão do gene da APP no cérebro de ratos.⁷⁸ Logo, a diminuição das HT no cérebro pode contribuir para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, directamente pelo aumento da APP e, conseqüentemente, aumento dos péptidos $a\beta$ amilóide e β -amilóide. Além disso, a TRH regula a actividade da enzima responsável pela fosforilação da proteína Tau. A diminuição da TRH provoca um aumento da fosforilação da mesma⁷⁹ (fig. 9). A proteína Tau fosforilada provoca disfunção celular, sendo encontrada, frequentemente, nos cérebros dos doentes com Alzheimer.

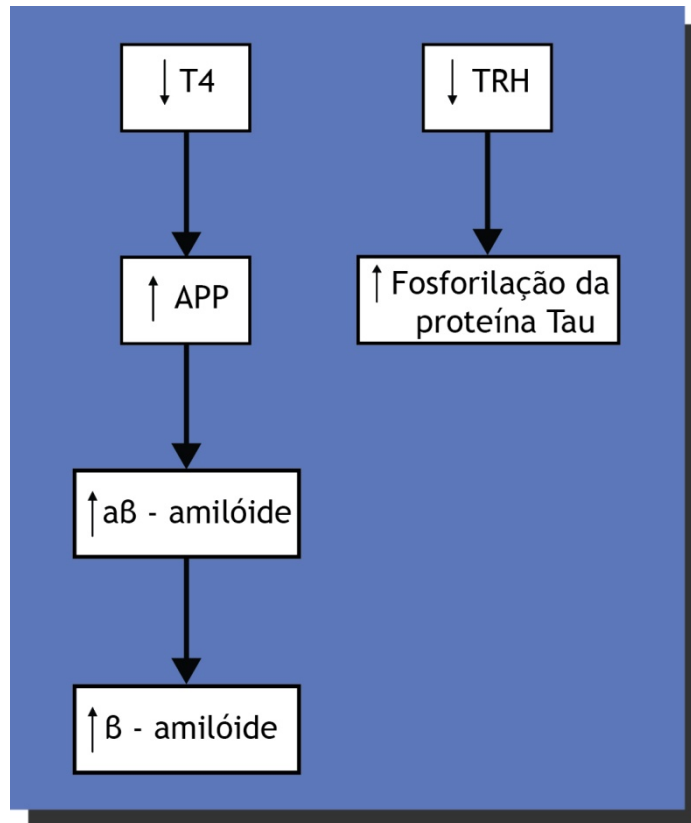


Figura 9 - Esquema representativo da importância da diminuição da T_3 e da TRH na etiologia da demência de Alzheimer. A T_3 tem um efeito repressor na proteína precursora amilóide (APP). Assim, a diminuição da T_3 provoca um aumento da APP e, conseqüentemente, aumento dos péptidos a β -amilóide e β -amilóide, implicados na patogenia da demência de Alzheimer. Por outro lado, a diminuição da TRH promove a fosforilação da proteína Tau, também implicada na patogenia da demência de Alzheimer.

As elevações da T_3 e da T_4 podem ser consideradas marcadores da doença ou factores causais da mesma. As hormonas tiroideias em excesso, favorecem a morte neuronal, através do aumento do stress oxidativo e da diminuição dos metabolitos anti-oxidantes.^{31,32} O hipertiroidismo pode causar, igualmente, demência de origem vascular, pois intervém no espessamento da membrana vascular e na destruição do capilar⁸⁰ (fig. 10).

No que concerne ao desempenho cognitivo, um grupo de investigadores⁸¹ constatou que os indivíduos saudáveis com idade superior a 64 anos e com os valores da TSH aumentados ou da T_4L dentro da variação normal - alta, tinham um pior desempenho no *Mini-Mental State Examination Test*. Tais resultados sugeriram que a pesquisa da função tiroideia deve ser efectuada nos idosos saudáveis com declínio cognitivo.

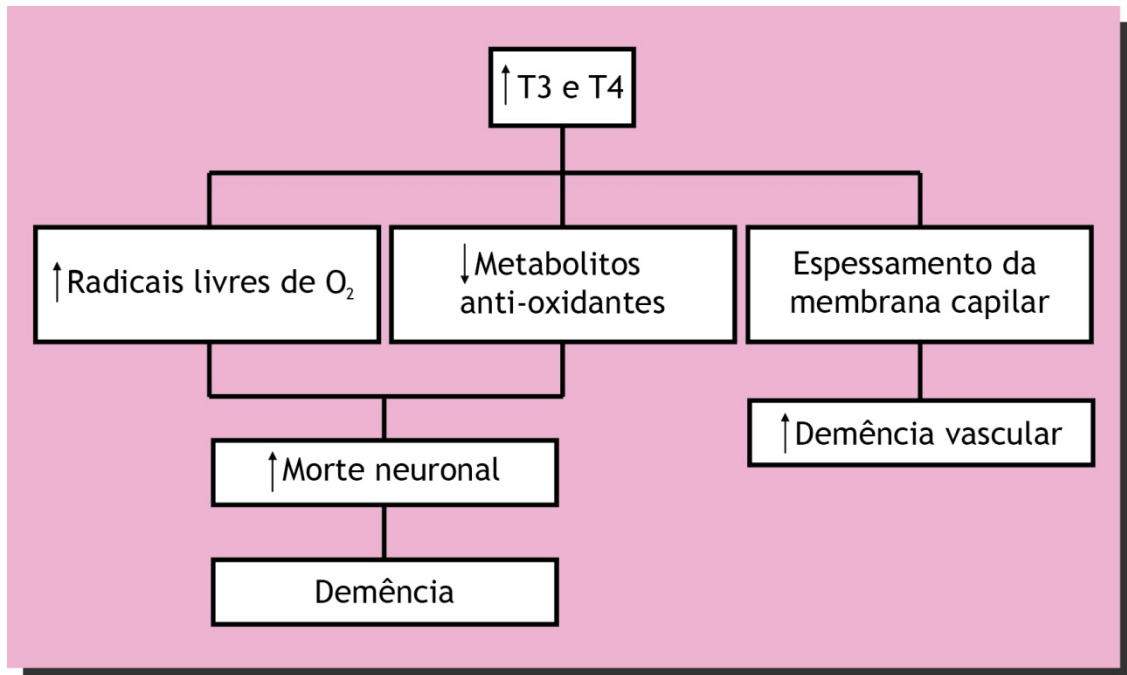


Figura 10 - Esquema representativo da importância do aumento da T_3 e da T_4 na etiologia das demências de Alzheimer e vascular. A elevação das hormonas tiroideas tem um efeito neurotóxico que pode precipitar o desenvolvimento da demência. Assim, a elevação da T_3 e da T_4 provoca um aumento de radicais livres de O_2 e diminui os mecanismos protectores - metabolitos anti-oxidantes, o que provoca morte neuronal e demência. Além disso, a elevação das hormonas tiroideas propicia o espessamento da membrana vascular e destrói o capilar, logo aumenta o risco de demência vascular.

Em contrapartida, um estudo sueco⁸² verificou que os idosos com idade superior a 75 anos e com os valores da TSH normal-altos tinham resultados substancialmente melhores, nos testes da memória prospectiva. Esta divergência de resultados verificada nos estudos anteriores deve-se, provavelmente, ao número limitado das amostras observado em ambos.

Davis et al⁸³ realizaram um estudo com o objectivo de mensurar a quantidade de hormonas tiroideas no córtex pré-frontal dos cérebros *post-mortem*, dos doentes com Alzheimer. A T_3 estava diminuída nos cérebros com alterações neuropatológicas relativas a estágios terminais da doença. Nos estágios iniciais da doença, os valores da T_4 e da T_3 eram similares aos controlos. Um outro estudo verificou que os indivíduos com elevação da T_4 sérica eram melhores respondedores ao donepezilo, provavelmente, porque estariam numa fase inicial da demência.⁸⁴ O donepezilo é um inibidor da acetilcolinesterase que potencia a actividade da DIO2, aumentando a conversão da T_4 em T_3 .⁸⁴ Assim, a triagem da função tiroideia, aquando do início da terapêutica, pode ser importante na previsão da resposta à mesma.

3.8 - Perturbações da Personalidade e Criminalidade

As perturbações da personalidade agrupam-se em três grupos: grupo A - paranóide, esquizóide e esquizotípica; grupo B - anti-social (psicopatia), *borderline* (estado limite), histriónica e narcísica; grupo C - evitante, dependente e obsessivo-compulsiva.⁸⁵

Poucos estudos foram realizados com o objectivo de encontrar uma associação entre a função tiroideia e as diferentes perturbações da personalidade existentes. Porém, dados revelaram que o valor da T_3 pode ser importante como marcador biológico para o abuso, o desvio social e o comportamento violento.⁸⁶

Num estudo sueco⁸⁷ observou-se que os jovens delinquentes apresentavam uma elevação dos valores da T_3 , em comparação com os estudantes normais. Desses, os que apresentavam valores da T_3 mais elevados exibiam mais dificuldades de adaptação durante a encarceração. Após o seguimento por um período de 30 anos, os delinquentes com os valores da T_3 acima da média dos controlos, tinham registos de criminalidade 3,8 vezes mais frequentes.

