

Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) nos transtornos de humor: uma revisão

Hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT) in mood disorders: a review

CAROLINE KAERCHER KRAMER
FABIANA BORBA VALIATTI
LETÍCIA SARMAÑO
FABIANE ROOS SOARES

Acadêmicas da FFFCMPA.

MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA – Livre Docente em Endocrinologia, Professora Adjunta da disciplina de Endocrinologia da FFFCMPA.

✉ Endereço para correspondência:

Miriam da Costa Oliveira

Rua Dona Mimi Moro, 40

90480-050 – Porto Alegre – RS – Brasil

☎ (51) 3328-6761

✉ mco@portoweb.com.br.

SINOPSE

A compreensão de que o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) estaria relacionado aos transtornos de humor é bastante antiga, envolvendo distúrbios primariamente endócrinos, com alterações fisiológicas e, também, disfunções do eixo tireóideo em pacientes consultando primariamente por distúrbios afetivos, especialmente depressão e transtorno bipolar com ciclagem rápida. Dentre essas alterações incluem-se hiporresponsividade do TSH ao TRH, TRH líquido elevado, alteração no ritmo circadiano dos hormônios tireóideos, prevalência elevada de hipotireoidismo subclínico e presença de autoanticorpos antitireóideos. Ao encontro dessa possível associação, o uso terapêutico de hormônios tireóideos tem mostrado benefício no manejo de pacientes refratários ao tratamento antidepressivo padrão. Assim, a relevância do tema respalda maiores investigações acerca das bases fisiopatológicas dos transtornos de humor, tendo em vista suas implicações terapêuticas.

UNITERMOS: Neuroendocrinologia, Hormônios Tireóideos, Transtornos de Humor, Depressão.

ABSTRACT

For over decades, the relationship between hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT) and mood disorders have been studied. Thyroid dysfunctions was described in patients complaining about affective diseases at first, specially depression and rapid-cycling bipolar disorder. Within these disturbances, are included a blunted TSH response to TRH, elevated cerebrospinal fluid TRH concentration, disturbances of circadian rhythm of thyroid hormones, higher prevalence of subclinical hypothyroidism and antithyroid antibodies. Moreover, the therapeutic use of thyroid hormones have been useful in patients without response to standard treatment. Finally, these studies justify future research to explore the physiopathologic bases and treatment of mood disorders.

KEYWORDS: Neuroendocrinology, Thyroid hormone, Mood disorders, Depression.

cocaína e agorafobia. Posteriormente, foram investigadas alterações no sentido inverso, isto é, disfunções do eixo tireóideo em pacientes consultando primariamente por distúrbios do humor. Este último tema é o objetivo desta revisão.

❏ FISILOGIA E REGULAÇÃO DO EIXO HHT

O sistema nervoso central (SNC) exerce um papel fundamental na regulação do sistema endócrino, uma vez que o hipotálamo secreta hormônios neuroregulatórios que podem estimular ou inibir a hipófise. O TRH (hormônio liberador de tireotrofina) é o principal liberador do TSH pelas células tireotróficas da hipófise anterior. O TSH, por sua vez, age na glândula tireóide, regulando a produção dos hormônios tireóideos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), que, por mecanismo de *feedback* negativo, inibem a secreção de TSH e TRH. A regulação do eixo HHT não é apenas intrínseca, sofrendo influência de outras substâncias neuromoduladoras e hormônios, como o cortisol, esteróides sexuais e hormônio do crescimento. Além disso, neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina, norepinefrina e histamina, estimulam a liberação do TRH (3).

O TRH está presente de forma difusa no SNC, o que lhe confere também uma função de neurotransmissor ou neuromodulador (3, 4).

❏ INTRODUÇÃO

A psiconeuroendocrinologia é uma área que tem despertado muito interesse, visto que a relação entre os sistemas neurosecretores e comportamentais, bem como a própria neuropsiquiatria biológica, levam ao melhor entendimento da patogênese e manejo dos distúrbios psiquiátricos. Entretanto, apesar de ser uma área de recentes avanços, a compreensão de que o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) estaria relacionado a transtornos de humor é bastante antiga. Desde as pri-

meiras menções a esta associação, no século XIX, e o estabelecimento de que 36% dos pacientes mixedematosos manifestavam algum grau de insanidade, incluindo delírios e alucinações, vários estudos foram realizados na tentativa de elucidar a relação entre o sistema endócrino e o neuropsiquiátrico (1, 2).