Um estudo de seguimento⁸⁸ decorrido durante 6-8 anos, numa subpopulação psiquiátrica, teve como objectivo avaliar a viabilidade dos marcadores biológicos na perturbação da personalidade anti-social. Os resultados evidenciaram que os indivíduos com recidivas criminais tinham valores mais elevados da T_3 do que os que não voltavam a cometer crimes e bem mais elevados que os controlos. Estes marcadores permaneceram estáveis ao longo do tempo, indicando alterações crónicas no eixo HPT destes indivíduos.⁸⁸

Stålenheim et al⁸⁶ verificaram que em 61 homens eutiroideus, alguns com perturbação de personalidade do grupo A e outros com perturbação da personalidade do grupo B - *borderline* apresentavam a T_3 aumentada e a T_4 reduzida, em comparação com os controlos. Porém, os indivíduos com perturbação da personalidade do grupo C não tinham alterações hormonais, quando comparados com os controlos. O abuso e a dependência de álcool e drogas, bem como a repetição de crimes, tanto violentos como não violentos, foram fortemente relacionados com as variações hormonais, acima referidas. Aplicando a escala *Psychopathy Checklist - Revisited* (PCL-R) que avalia os traços da perturbação da personalidade anti-social, o valor aumentado da T_3 foi mais associado ao factor 2 da PCL-R (estilo de vida anti-social crónico e desvio social), que ao factor 1 (egoísmo, insensibilidade, crueldade, falta de remorsos). Contudo, não se encontrou relação entre a TSH e qualquer perturbação comportamental.⁸⁶

A 37 abusadores sexuais, sem medicação prévia, foram rastreadas as HT periféricas, as globulinas transportadoras e os anticorpos anti-tiroideus.⁸⁹ Os traços de personalidade característicos do factor 1 e 2 da PLC-R foram correlacionados com o aumento da razão T_3 total/ T_4 total. Tais resultados podem dever-se ao aumento da deiodinação periférica.⁸⁹ Como

a perturbação da personalidade anti-social está associada à diminuição das reacções afectivas e autónomas perante um stress emocional severo, é compreensível que as alterações tiroideias sejam o oposto das verificadas na depressão.⁸⁹

Além disso, foi documentado que o hipertiroidismo pode alterar o comportamento dos indivíduos, motivando-os a quebrar a lei. Assim, este diagnóstico pode ser usado como critério de defesa.⁹

Quanto à perturbação da personalidade *borderline*, cerca de 25% dos indivíduos têm diminuição da resposta da TSH ao TRH.⁹⁰ Apesar da prevalência de anticorpos anti-tiróideus não estar estudada nestes indivíduos, verificou-se que num doente com perturbação da personalidade *borderline* e com tiroidite auto-imune, os títulos de anticorpos flutuavam de acordo com as oscilações do humor e sintomas psicóticos.⁹⁰

3.9 - Abuso de Substâncias

Tendo presente as alterações tiroideias verificadas na perturbação da personalidade anti-social e nos comportamentos violentos e estando estes intimamente relacionados com o abuso de substâncias, tornou-se crucial estudar a influência das hormonas tiroideias no *craving* (desejo intenso de consumir uma determinada substância).

Assim, Leggio et al⁹¹ testaram a função tiroideia em 25 dependentes alcoólicos, verificando uma correlação inversa entre os valores da TSH e os resultados da *Penn Alcohol Craving Scale* e da *Obsessive-Compulsive Drink Scale* (OCDS) e uma correlação directa entre os valores da T₃ e os resultados da OCDS. Após 12 semanas de abstinência, constataram que apenas os valores da T₃L permaneciam directamente relacionadas com os resultados da OCDS.

As alterações da TSH no *craving* podem ser explicadas pela influência que o sistema dopaminérgico tem sobre o mesmo. O aumento da dopamina é responsável pelo desejo de consumir, produzindo uma sensação de prazer no indivíduo.⁹¹ A dopamina é regulada negativamente pelos receptores dopaminérgicos do tipo 2 (D2). A activação destes receptores suprime a síntese e o metabolismo da dopamina no estriado e nos neurónios mesocorticolímbicos. Assim, o desejo de consumir álcool está inversamente relacionado com a disponibilidade dos receptores D2. A diminuição da disponibilidade dos receptores D2 eleva os níveis da dopamina que exercem um efeito inibitório sobre a TRH e, consequentemente, sobre a TSH⁹¹ (fig. 11).

Além disso, a diminuição da TSH está relacionada com os sintomas depressivos e a ansiedade, podendo aumentar a necessidade de consumir álcool.

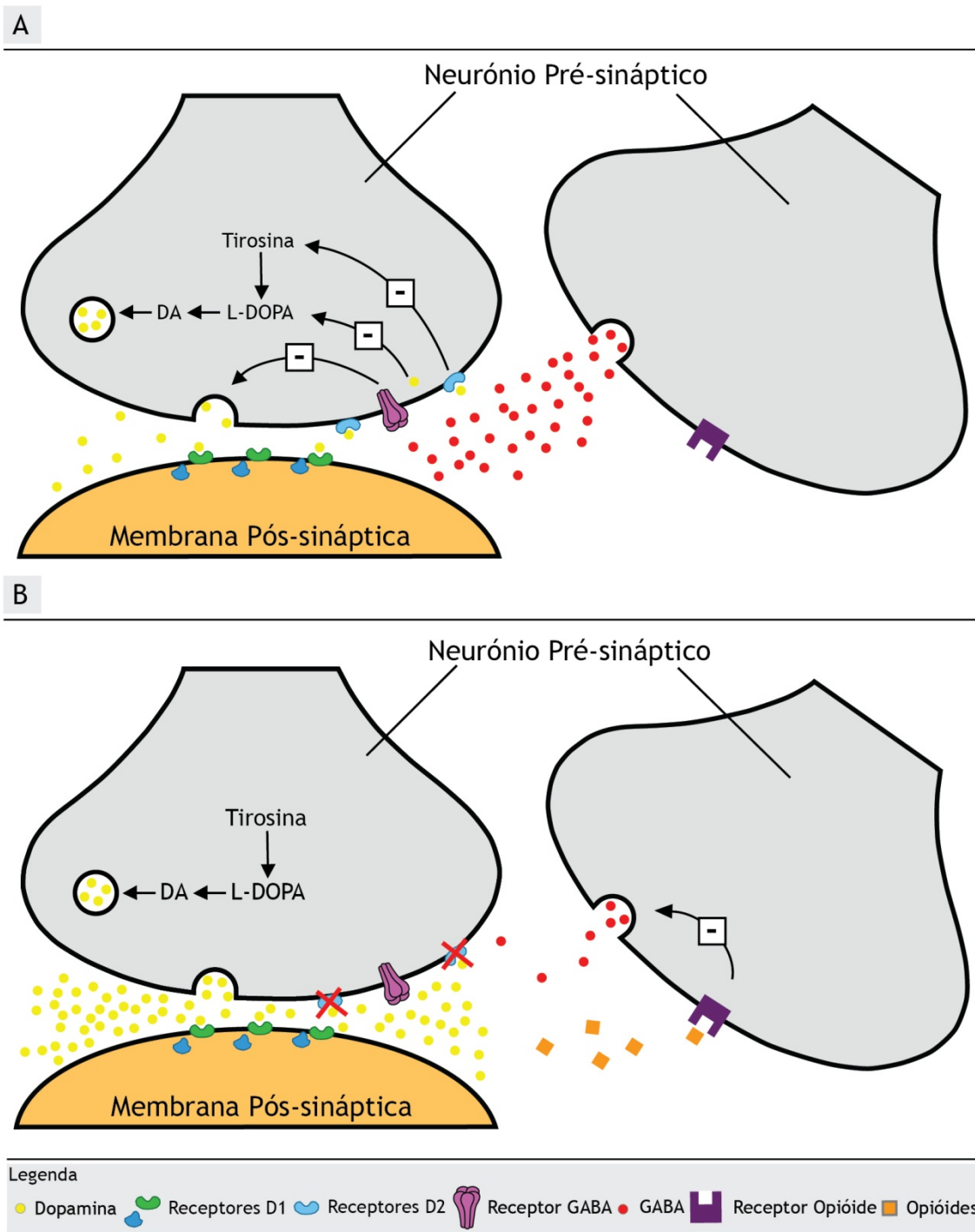


Figura 11 - Esquema representativo dos processos neuronais que ocorrem no *craving*. O sistema dopaminérgico tem um papel activo no *craving*. A libertação de dopamina em excesso, no estriado, desencadeia uma sensação de prazer no indivíduo. Existem mecanismos auto-reguladores que suprimem a síntese e a libertação de dopamina, nomeadamente o receptor pré-sináptico D2 e o receptor pré-sináptico gabaérgico. O GABA liga-se ao receptor gabaérgico pré-sináptico do neurónio dopaminérgico, impedindo a libertação de dopamina. Assim, o **esquema A** representa os processos de controlo neuronal num indivíduo, que não consuma substâncias de abuso. O **esquema B** representa os mecanismos através dos quais as substâncias de abuso podem interferir na secreção da dopamina. Assim, o álcool diminui a disponibilidade dos receptores D2, impedindo a recaptação da dopamina e a inibição da sua secreção. Porém, também pode actuar ao nível dos receptores opióides. Tal como os opióides, ele liga-se aos receptores opióides e inibe a libertação do GABA pelo neurónio. Quando este processo está inibido, ocorre um aumento da secreção de dopamina na fenda sináptica e, conseqüentemente, aumenta o desejo de consumir, pelo prazer adquirido. Note que a dopamina inibe o eixo HPT, o que explica a diminuição da TSH observada nestes doentes.

Já a elevação da T_3 está directamente relacionada com a compulsão por álcool, permanecendo como um marcador crónico do *craving*. Tais dados foram consistentes com o estudo de Baumgartner et al.⁹² Este verificou que o consumo de álcool em ratos, tanto dependentes como não dependentes, aumentava a actividade da deiodinase tipo 2 no córtex pré-frontal, advindo um aumento da T_3 e, conseqüentemente, um hipertiroidismo celular que persistia por mais de um mês de abstinência. Além disso, os ratos com comportamento dependente tinham a DIO3 na amígdala inibida. Tais dados sugeriram que o aumento da concentração da T_3 na amígdala pode estar relacionado com os mecanismos de recompensa, provocando o desenvolvimento da dependência.⁹²

Contrariamente, um estudo turco constatou que após a interrupção recente do consumo de álcool, a T_3L e a T_4L permaneciam normais, porém diminuía passado um mês.⁹³ Esta diminuição pode resultar do uso de benzodiazepinas, na desabituacão alcoólica. Constataram ainda que os doentes altamente agressivos, cuja idade de início de consumo era baixa, apresentavam valores hormonais mais baixos. Os investigadores concluíram que os valores reduzidos das hormonas tiroideias podiam resultar do consumo pesado de álcool.⁹³

Cerca de um terço dos alcoólicos têm diminuição da resposta da TSH à TRH durante a desintoxicação alcoólica, mas também passadas semanas de abstinência. Além disso, a diminuição da resposta da TSH à TRH está relacionada com a severidade dos sintomas de abstinência, podendo ser preditiva de recaídas.⁹⁴

Mais ainda, o álcool tem um efeito tóxico dose - dependente na tiróide,⁹³ logo consumos pesados poderão, eventualmente, provocar disfunção tiroideia.

O consumo de estupefacientes pode também alterar a função tiroideia. A morfina provoca atrofia da tiróide, bem como a diminuição dos valores da TSH.⁹⁵ Um estudo realizado em Pequim⁹⁶ verificou que os consumidores de heroína, em abstinência aguda, apresentavam a TSH diminuída e as HT normais. A alteração do valor da TSH mantinha-se por 90 dias, sugerindo a sua associação com os sintomas de abstinência crónica e recaída. Após 90 dias de seguimento, os valores da TSH estavam normais e os da T_3L aumentados, em consequência do aumento da conversão periférica.⁹⁵

Os consumidores pesados de marijuana (mais de 8 anos) apresentavam diminuição da T_4 , quando comparados com outros consumidores mais recentes e com os controlos.⁹⁶ Apesar de não estar completamente esclarecido em humanos, experiências em ratos sugeriram que o metabolito activo da marijuana - $\Delta 9$ -tetraidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC) liga-se aos receptores endocannabinóides na tiróide e inibe a libertação da T_3 e da T_4 .⁹⁷

3.10 - Ideação Suicida

O suicídio é a oitava causa, mais frequente, de morte nos adultos.⁹⁸ Pesquisas revelaram que mais de 90% dos indivíduos que cometem suicídio têm uma doença psiquiátrica importante, estando metade clinicamente deprimida, aquando da intenção de o realizar. Quase um terço dos suicídios ocorre em pessoas com alcoolismo crónico, esquizofrenia, perturbação da ansiedade, entre outros.⁹⁸ Assim, dada a importância da tiróide nessas patologias, torna-se crucial verificar se existe uma relação directa entre a disfunção tiroideia e a ideação suicida.

O suicídio foi sugerido como parte de um padrão de comportamento regressivo, através do qual o indivíduo desvia a agressividade para si próprio. Os traços de temperamento suicida incluem: raiva, agressividade, ansiedade, impulsividade, isolamento, introversão e depressão.⁹⁹ A relação entre as hormonas tiroideias e os traços de personalidade de 100 doentes eutiroideus que tentaram suicídio foi investigada. No sexo masculino, a diminuição do valor da razão T_3/T_4 correlacionava-se directamente com o isolamento e inversamente com a agressividade.⁹⁹ Tendo em conta que estes dados provêm de um estudo de corte-transversal, não implicam, necessariamente, uma relação causal. Porém, tais dados sugerem que a tiróide pode estar associada a certos parâmetros de personalidade característicos dos suicidas.⁹⁹ Reforçando esta hipótese, um estudo em 20 doentes eutiroideus que tentaram suicídio, demonstrou que a diminuição da T_3 estava associada a um maior desejo de suicídio e a sintomatologia depressiva severa.¹⁰⁰

Duval et al¹⁰¹ apuraram que os indivíduos com história positiva de tentativa de suicídio tinham a T_4L diminuída, embora dentro da variação normal, quando comparados com os controlos. Além disso, os indivíduos com tentativa de suicídio recente apresentavam não só diminuição da T_4L , mas também diminuição da variação nocturna da TSH.

Em paralelo com estes achados, documentou-se que os níveis da transtiretina no LCR encontravam-se reduzidos em doentes deprimidos com ideação suicida.¹⁰² Tal alteração foi directamente relacionada com a severidade da ideação suicida. Verificou-se também uma correlação positiva entre os níveis da transtiretina e dos metabolitos da serotonina no LCR. Neste contexto, a produção reduzida de transtiretina no plexo coroideu proporciona uma menor quantidade de hormonas tiroideias, a nível cerebral - hipotiroidismo central. Consequentemente, verifica-se um défice de serotonina e uma maior susceptibilidade para a ideação suicida e mesmo suicídio.¹⁰²

No que concerne ao hipertiroidismo, um estudo retrospectivo em 43633 indivíduos tratados com iodo radioactivo ou cirurgia para o hipertiroidismo, não confirmou um risco aumentado de suicídio - [risco relativo 0,93; IC 95% 0,68-1,26].⁸

3.11 - Síndrome do Doente Eutiroideu

A função tiroideia pode estar alterada noutras patologias orgânicas, não estando necessariamente associada a patologia tiroideia. Esta situação denomina-se síndrome do doente eutiroideu e pode manifestar-se em situações como: desnutrição, processos infecciosos agudos/crónicos, doença hepática, neoplasias, enfarte agudo do miocárdio, doença renal, ingestão de drogas, etc. As hormonas T_4 , T_3 e rT_3 oscilam, de acordo com a severidade da doença. É frequente observar redução da T_3 ou T_4 isoladamente, ou em conjunto em 35%, 33% e 21%, respectivamente. A TSH pode estar elevada ou diminuída.¹⁰³ Já a hipertiroxinemia ocorre apenas em 1%.²³ Estas variações hormonais podem representar um mecanismo adaptativo, de maneira a minimizar o gasto metabólico provocado por uma doença não tiroideia. Por outro lado, podem dever-se ao aumento de certas citocinas circulantes como a IL-6, TNF- α e IL-8¹⁰³ (fig.12).

As doenças psiquiátricas também podem ser responsáveis por alterações nos testes da função tiroideia. Estas não reflectem a presença de disfunção tiroideia, logo não têm significado clínico. Caracteristicamente são transitórias, normalizando 5-10 dias após a correcção da descompensação aguda da perturbação psiquiátrica.²³ A elevação da T_4L é a mais comum, podendo ser encontrada em 33% dos doentes psiquiátricos, particularmente na esquizofrenia, psicose afectiva e em consumidores de anfetaminas.²³ A hipotiroxinemia é menos comum na descompensação aguda das perturbações psiquiátricas, sendo relatada em 8,3% a 9%.¹⁰³ Um estudo de 2006, em 250 doentes com depressão major constatou que 6,4% tinham a síndrome da T_3 reduzida.¹⁰⁴ A depressão de carácter endógeno foi relacionada com o aumento da rT_3 .²³ Nas agudizações das doenças psiquiátricas a TSH pode estar normal ou aumentada.²³