Alterações no eixo HHT também foram relacionadas à esquizofrenia, embora esses achados tenham sido refutados por estudos subseqüentes, e a outros transtornos psiquiátricos, como distúrbios de personalidade, abuso de

Os hormônios tireóideos regulam o metabolismo de todas as células humanas, sendo que o T3 é a forma metabolicamente ativa. O T4 é convertido em T3 nos tecidos periféricos pela enzima 5'-deiodinase tipo I; já o cérebro, ao contrário de alguns órgãos, não necessita de T3 diretamente. O cérebro obtém o T4 através de um carreador, a transtiretina (TTR), que transporta o T4 através da barreira hematoencefálica. Uma vez no cérebro, o T4 é convertido a T3 pela enzima 5'-deiodinase tipo II, que é específica para o córtex cerebral e hipófise. Essa capacidade de o SNC regular a conversão de T4 em T3 no neuroeixo demonstra que os índices da atividade dos hormônios tireóideos periféricos nem sempre refletem sua atividade central (3, 4).

EIXO HHT NOS TRANSTORNOS DE HUMOR

Vários estudos têm relacionado o eixo HHT aos transtornos depressivos e bipolares com ciclagem rápida.

Estudo realizado no Centro de Estudos de Psiconeuroendocrinologia de São Paulo, analisando o sistema endócrino de 152 pacientes encaminhados por serviços de saúde mental, verificou presença de tireoidopatia em 21,7% do total de pacientes e 35,1% do total de diagnósticos endócrino-metabólicos feitos nesta população (5). Embora inexista grupo-controle no estudo citado, sabe-se que, compilada de livros-texto de endocrinologia, a prevalência aproximada de hipotireoidismo clínico na população geral é de 1%, a de hipotireoidismo subclínico é de 5 a 10%, a de doença de Basedow-Graves é de 2% e a de positividade aos anticorpos anti-tireóideos é de 10% (número esse que não deve ser somado aos demais, visto sua participação em todos os tipos de doença auto-imune da tireóide). O somatório da prevalência dessas tireoidopatias na população geral é claramente inferior ao do trabalho referido acima, o que enfatiza a relevância de tireoidopatia em pacientes psiquiátricos.

Desde 1975, tem-se demonstrado que a resposta do TSH à administração endovenosa de TRH está suprimida em 25% dos pacientes deprimidos eutireóideos (2, 6). Cabe assinalar que a responsividade do TSH ao TRH pode ser influenciada pela idade do paciente, pela administração repetida de TRH, somatostatina, dopamina e glicocorticóides, bem como, pelo alcoolismo e pela anorexia nervosa (6).

Loosen et al. (1983; 1987) demonstraram que a resposta suprimida do TSH ao TRH ocorre com maior frequência em pacientes eutireóideos com história pessoal e familiar de depressão e alcoolismo, corroborando estudos prévios (7, 8). A relevância dessas observações é incerta, pois, como foi mencionado, os índices de atividade hormonal periférica não refletem de forma fiel a atividade central dos hormônios tireóideos. Nessa linha de observação, Banki et al. (1988) verificaram que os pacientes deprimidos possuem níveis elevados de TRH líquido quando comparados ao grupo controle (9). Esses resultados sugerem que os pacientes com hiporresponsividade ao TRH teriam níveis elevados desse peptídeo, o que levaria a um excesso de TSH que, devido a *down-regulation* dos receptores hipofisários, tornaria-se hiporresponsivo ao TRH.

Deve-se ressaltar que o eixo HHT sofre modulação promovida pelas substâncias neurotransmissoras de outras regiões cerebrais, principalmente as monoaminérgicas. A atividade serotinérgica, tida como diminuída na depressão maior, poderia explicar parcialmente essa elevação nos níveis de TRH, visto que ela inibe a liberação desse hormônio. Ademais, recentemente alguns pesquisadores suscitaram a possibilidade dos níveis de norepinefrina estarem diminuídos nos transtornos depressivos, o que também causaria um aumento no TRH (6, 10).