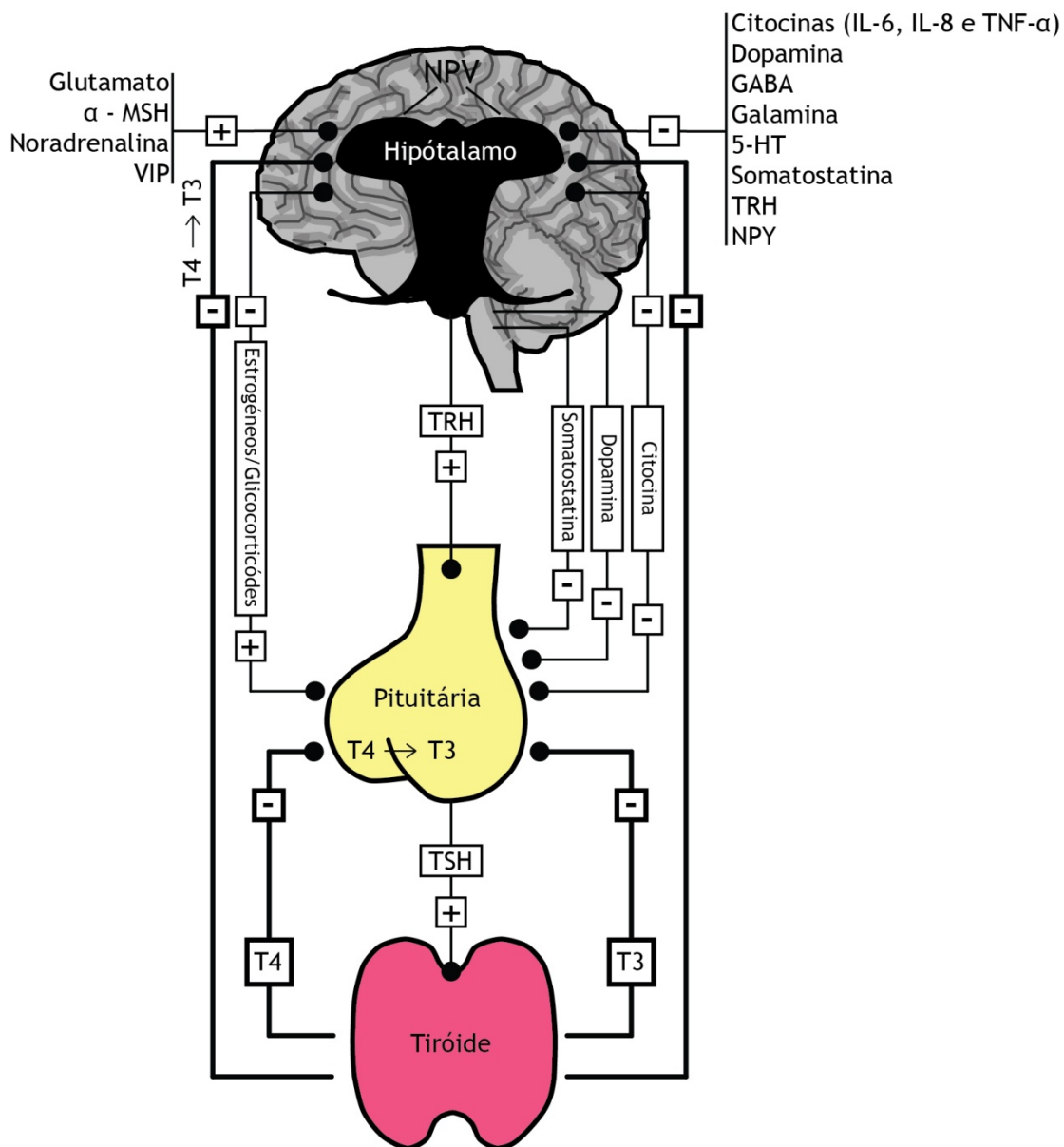


Figura 12 - Esquema representativo do eixo hipotálamo-pituitária-tiróide e dos factores modificadores do mesmo. O eixo hipotálamo-pituitária-tiróide (HPT) é modificado por vários factores. Assim, no esquema, as setas com um sinal negativo representam a inibição de um dado factor sob determinado ponto do eixo. Tal provoca uma diminuição das hormonas a nível periférico. Já as setas com um sinal positivo representam o efeito estimulador que determinado factor tem sobre o eixo HPT. Também os próprios produtos do eixo exibem um feedback negativo sobre o mesmo, estando na imagem representado com setas a negrito. α-MSH - hormona estimuladora do melanócito; 5-HT - serotonina; NPY - neuropeptído Y; TRH - hormona estimuladora da tireotropina; VIP - péptido intestinal vasoactivo.

3.12 - Tratamento das Perturbações Psiquiátricas

Após a abordagem das diversas síndromes psiquiátricas que podem surgir devido a patologia tiroideia, resta esclarecer o tratamento destas doenças, o benefício da associação hormonal à terapêutica dos doentes psiquiátricos e ainda, se determinados tratamentos psiquiátricos afectam a função da tiróide.

A maioria dos indivíduos com patologia tiroideia que manifesta sintomatologia psiquiátrica reverte com a restauração do estado eutiroides. Em doentes com hipotireoidismo documentou-se o efeito benéfico da terapia de reposição com levotiroxina (L-T₄), bem como da reposição combinada da L-T₄ e T₃. Já no hipertireoidismo, as manifestações psiquiátricas podem reverter com anti-tiroideos, β-bloqueantes e com a tiroidectomia.^{35,54,55}

Quanto ao efeito benéfico da associação hormonal à terapêutica psiquiátrica, surgiram evidências que devia ser considerada a associação de doses suprafisiológicas da T₃ e/ou T₄ à terapêutica dos doentes com depressão unipolar, depressão bipolar e distímia refractária, uma vez que tal era segura e acelerava a resposta terapêutica.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Além disso, constatou-se que a L-T₄ aumentava a eficácia dos antidepressivos tricíclicos e de alguns inibidores selectivos da recaptação da serotonina como a sertralina, não se mostrando eficaz quando associada à paroxetina.³³

Num estudo americano,¹⁰⁸ uma elevada percentagem de doentes bipolares tipo II resistentes ao tratamento, beneficiou com a associação da T₃ à terapêutica estipulada. A dosagem da T₃ utilizada foi duas vezes superior ao convencional para a depressão unipolar. Dos doentes em estudo, 84% experimentaram melhoria e 33% remissão completa.¹⁰⁸ A L-T₄ mostrou-se eficaz no tratamento de manutenção dos doentes bipolares com ciclos rápidos e naqueles que não respondiam à terapia convencional. Nestes indivíduos são necessárias dosagens de 250-600 mcg/dia para o efeito terapêutico ser atingido e, surpreendentemente, a hipertiroxinémia é bem tolerada.³⁴

A levotiroxina também pode ser útil no tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva com resposta terapêutica parcial ao tratamento convencional, pois aumenta a eficácia dos anti-psicóticos atípicos.⁶²

Além disso, foi demonstrado que as hormonas tiroideias, usadas como terapia adjuvante ao lítio e à electroconvulsivoterapia, melhoravam os défices cognitivos secundários ao tratamento com lítio e a perda de memória secundária à electroconvulsivoterapia.¹⁰⁹

Relativamente à influência dos tratamentos psiquiátricos na função tiroideia, verificou-se que determinados tratamentos psiquiátricos podem afectar a função tiroideia (tabela I).

Tabela I - Tratamentos psiquiátricos modificadores da função tiroideia.

Tratamentos Psiquiátricos	Alterações Hormonais
<i>Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina</i>	↑ DIO2
<i>Sertralina</i>	↑ TSH; ↑ T ₄ ; ↑ DIO2
<i>Reboxetina</i>	↑ T ₄ ; ↓ TSH
<i>Lítio</i>	↑ DIO2; ↓ DIO3; ↓ TSH; ↓ T ₄ e T ₃ Tiroidite silenciosa e tireotoxicose → dano celular directo
<i>Electroconvulsivoterapia (ECT)</i>	↑ TRH; ↑ TSH
<i>Estimulação Magnética Repetitiva Transcraniana (RTMS)</i>	↑ TSH em deprimidos

Os antidepressivos com diferentes mecanismos de acção provocam diferentes modificações no eixo hipotálamo-pituitária-tiróide. Assim, os efeitos terapêuticos dos inibidores da recaptação da serotonina provêm não só, mas também, da estimulação da deiodinase tipo 2 acarretando um acréscimo da T₃ a nível cerebral e, conseqüentemente, uma elevação da serotonina. A reboxetina (inibidor selectivo da recaptação da noradrenalina) causa aumento da T₄ e diminuição da TSH, já a sertralina reduz a T₄ e eleva a TSH.¹¹⁰

O lítio inibe a função tiroideia através de vários mecanismos. Assim, este compete com os transportadores de iodo nos folículos tiroideus, impede a captação de iodo pela glândula e aumenta a retenção do mesmo; diminui a produção da T₄ e, conseqüentemente, aumenta a TSH. Além disso inibe a libertação tanto da T₃ como da T₄, pois altera a polimerização da tubulina; inibe a acção da TSH no AMPc e diminui a actividade da deiodinase tipo 1 nos ratos. Contudo, aumenta a actividade da deiodinase tipo 2 no cérebro e reduz a acção da deiodinase tipo 3, o que pode estar relacionado com o seu efeito estabilizador do humor. Verificou-se que cerca de 6 a 52% dos usuários de lítio desenvolvem hipotireoidismo e que este pode mesmo acelerar o desenvolvimento da tiroidite pré-existente.¹¹¹ Além disso, o lítio pode obscurecer um hipertireoidismo subclínico, o qual se manifesta após o término da terapia. Os usuários de lítio apresentam tiroidite silenciosa e tireotoxicose, numa incidência superior à normal. Tal ocorre porque o lítio pode danificar directamente as células da tiróide, aumentando a libertação das hormonas tiroideias na circulação periférica.¹¹¹

No que concerne à electroconvulsivoterapia (ECT), ainda não se encontra bem esclarecido o mecanismo subjacente à alteração hormonal que provoca. Foi evidenciado que sessões de electroconvulsivoterapia provocavam um aumento da TRH e da TSH. Todavia, existem estudos

que contrapõem tais factos, arguindo que as alterações hormonais inerentes à ECT, não estão relacionadas com o efeito anti-depressivo da mesma ou, que a ECT não provoca quaisquer alterações das hormonas tiroideias.¹¹² Este contra-senso pode advir das amostras limitadas dos estudos em questão.