Além da hiporresponsividade do TSH ao TRH, outras alterações no eixo HHT foram encontradas em pacientes com transtornos de humor. Wilson et al. (1992) observaram que pacientes com depressão maior, segundo os critérios do DSM-III-R, apresentam uma

alteração na variação circadiana nos níveis de T4 livre (11). Enquanto o nível de T4 livre normalmente se mantém estável durante o dia, nesses pacientes esse hormônio teve variação diurna significativa. Além disso, Duval et al. (1990) demonstraram uma diferença na resposta ao TRH em pacientes deprimidos, quando comparados ao grupo-controle (12). Nesse estudo foi verificado que a resposta ao TRH foi maior às 23h do que às 8h, tanto nos pacientes com depressão quanto nos controles, porém, apesar de mantido o ritmo circadiano, a resposta ao TRH foi significativamente menor nos pacientes com depressão.

Haggerty et al. (1995) relataram que mais de 15% das pacientes depressivas apresentam algum grau de hipotireoidismo subclínico, isto é, elevação dos níveis de TSH na presença de níveis normais de T3 e T4, sugerindo que, em mulheres, a presença desse distúrbio seria um fator de risco para depressão (13). Hickiel et al. (1996) verificaram que 22% dos pacientes refratários ao tratamento antidepressivo padrão apresentaram hipotireoidismo clínico ou subclínico, enquanto essa taxa é de 2% nos pacientes com boa resposta ao tratamento (14). Em nosso meio, Deitos et al. (1999) relataram que 48,9% dos pacientes com depressão, atendidos no ambulatório de distúrbios afetivos do Hospital Universitário de Santa Maria, apresentavam doenças orgânicas. Nesse mesmo estudo, 4 de 7 pacientes com depressão referiam história de hipotireoidismo (15). Dessa forma, o hipotireoidismo subclínico parece contribuir para o estado depressivo e refratariedade ao tratamento antidepressivo padrão (16, 17).

Outros trabalhos verificaram uma prevalência elevada de auto-anticorpos antitireóideos na depressão. Gold et al. (1981), analisando 100 pacientes com depressão e anergia, observaram a presença de anticorpos antimicrosossomais em 9% deles (18), enquanto, na população geral, a presença destes anticorpos é da ordem de 4% (2, 4). Entretanto, ressalta-se que essa taxa varia de acordo com a população estudada, visto que os índices de auto-anticorpos

antitireóideos são mais prevalentes em indivíduos com idade avançada e do sexo feminino (2, 4). König et al. (1999) relataram a presença de auto-anticorpos em 70% dos pacientes com depressão severa, sugerindo os auto-anticorpos como fatores de risco para depressão e, talvez, para menor resposta ao tratamento desse transtorno (19).

Sullivan et al. (1999), estudando a concentração de transtiretina líquórica na depressão maior, verificaram que seus níveis estão diminuídos (20). Essa concentração diminuída refletiria uma alteração na homeostasia dos hormônios tireóideos no SNC, o que parece contribuir para a resistência à terapêutica antidepressiva.

Alterações no eixo HHT também foram descritas em adolescentes com depressão. Dorn et al. (1996), ao analisarem a relação dos hormônios tireóideos com o transtorno depressivo em adolescentes, observaram que os índices de T4 livre são menores nesses indivíduos, quando comparados ao grupo-controle (21). Verificaram, ainda, que a severidade dos sintomas depressivos relacionava-se aos índices de T4 livre de maneira inversa, ou seja, quanto menores esses índices, mais severos eram os sintomas. Essas observações já haviam sido feitas por Sokolob et al. (1994), que demonstraram níveis basais de hormônios tireóideos diminuídos em adolescentes com depressão comparados aos controles (22). Dessa forma, esses estudos sugerem que, à semelhança dos adultos, anormalidades do eixo HHT estão associadas aos transtornos de humor em adolescentes.

Apesar dessa consistente associação entre o eixo HHT e a depressão, os estudos epidemiológicos demonstram que apenas uma pequena parcela dos pacientes depressivos apresentam tireoidopatia clínica. Por conseguinte, os testes de triagem de desordens tireóideas parecem ser justificáveis apenas nos casos refratários ao tratamento antidepressivo.