A estimulação magnética repetitiva transcraniana (RTMS) tem sido um procedimento referenciado pelos seus efeitos psicotrópicos. Um estudo realizado em 23 indivíduos saudáveis sujeitos a RTMS subliminar mostrou que esta provocava diminuição da TSH. Interessantemente, em doentes deprimidos o fenómeno foi inverso, provocando elevação da TSH.¹¹³

4 - Discussão

A tiróide é uma glândula importante na regulação de vários mecanismos fisiológicos que ocorrem no organismo humano, estando intimamente associada à patofisiologia das diversas perturbações psiquiátricas.

As disfunções tiroideias podem revelar-se sob a forma de certas perturbações psiquiátricas como a depressão, a ansiedade, a psicose, a demência, o comportamento violento e a ideação suicida. Além disso, algumas perturbações psiquiátricas como a depressão, a psicose, a perturbação pós-stress traumático, as perturbações da personalidade (anti-social e *borderline*) e o abuso de substâncias podem provocar alterações nas hormonas tiroideias (Tabela II).

Constatou-se que a disfunção tiroideia pode originar, com bastante frequência, sintomatologia psiquiátrica. Além disso, também pode actuar como comorbilidade, exacerbando uma patologia psiquiátrica prévia. Todavia, as perturbações psiquiátricas primárias modificam as hormonas tiroideias, menos frequentemente.

Algumas patologias como a perturbação pós-stress traumático e a perturbação da personalidade anti-social demonstram um padrão característico de alteração hormonal, porém dentro da variação normal.

A influência da tiróide na etiopatogenia de certas patologias psiquiátricas (psicose, doença obsessivo-compulsiva e ideação suicida) encontra-se, ainda, muito obscurecida.

Tabela II - Resumo das perturbações psiquiátricas secundárias a doença tiroideia e das alterações hormonais observadas nas doenças psiquiátricas.

Perturbações Psiquiátricas	Alterações da função tiroideia e da auto-imunidade
<i>Depressão</i>	Hipertiroidismo (doença de Graves, bócio multinodular tóxico); hipotiroidismo e tiroidite auto-imune
<i>Doença Afectiva Sazonal</i>	Erro no metabolismo hormonal; esgotamento das reservas tiroideias em temperaturas extremas
<i>Doença Bipolar</i>	Hipertiroidismo; tireotoxicose; hipotiroidismo; tiroidite auto-imune
<i>Psicose Paranoide</i>	Hipotiroidismo; hipertiroidismo; tireotoxicose severa (doença de Graves e bócio multinodular tóxico); tiroidite subaguda
<i>Psicose Catatónica</i>	↑ Anticorpos anti-receptor da TSH e anti-tiroideus, com função hormonal normal
<i>Síndrome de Capgras</i>	Hipotiroidismo
<i>Perturbações da Ansiedade</i>	Doença de Graves; tiroidite auto-imune; hipotiroidismo
<i>Perturbação Obsessivo-Compulsiva</i>	Hiperactividade do eixo hipotálamo-pituitária-tiróide; agravada pelo hipotiroidismo
<i>Agorafobia</i>	↑T ₃
<i>Perturbação Pós-Stress Traumático</i>	Estado de alerta - ↑T ₄ total, ↑T ₃ L e ↑TSH; Submissão - ↓T ₃ L
<i>Demências</i>	↑ Anticorpos anti-TPO; hipertiroidismo
<i>Demência Vascular</i>	Hipertiroidismo evidente e subclínico
<i>Doença de Alzheimer</i>	Hipotiroidismo e o hipertiroidismo aumentam, em duas vezes, o risco
<i>Perturbação da Personalidade do Grupo A</i>	↑T ₃ ; ↓T ₄ L
<i>Perturbação da Personalidade do Grupo B: Anti-Social</i>	↑T ₃ ; ↓T ₄ L
<i>Comportamento Violento/Desvio Social</i>	↑T ₃ ; ↓T ₄ L
<i>Perturbação da Personalidade do Grupo B: Borderline</i>	↑T ₃ ; ↓T ₄ L; diminuição da resposta da TSH à TRH; nos com tiroidite auto-imune os anticorpos anti-TPO oscilam de acordo com as variações do humor
<i>Desejo de Consumir Compulsivamente Alcool</i>	↑T ₃ ; ↓TSH
<i>Abstinência Alcoólica</i>	↓T ₃ L; ↓T ₄ L
<i>Abuso de Opióides</i>	Atrofia da tiróide; ↓TSH
<i>Abstinência a Opióides</i>	↓TSH; T ₃ e T ₄ normais
<i>Consumo Pesado de Marijuana (> 8 anos)</i>	↓T ₄ ; ↓T ₃ /T ₄
<i>Ideação Suicida</i>	↓T ₃ ; ↓T ₄ L (mas dentro da variação normal); ↓transtiretina no LCR
<i>Síndrome do Doente Eutiroideu</i>	↓T ₃ L; ↓T ₄ L; TSH ↓ ou ↑; ↑T ₄ L (1%)
<i>Síndrome do Doente Eutiroideu num Doente Psiquiátrico</i>	↑T ₄ ; TSH normal ou ↑; ↑rT ₃

No que concerne à depressão, verificou-se que pequenas alterações nas hormonas tiroideias podem ser causa ou consequência da mesma. Tanto o hipertiroidismo como o hipotiroidismo podem despoletar sintomatologia depressiva. Tendo em conta a prevalência desta perturbação psiquiátrica em doentes com patologia tiroideia, torna-se imperativo rastrear a função tiroideia na descompensação aguda de uma doença mental. Perante a presença de alterações hormonais, deve-se repetir a análise passadas duas semanas, a fim de verificar se a depressão mascara patologia tiroideia. Note-se que a modalidade de tratamento é diferente se se trata de uma manifestação psiquiátrica primária ou secundária a patologia tiroideia. Assim, nos doentes cujo evento precipitante da depressão é a desregulação da função tiroideia, a sintomatologia psiquiátrica é abolida após a reversão para o estado eutiroideu. As manifestações psiquiátricas revertem com a levotiroxina ou com anti-tiroideus e β -bloqueantes, caso a função tiroideia esteja diminuída ou aumentada, respectivamente. Por outro lado, os doentes com depressão primária necessitam de tratamento anti-depressivo, podendo o efeito deste ser potenciado com a associação da levotiroxina, nos casos refractários ao tratamento convencional. Assim, é necessário estar atento ao aparecimento de sintomas depressivos em doentes com disfunção tiroideia. A disfunção tiroideia incipiente foi, ainda, associada a traços neuróticos podendo predizer a evolução psiquiátrica de um indivíduo. Além disso, o rastreio da função tiroideia, aquando do internamento da descompensação psiquiátrica, pode funcionar como um marcador de resposta terapêutica.

Relativamente à doença afectiva sazonal, a literatura sugere como possível hipótese explicativa, um erro no metabolismo das hormonas tiroideias. Contudo, a exaustão hormonal nos casos de temperatura extrema, também pode ser um mecanismo explicativo desta patologia. Seria interessante esclarecer se a adição de hormonas tiroideias à terapêutica destes doentes, tem algum benefício.

Após a análise da literatura relativa à doença bipolar, constatou-se que a presença de certos polimorfismos genéticos na DIO2 aumentava a susceptibilidade para a doença. Assim, alterações no metabolismo hormonal devidas ao mau funcionamento da DIO2 podem estar na etiologia da doença bipolar. Além disso, esta patologia psiquiátrica poderá constituir um factor de risco para o hipotiroidismo, tanto pelo tratamento subjacente - lítio, como pela tiroidite auto-imune associada. A prevalência de anticorpos anti-TPO nestes doentes é elevada, sendo a presença dos mesmos considerada um endofenótipo da doença bipolar. A tiroidite auto-imune partilha traços genéticos com esta doença psiquiátrica, sendo transmitida na descendência dos doentes bipolares. Assim, é importante rastrear a função tiroideia e a auto-imunidade nos doentes bipolares, como nos seus descendentes. É importante salientar que tanto o hipotiroidismo como o hipertiroidismo poderão mascarar estados de mania, pelo que a função tiroideia deverá ser rastreada na apresentação inicial da perturbação psiquiátrica, principalmente quando esta ocorre numa idade avançada.

Os doentes com hipertiroidismo ou hipotiroidismo, de várias etiologias, podem apresentar como manifestação primária de doença orgânica, sintomatologia psicótica. Neste contexto, os profissionais de saúde que não considerem uma etiologia orgânica, nos doentes com sintomatologia psicótica inaugural, poderão errar o diagnóstico. Assim, torna-se imperativo, estar alerta para tais situações e rastrear a função tiroideia nestes indivíduos.

A ansiedade faz parte do quadro clínico dos doentes com hipotiroidismo e hipertiroidismo, podendo afectar a qualidade de vida dos doentes. A reversão para o estado eutiroideu melhora a sintomatologia, não havendo necessidade de tratamentos psiquiátricos. Como a tiroidite auto-imune pode ser um factor de risco para o desenvolvimento de patologia ansiosa, é necessário estar alerta para a ocorrência desta situação. Considerando que os doentes com ansiedade generalizada e perturbação de pânico têm um risco acrescido de disfunção tiroideia a longo prazo, torna-se prudente testar a função tiroideia nestes indivíduos. Relativamente à influência da tiróide na perturbação obsessivo-compulsiva, os estudos encontrados são discordantes e inconclusivos, devido ao limitado número de indivíduos estudados. Assim, é fundamental a realização de outras investigações, com grupos populacionais maiores, de forma a obter resultados estatisticamente significativos.

Quanto à perturbação pós-stress traumático, constatou-se que a tiróide desempenha um papel adaptativo importante, perante situações stressantes. Porém, as alterações hormonais não ocorrem apenas durante o episódio stressante, podendo permanecer cronicamente, como marcas do mesmo. Assim, é importante que todo o historial do indivíduo seja conhecido, já que pode esclarecer certas alterações da função tiroideia. Apesar das alterações hormonais encontrarem-se dentro da variação normal em muitos casos, poder-se-ia pensar na associação da levotiroxina à terapêutica de doentes resistentes ao tratamento, de forma a acelerar o processo de cura dos mesmos. Neste contexto, seriam relevantes estudos clínicos adicionais, para o esclarecimento destas questões.

Verificou-se na literatura que, tanto o hipertiroidismo como o hipotiroidismo podem precipitar a demência, logo os sinais de disfunção cognitiva devem ser sempre pesquisados nestes indivíduos. Dado que o hipertiroidismo subclínico pode representar um marcador de demência incipiente, a função tiroideia deverá ser rastreada com frequência na população idosa, de forma a actuar o mais precocemente possível. Tendo em conta as acções repressoras da T_3 sobre o gene APP, seria interessante realizar estudos com o intuito de avaliar se a associação da T_3 à terapia anti-demencial traria algum benefício adicional.

A tiróide tem influência significativa em determinadas perturbações da personalidade. O aumento da T_3 aparece como um traço característico da perturbação da personalidade anti-social. Tendo em consideração que esta perturbação da personalidade é a mais prevalente nos estabelecimentos prisionais, seria pertinente a realização de estudos que avaliassem a utilização de anti-tiroideus nestes doentes, a fim de verificar se teriam alguma influência na

reversão sintomática e comportamental. Por outro lado, o hipertireoidismo pode alterar o comportamento dos indivíduos, motivando-os a quebrar a lei. Neste contexto, a função tiroideia deverá ser sempre analisada nestes indivíduos, pois pode funcionar como critério legal de defesa, se estiver alterada. Também a perturbação da personalidade do grupo B - *borderline* foi associada a valores aumentados da T_3 , estando as variações de humor relacionadas com as oscilações dos anticorpos anti-TPO. Assim, seria interessante estudar em que medida a tiroidite auto-imune é prevalente nestes doentes e qual a sua influência na patogenia desta doença. Mais ainda, seria pertinente pesquisar a influência da tiróide noutros tipos de personalidade patológica, não só para alargar o conhecimento etiológico das mesmas, mas também, para descobrir possíveis tratamentos modificadores destas doenças.

Relativamente aos comportamentos de abuso de substâncias, é necessário ter consciência que as alterações da função tiroideia podem resultar de comportamentos alcoólicos e toxicómanos, logo é necessário interrogar qualquer indivíduo acerca destes hábitos. Importa salientar que, o rastreio da função tiroideia deve ser sempre realizado antes e depois do internamento, para desabituação de substâncias. Já que as alterações hormonais podem resultar do uso de benzodiazepinas implicadas na desabituação.

Tendo em conta que a tentativa de suicídio é um comportamento influenciado por múltiplos factores, é normal que a função tiroideia varie, de acordo com os traços psicológicos dos indivíduos. Apesar de não estar bem esclarecida a função da tiróide na etiologia da ideação suicida, reconhece-se que esta influencia, pelo menos, indirectamente a mesma. Considerando que vários estudos referenciaram a diminuição das hormonas tiroideias nestes indivíduos, seria pertinente realizar um estudo em doentes com hipotireoidismo, a fim de verificar se estes têm um risco acrescido de ideação suicida. O risco de suicídio em indivíduos com hipertireoidismo foi mínimo, porém existem casos pontuais onde foi documentado. Assim, perante um doente com ideação suicida, a função tiroideia deve ser rastreada.

A síndrome do doente eutiroideu também pode estar presente nos doentes com patologia psiquiátrica. Nestes, o valor da T_3 está aumentado, sendo o inverso do verificado nos indivíduos com doenças orgânicas debilitantes. Mas, ao contrário do que acontece nas perturbações psiquiátricas secundárias a patologia tiroideia, as alterações hormonais são transitórias e regridem passadas duas semanas. Estas resultam, provavelmente, de uma adaptação fisiológica à perturbação psiquiátrica primária, na tentativa de restabelecer um equilíbrio.

A sintomatologia psiquiátrica secundária a patologia tiroideia é tratada de maneira diferente da sintomatologia psiquiátrica primária. Assim, a restauração do estado eutiroideu pode eliminar as manifestações psiquiátricas inerentes a patologia tiroideia. O efeito terapêutico dos fármacos usados para tratar determinada sintomatologia psiquiátrica primária pode ser potenciado, com a associação de hormonas tiroideias. Além disso, certos tratamentos

psiquiátricos modificam a função tiroideia, o que pode estar relacionado com o efeito benéfico dos mesmos.

Deste modo, perante um doente com manifestações psiquiátricas, é necessário ter presente a íntima relação entre a tiróide e a mente.

Vários são os argumentos a favor do rastreio da disfunção tiroideia como acto clínico prudente: o elevado risco da disfunção tiroideia *ad vitae* nos doentes com perturbação de ansiedade generalizada, pânico, depressão e mania; a capacidade da disfunção tiroideia mascarar determinadas perturbações psiquiátricas; o baixo custo relativo da análise hormonal; a elevada prevalência da disfunção tiroideia em mulheres e a morbilidade associada à patologia tiroideia não tratada.

Idealmente, a função tiroideia de um indivíduo deveria ser pesquisada imediatamente à apresentação súbita das manifestações psiquiátricas, já que é frequente e de difícil destrinça, a interposição sintomática entre a patologia tiroideia e mental. Se fossem confirmadas alterações deveria efectuar-se um novo rastreio, após duas semanas, a fim de verificar se as alterações hormonais eram causa ou consequência da perturbação psiquiátrica.

Contudo, a realidade mostra-se bem diferente do ideal, estando os clínicos, ainda, pouco sensibilizados para a utilidade deste rastreio. Um estudo aleatório realizado em mais de 600 médicos irlandeses de clínica geral, revelou que 77% dos clínicos gerais afirmavam analisar a função tiroideia para despistar causas de défice cognitivo reversíveis. Tais dados evidenciam que um número substancial de casos pode ficar por detectar. Sendo a taxa de resposta apenas de 60%, tal valor pode estar supra-estimado.⁸¹

É fundamental alertar os clínicos gerais, os internistas, os pediatras, os psiquiatras e os endocrinologistas que a tiróide é um órgão preponderante nas manifestações psiquiátricas. Muitas alterações da tiróide manifestam-se, apenas e só, como perturbações psiquiátricas, não revelando qualquer sinal ou sintoma de patologia orgânica. Mesmo que a prevalência de patologia tiroideia numa dada região seja baixa, dever-se-á pesquisar a função tiróideia, uma vez que existe a probabilidade de errar o diagnóstico e de não tratar, adequadamente, o doente.

Além disso, os endocrinologistas devem estar alertados para a necessidade de avaliar a saúde mental dos doentes com patologia tiroideia, pois estes podem descompensar, sob a forma de manifestações psiquiátricas. E ainda, devem estar consciencializados acerca da susceptibilidade acrescida dos doentes com patologia auto-imune da tiróide a desenvolver certas doenças psiquiátricas como a doença bipolar, depressão e perturbação da ansiedade.

De realçar que não foram encontrados estudos relativos à perturbação do controlo dos impulsos (explosiva intermitente, cleptomania, piromania, jogo patológico, tricotilomania); perturbações somatoformes (somatização, conversão, hipocondria, dismórfica corporal e de dor); perturbações dissociativas (amnésia dissociativa, fuga dissociativa, despersonalização e dissociativa da identidade). A perturbação do controlo dos impulsos caracteriza-se por uma ânsia incontrolável de realizar determinada acção e uma satisfação após a concretização do acto, apresentando uma relativa semelhança com a perturbação obsessivo - compulsiva. Neste contexto, seria interessante verificar se existem alterações hormonais relacionadas com a perturbação do controlo dos impulsos e se são semelhantes às verificadas na perturbação obsessivo-compulsiva.

Quanto às perturbações da personalidade, verificou-se escassez de estudos relativos às perturbações da personalidade dos grupos A e C. Seria pertinente realizar mais investigações neste âmbito, principalmente nos indivíduos com perturbações da personalidade do grupo A, uma vez que estes partilham características comportamentais semelhantes aos psicóticos.