Em relação ao transtorno bipolar com ciclagem rápida, que representa 15% dos transtornos bipolares, aproximadamente 50% dos pacientes mostram-se hipotireóideos (2). Surge o

questionamento se o hipotireoidismo, freqüentemente associado a esse distúrbio psiquiátrico, não seria consequência do uso de lítio, sabidamente indutor de disfunção tireóidea. Frye et al. (1999) verificaram que os níveis de T4 livre diminuem mediante o uso de lítio em pacientes com esse transtorno de humor. Além disso, observaram que os índices desse hormônio relacionam-se inversamente com a freqüência de episódios depressivos e maníacos, o que não foi observado com o uso combinado de carbamazepina e lítio (23).

Oomen et al. (1996) verificaram altos títulos de auto-anticorpos antitireóideos em pacientes com transtorno bipolar de ciclagem rápida, eximindo o lítio dessa associação (24). Existe a possibilidade de que os auto-anticorpos antitireóideos sofram reação cruzada com antígenos encefálicos (24).

Os mecanismos pelos quais o eixo HHT relaciona-se aos transtornos psiquiátricos ainda não foram completamente elucidados. Contudo, as observações de alterações do *status* tireóideo nos distúrbios afetivos, principalmente na depressão maior e no transtorno bipolar de ciclagem rápida, abriram novas perspectivas terapêuticas, especialmente nos casos refratários ao tratamento padrão.

USO TERAPÊUTICO DOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS NOS TRANSTORNOS DO HUMOR

O eixo HHT está associado à resposta terapêutica de pacientes com transtornos de humor. O tratamento antidepressivo com psicofármacos leva à diminuição do T4 sérico em 10 a 20% dos níveis basais prévios ao tratamento, sendo que vários trabalhos verificaram melhor resposta terapêutica aos antidepressivos nos pacientes com maior decréscimo dos níveis de T4 (2, 4, 25, 26), o que também foi verificado com a terapia cognitiva comportamental (25).

Duval et al. (1996) observaram que alterações na função tireóidea interfe-

rem com a remissão clínica da depressão maior, visto que os pacientes com menores índices noturnos de TSH, anteriores ao tratamento, respondem com menor intensidade à terapêutica (26).

A despeito dessas alterações hormonais consequentes à terapia antidepressiva, os hormônios tireóideos adquiriram maior uso no tratamento das doenças afetivas. A utilização de T4, na dose de 25-50µg/dia, concomitante ao lítio nos casos refratários de transtornos bipolares com ciclagem rápida elimina ou reduz a sua recorrência (2). Bauer et al. (1990) demonstraram que o uso de T4, em doses que atingiram níveis séricos 150% acima do normal, associado a drogas como lítio, carbamazepina, antidepressivos ou outras combinações de drogas reduziu os episódios depressivos e maníacos em amplitude e freqüência (27).

Além do uso do T4 nos distúrbios bipolares, vários estudos verificaram um potencial terapêutico do T3 na depressão. O uso desse hormônio em combinação a antidepressivos tricíclicos acelera a resposta clínica, bem como reduz a refratariedade a essas drogas (2, 28). Alguns autores sugerem seu uso não só para aumentar a resposta aos antidepressivos tricíclicos, mas também como monoterapia na depressão (29). Jackson (1996) verificou que a administração de T3 na dose de 25µg/dia deve ser considerada nos pacientes refratários ao tratamento com tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina que apresentam hipotireoidismo subclínico ou tireoidite autoimune (30).

CONCLUSÕES

A fisiologia do eixo HHT e sua relação com os sistemas monoaminérgicos cerebrais, bem como com outros eixos hormonais, deixam clara a complexidade dos sistemas neuromodulatórios. Dessa forma, a psiquiatria neurobiológica ainda permanece uma área a ser explorada, porém essencial para o entendimento das bases fisiopatológicas dos distúrbios afetivos.