5 - Conclusão

A tiróide tem um papel crucial na regulação de várias perturbações psiquiátricas e não apenas nas perturbações do humor. A disfunção tiroideia e a auto-imunidade podem desencadear certas doenças psiquiátricas. O tratamento destas é diferente do convencional, tendo por base o restabelecimento do estado eutiroideu. Deste modo, é prudente pesquisar a função tiroideia e a auto-imunidade relativa à tiróide, perante um indivíduo com manifestações psiquiátricas agudas. A avaliação do estado mental dos doentes com patologia tiroideia é crucial, pois são um grupo susceptível a doença mental. A disfunção tiroideia também pode actuar como comorbilidade e exacerbar um distúrbio psiquiátrico prévio. As perturbações psiquiátricas primárias podem provocar alterações na função tiroideia, que normalizam com o tratamento psiquiátrico convencional. O rastreio da função tiroideia pode funcionar como marcador de resposta terapêutica nos doentes deprimidos e dementes. É necessário ter presente que, a associação de doses suprafisiológicas de hormonas tiroideas ao tratamento de doentes psiquiátricos resistentes à terapêutica convencional, pode ser benéfica. Por outro lado, os tratamentos psiquiátricos podem alterar a função tiroideia. Assim, é importante monitorizar a função tiroideia antes, durante e após a realização dos mesmos.

Torna-se pertinente a realização de futuras investigações em temáticas de possível interesse prático e académico. Seguem-se as seguintes propostas:

- a) Investigar a prevalência da disfunção tiroideia e da auto-imunidade em doentes psiquiátricos portugueses;
- b) Investigar a prevalência do hipotiroidismo em doentes com ideação suicida;
- c) Investigar a influência da tiróide nos indivíduos com perturbação do controlo dos impulsos;
- d) Investigar a prevalência dos anticorpos anti-TPO na perturbação da personalidade *borderline* e a importância da mesma;
- e) Verificar se existem alterações da função tiroideia nos outros grupos de perturbações da personalidade;
- f) Investigar o possível tratamento dos doentes com perturbação da personalidade anti-social com anti-tiroideus;
- g) Verificar se a administração de levotiroxina nos indivíduos com doença afectiva sazonal, doença bipolar com positividade para anticorpos anti-tiroperoxidase, demência e perturbação pós-stress traumático, tem algum benefício terapêutico.

Por último, esta revisão apela para a importância de uma prática clínica prudente, tendo em conta a múltipla e complexa interacção entre a mente e os diversos órgãos.

6 - Bibliografia

1. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):784-94.
2. Joffe RT, Sokolov ST. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol.* 1994;8(1-2):45-63.
3. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs.* 2006;20(11):897-909.
4. Kathol RG, Delahunt JW. The relationship of anxiety and depression to symptoms of hyperthyroidism using operational criteria. *Gen Hosp Psychiatry.* 1986;8(1):23-8.
5. Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Levey GS, Greenhouse J. A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry.* 1988;10(1):49-55.
6. Checkley SA. Thyrotoxicosis and the course of manic-depressive illness. *Br J Psychiatry.* 1978;133:219-33.
7. Hasan MK, Mooney RP. Mania and thyrotoxicosis. *J Fam Pract.* 1981;13(1):113,117-8.
8. Abraham-Nordling M, Lönn S, Wallin G, Yin L, Nyren O, Tullgren O et al. Hyperthyroidism and suicide: a retrospective cohort study in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):437-41.
9. Petit J-M, Rudoni S, Cannard J-F, Vaillant G. Hyperthyroidism and criminal behavior. *Am J Med.* 2001;110(6):505-6.
10. Whybrow PC, Bauer M. Behavioural and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 842-50.
11. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol.* 1995;43(6):713-9.

12. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical Hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry*. 1993;150(3):508-10.
13. Tor PC, Lee HY, Fones CSL. Late-onset mania with psychosis associated with hypothyroidism in an elderly Chinese lady. *Singapore Med J*. 2007;48(4):354-7.
14. Benvenga S, Lapa D, Trimarchi F. Don't forget thyroid in the etiology of psychosis. *Am J Med*. 2003;115(2):159-60.
15. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism - a register-based study. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):535-43.
16. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hypothyroidism - a register-based study. *Thyroid*. 2005;15(7):700-7.
17. Bunevicius R, Velickiene D, Prange AJ Jr. Mood and anxiety disorders in women with treated hyperthyroidism and ophthalmopathy caused by Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(2):133-9.
18. Patten SB, Williams JV, Esposito E, Beck CA. Self-reported thyroid disease and mental disorder prevalence in the general population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006;28(6):503-8.
19. Targum SD, Greenberg RD, Harmon RL, Kessler K, Salerian AJ, Fram DH. Thyroid hormone and TRH stimulation test in refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 1984;45(8):345-6.
20. Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. *JAMA*. 1981;245(19):1919-22.
21. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ Jr, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1985;142(7):840-3.
22. Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(2):47-54.

23. Arem R, Cusi K. Thyroid function testing in psychiatry illness: Usefulness and Limitations. *Endocrinol Metab.* 1997;8(7):282-7.
24. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk of depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(1):21-8.
25. Heinrich TW, Grahm G. Hypothyroidism presenting as psychosis: Myxedema madness revisited. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003;5(6):260-6.
26. Hermann D, Hewer W, Lederbogen F. Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29(6):444-9.
27. Placidi GP, Boldrini M, Patronelli A, Fiore E, Chiovato L, Perugi G et al. Prevalence of psychiatry disorders in thyroid disease patients. *Neuropsychobiology.* 1998;38(4):222-5.
28. Zisselman M, Kim E, Rovner BW. Depression and anxiety in an 85-year-old woman with a toxic nodular goitre. *Gen Hosp Psychiatry.* 1995;17(2):144-7.
29. Bahls SC, de Carvalho GA. The relation between thyroid function and depression: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(1):41-9.
30. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(4):363-8.
31. Chan RS, Huey ED, Maecker HL, Cortopassi KM, Howard SA, Iyer AM et al. Endocrine modulators of necrotic neuron death. *Brain Pathol.* 1996;6(4):481-91.
32. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N et al. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: Effect of treatment. *Horm Metab Res.* 1999;31(11):620-4.
33. Kirkegaard C, Faber J. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in endogenous depression. *Biol Psychiatry.* 1990;27(5):472-6.
34. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The Thyroid-Brain interaction in Thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(10):1101-14.

35. Frey A, Lampert A, Dietz K, Striebich S, Locher C, Fedorenko O et al. Thyrotropin serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychobiology*. 2007;56(2-3):123-6.
36. Abulseoud O, Sane N, Cozzolino A, Kiriakos L, Mehra V, Gitlin M et al. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. *J Affect Disord*. 2007;100(1-3):271-7.
37. Sher L. The role of brain thyroid hormones in mechanisms of seasonal changes in mood and behavior. *Med Hypotheses*. 2000;55(1):56-9.
38. Palinkas LA, Reed HL, Reedy KR, Do NV, Case HS, Finney NS. Circannual pattern of hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) function and mood during extended Antarctic residence. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(4):421-31.
39. Puig-Domingo M, Guerrero JM, Vaughan MK, Little JC, Reiter RJ. Activation of cerebrocortical type II 5'-deiodinase activity in Syrian hamsters kept under short photoperiod and reduced ambient temperature. *Brain Res Bull*. 1989;22(6):975-9.
40. Campos-Barros A, Musa A, Flechner A, Hassenius C, Gaio U, Meinhold H et al. Evidence for circadian variations of thyroid hormone concentrations and type II 5'-iodothyronine deiodinase activity in rat central nervous system. *J Neurochem*. 1997;68(2):795-803.
41. Nath J, Sagar R. Late-onset bipolar disorder due to hyperthyroidism. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(1):72-3.
42. Moniwa E, Lee TW, Lofchy J. Revisiting the diagnostic challenges of secondary mania and bipolar disorder in patient with borderline hyperthyroidism. *Can J Psychiatry*. 2004;49(12):863-4.
43. Thomsen AF, Kessing LV. Increased risk of hyperthyroidism among patients hospitalized with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(4):351-7.
44. Brownlie BE, Rae AM, Walshe JW, Wells JE. Psychoses associated with thyrotoxicosis - 'thyrotoxic psychosis.' A report of 18 cases, with statistical analysis of incidence. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(5):438-44.
45. Sathya A, Radhika R, Mahadevan S, Sriram U. Mania as a presentation of primary hypothyroidism. *Singapore Med J*. 2009;50(2):e65-7.

46. Stowell CP, Barnhill JW. Acute mania in setting of severe hypothyroidism. *Psychosomatics*. 2005;46(3):259-61.
47. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(2):215-23.
48. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry*. 2002;51(4):305-11.
49. Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an Endophenotype) for bipolar disorder? *Biol Psychiatry*. 2007;62(2):135-40.
50. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA et al. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(6-7):394-9.
51. He B, Li J, Wang G, Ju W, Lu Y, Shi Y et al. Association of genetic polymorphisms in the type II deiodinase gene with bipolar disorder in a subset of Chinese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(6):986-90.
52. Marian G, Nica EA, Ionescu BE, Ghinea D. Hyperthyroidism - cause of depression and psychosis: a case report. *J Med Life*. 2009;2(4):440-2.
53. Ogah OS, Timeyin AO, Kayode OA, Otukoya AS, Akinyemi RO, Adeyemi FI. Graves' disease presenting as paranoid schizophrenia in a Nigerian woman: a case report. *Cases J*. 2009;2:6708.
54. Snabboon T, Khemkha A, Chaiyaumporn C, Lalitanantpong D, Sridama V. Psychosis as the first presentation of hyperthyroidism. *Intern Emerg Med*. 2009;4(4):359-60.
55. Rudolf J, Grond M, Neveling M, Heiss WD. Catatony in Graves' disease. *Eur Psychiatry*. 1998;13(8):419-20.
56. Rizvi AA. "Thyrotoxic Psychosis" associated with subacute thyroiditis. *South Med J*. 2007;100(8):837-40.

57. Lehrmann JA, Jain S. Myxedema psychosis with grade II hypothyroidism. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(4):275-7.
58. Wilcox RA, To T, Koukourou A, Frasca J. Hashimoto's encephalopathy masquerading as acute psychosis. *J Clin Neurosci*. 2008;15(11):1301-4.
59. Simon NM, Blacker D, Korbly NB, Sharma SG, Worthington JJ, Otto MW et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism in anxiety disorders revisited: new data and literature review. *J Affect Disord*. 2002;69(1-3):209-17.
60. Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y. Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(1):77-81.
61. McCracken JT, Hanna GL. Elevated thyroid indices in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: effects of clomipramine treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(4):581-7.
62. Bhatara V, Alshari MG, Warhol P, McMillin JM, Bhatara A. Coexistent hypothyroidism, psychosis, and severe obsessions in adolescent: a 10-year follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2):315-23.
63. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C et al. 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*. 2004;4:25.
64. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res*. 2006;37(1):133-9.
65. Wang S. Traumatic stress and thyroid function. *Child Abuse Negl*. 2006;30(6):585-8.
66. Wang S, Mason J. Elevations of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat-related posttraumatic stress disorder: replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med*. 1999;61(2):131-8.
67. Haviland MG, Sonne JL, Anderson DL, Nelson JC, Sheridan-Matney C, Nichols JG et al. Thyroid hormone levels and psychological symptoms in sexually abused adolescent girls. *Child Abuse Negl*. 2006;30(6):589-98.

68. Friedman MJ, Wang S, Jalowiec JE, McHugo GJ, McDonagh-Coyle A. Thyroid hormone alterations among women with posttraumatic stress disorder due to childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):186-92.
69. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1514-20.
70. Benseñor IM, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: The São Paulo ageing & health Study (SPAH). *BMC Public Health*. 2010;10:298.
71. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(6):733-7.
72. de Jong FJ, Masaki K, Chen H, Remaley AT, Breteler MM, Petrovitch H et al. Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2009;30(4):600-6.
73. de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A et al. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2569-73.
74. den Heijer T, Geerlings MI, Hoebeek FE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(1):57-62.
75. Shi ZX, Levy A, Lightman SL. Hippocampal input to the hypothalamus inhibits thyrotrophin and thyrotrophin-releasing hormone gene expression. *Neuroendocrinology*. 1993;57(4):576-80.
76. Belandia B, Latasa MJ, Villa A, Pascual A. Thyroid hormone negatively regulates the transcriptional activity of beta-amyloid precursor protein gene. *J Biol Chem*. 1998;273(46):30366-71.
77. Latasa MJ, Belandia B, Pascual A. Thyroid hormones regulate beta-amyloid gene splicing and protein secretion in neuroblastoma cells. *Endocrinology*. 1998;139(6):2692-8.

78. O'Barr SA, Oh JS, Ma C, Brent GA, Schultz JJ. Thyroid hormone regulates endogenous amyloid-beta precursor protein gene expression and processing in both in vitro and in vivo models. *Thyroid*. 2006;16(12):1207-13.
79. Luo L, Yano N, Mao Q, Jackson IM, Stopa EG. Thyrotropin releasing hormone (TRH) in the hippocampus of Alzheimer patients. *J Alzheimers Dis*. 2002;4(2):97-103.
80. Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K, Yokoyama N, Nagataki S. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(6):769-74.
81. Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC cognitive function and ageing study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(7):1013-22.
82. Livner A, Wahlin A, Bäckman L. Thyroid stimulating hormone and prospective memory functioning in old age. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(10):1554-9.
83. Davis JD, Podolanczuk A, Donahue JE, Stopa E, Hennessey JV, Luo LG et al. Thyroid hormone levels in the prefrontal cortex of post-mortem brains of Alzheimer's disease patients. *Curr Aging Sci*. 2008;1(3):175-81.
84. Kapaki E, Paraskevas GP, Mantzou E, Papapostolou A, Alevizaki M, Vassilopoulos D. Thyroid function in patients with Alzheimer disease: Implications on response to anticholinesterase treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(4):242-7.
85. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. - text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA; 2000. p. 685-729.
86. Stålenheim EG, von Knorring L, Wide L. Serum levels of thyroid hormones as biological markers in a Swedish forensic psychiatric population. *Biol Psychiatry*. 1998;43(10):755-61.
87. Alm PO, af Klinteberg B, Humble K, Leppert J, Sörensen S, Tegelman R et al. Criminality and psychopathy as related to thyroid activity in former juvenile delinquents. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94(2):112-7.
88. Stalenheim EG. Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6-8 years after forensic psychiatric investigation. *Psychiatry Res*. 2004;121(3):281-91.

89. Soderstrom H, Forsman A. Elevated triiodothyronine in psychopathy - possible physiological mechanisms. *J Neural Transm.* 2004;111(6):739-44.
90. Geraciotti TD Jr, Kling MA, Post RM, Gold PW. Antithyroid antibody-linked symptoms in borderline personality disorder. *Endocrine.* 2003;21(2):153-8.
91. Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Malandrino N, Mirijello A, D'Angelo C et al. Relationship between the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and alcohol craving in alcohol-dependent patients: a longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(12):2047-53.
92. Baumgartner A, Eravci M, Pinna G, Hiedra L, Prengel H, Brödel O et al. Thyroid hormone metabolism in the rat brain in an animal model of 'behavioral dependence' on ethanol. *Neurosci Lett.* 1997;227(1):25-8.
93. Ozsoy S, Esel E, Izgi HB, Sofuoglu S. Thyroid function in early and late alcohol withdrawal: relationship with aggression, family history, and onset age of alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 2006;41(5):515-21.
94. Hermann D, Heinz A, Mann K. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction.* 2002;97(11):1369-81.
95. Zhang GF, Tang YL, Smith AK, Liu ZQ, Sheng LX, Chi Y et al. Alterations in pituitary-thyroid axis function among opioid-dependent subjects after acute and protracted abstinence. *Addict Biol.* 2009;14(3):310-4
96. Herning RI, Better W, Cadet JL. EEG of chronic marijuana users during abstinence: relationship to years of marijuana use, cerebral blood flow and thyroid function. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(2):321-31.
97. Porcella A, Marchese G, Casu MA, Rocchitta A, Lai ML, Gessa GL et al. Evidence for functional CB1 cannabinoid receptor expressed in the rat thyroid. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(2):255-61.
98. Andreasen NC, Black DW. *Introdução à psiquiatria.* 4ª ed. Brasil: Artmed; 2006. p. 399-402.
99. Sinai C, Hirvikoski T, Vansvik ED, Nordström AL, Linder J, Nordström P et al. Thyroid hormones and personality traits in attempted suicide. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10):1526-32.

100. Jokinen J, Samuelsson M, Nordström AL, Nordström P. HPT axis, CSF monoamine metabolites, suicide intent and depression severity in male suicide attempters. *J Affect Disord.* 2008;111(1):119-24.
101. Duval F, Mokrani MC, Lopera FG, Diep TS, Rabia H, Fattah S. Thyroid axis activity and suicidal behavior in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(7):1045-54.
102. Sullivan GM, Mann JJ, Oquendo MA, Lo ES, Cooper TB, Gorman JM. Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. *Biol Psychiatry.* 2006;60(5):500-6.
103. Golombek SG. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):413-8.
104. Premachandra BN, Kabir MA, Williams IK. Low T3 syndrome in psychiatric depression. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(6):568-72.
105. Kelly TF, Lieberman DZ. Long-term augmentation with T3 in refractory major depression. *J Affect Disord.* 2009;115(1-2):230-3.
106. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry.* 2001;158(10):1617-22.
107. Rudas S, Schmitz M, Pichler P, Baumgartner A. Treatment of refractory chronic depression and dysthymia with high-dose thyroxine. *Biol Psychiatry.* 1999;45(2):229-33.
108. Kelly T, Lieberman DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord.* 2009;116(3):222-6.
109. Tremont G, Stern RA. Minimizing the cognitive effects of lithium therapy and electroconvulsive therapy using thyroid hormone. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000;3(2):175-86.
110. Bunevicius R. Thyroid disorders in mental patients. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22(4):391-5.

111. Lazarus JH. Lithium and Thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):723-33.
112. Esel E, Turan T, Kula M, Reyhancan M, Gonul A, Basturk M et al. Effects of electroconvulsive therapy on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(6):1171-5.
113. Evers S, Hengst K, Pecuch PW. The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *J Affect Disord.* 2001;66(1):83-8.