As observações feitas acerca das alterações do eixo HHT encontradas nos transtornos de humor respaldam o raciocínio clínico do profissional de saúde, correlacionando o distúrbio psiquiátrico ao tireóide. Ressaltamos a relevância da pesquisa da função tireóide e da presença de auto-anticorpos tireóideos, especialmente para a triagem de hipotireoidismo subclínico nos pacientes psiquiátricos, principalmente naqueles não-responsivos ao tratamento padrão, tendo em vista a aplicabilidade da terapêutica hormonal no tratamento desses pacientes. A utilização de doses empíricas de hormônio tireóide para o tratamento da depressão na vigência de eutireoidismo, conduta ainda não consensual na literatura psiquiátrica, deve ser também necessariamente antecedida pela avaliação do estado tireóide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAPLAN H, SADOK B. Aspectos Neuropsiquiátricos das Doenças Endócrinas. In: Kaplan H, Sadock B. Tratado de Psiquiatria, 6ed. São Paulo: Artes Médicas, 1999; 1:285-95.
2. ESPOSITO S, PRANGE A, GOLDEN R. The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:205-17.
3. FOGEL B, SCHIFFER R. Psychoneuroendocrinology. In: Fogel B, Schiffer R. *Neuropsychiatry* 1ed. Baltimore: Williams e Wilkins 1996; 9:173-92.
4. HENDRICK V, ALTSHULER L, WHYBROW P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders: the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:277-90.
5. FERREIRA R, SINGAL W. Correlação entre doenças psiquiátricas e doenças endócrinas: uma experiência de oito anos no atendimento endocrinometabólico de pacientes da área de saúde mental. *Rev Bras Med* 1994; 51:1688-98.
6. LOOSEN P, PRANGE A. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982; 139:405-14.
7. LOOSEN P, KISTLER K, PRANGE A. Use of TSH response to TRH as an independent variable. *Am J Psychiatry* 1983; 140:700-3.
8. LOOSEN P, MARCINIAK R, THADANI K. TRH-induced TSH response in healthy volunteers: relationship to psychiatric history. *Am J Psychiatry* 1987; 144:455-9.
9. BANKI C, BISSETE G, ARATO M, NEMEROFF CB. Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1526-31.
10. MUSSELMAN D, NEMEROFF C. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Brit J Psychiatry* 1996; 168:123-8.
11. WILSON D, MULDER R, JOYCE P. Diurnal profiles of thyroid hormones are altered in depression. *J Affect Dis* 1992; 24:11-6.
12. DUVAL F, MACHER J, MOKRANI M. Difference between evening and morning thyrotropin responses to protirelin in major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:443-8.
13. HAGGERTY JJ, PRANGE A. Borderline hypothyroidism and depression. *Annu Rev Med* 1995; 46:37-46.
14. HICKIE I, BENNETT B, MITCHELL P, WILHELM K, ORLAY W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30:246-52.
15. DEITOS F, NOAL M, GARCIA C, RODRIGUES TC. Prevalência de doenças orgânicas em pacientes deprimidos. *J Bras Psiq* 1999; 48:71-4.
16. PIES W. The diagnosis and treatment of subclinical hypothyroid states in depressed patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; 19:344-54.
17. LASSER R, BALDESSARINI R. Thyroid hormones in depressive disorders: a reappraisal of clinical utility. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4:291-305.
18. GOLD M, POTTASH C, MUELLER E, EXTEIN I. Grades of thyroid failure in 100 depressed and anergic psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1981; 138:253-5.
19. KONIG F, VON-HIPPEL C, PETERSDORFF T, KASCHKA W. Thyroid autoantibodies in depressive disorders. *Acta Med Austriaca* 1999; 26:126-8.
20. SULLIVAN G, HATTERER J, HERBERT J et al. Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:710-5.
21. DORN L, BURGESS E, DICHEK H, PUTNAM F, CHROUSOS G, GOLD PW. Thyroid hormone concentrations in depressed and nondepressed adolescents: group differences and behavioral relations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:299-306.
22. SOKOLOV S, KUTCHER S, JOFFE R. Basal thyroid indices in adolescent depression and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:469-74.
23. FRYE M, DENICOFF K, BRYAN A et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1909-14.
24. OOMEN H, SCHIPPERJN A, DREXHAGE H. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patient with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol* 1998; 45:215-23.
25. JOFFE R, SEGAL Z, SINGER W. Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy for major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:411-3.
26. DUVAL F, MOKRANI M, CROCQ M et al. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:833-40.
27. BAUER MS, WHYBROW PC. Rapid-cycling bipolar affective disorder. II Treatment of refractory rapid cycling with high dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:435-40.
28. AROSON R, OFFMAN H, JOFFE R, NAYLOR D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:842-8.
29. WEISSEL M. Administration of thyroid hormones in therapy of psychiatric illnesses. *Acta Med Austriaca* 1999; 26:129-31.
30. JACKSON I. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression? *Thyroid* 1996; 6:63-7.