

ARTIGO DE REVISÃO*

Depressão e hipotireoidismo: Uma revisão sistemática

Depression and hypothyroidism: A systematic review

Eduarda Silva Souza ¹

Maria Cristina Mazzaia ^{1,2}

Rosângela Soares Chriguer ¹

¹ Universidade Federal de São Paulo, Santos, Departamento de Biociência, (UNIFESP), Brasil

² Universidade Federal de São Paulo, Santos, Departamento de Enfermagem Clínica e Cirúrgica (UNIFESP), Brasil

* Artigo escrito em português do Brasil.

Recebido: 05/10/2023; Revisto: 21/11/2023; Aceite: 29/11/2023.

<https://doi.org/10.31211/rpics.2023.9.2.314>



Resumo

Contexto e Objetivo: Diante da prevalência global de transtornos depressivos e da associação potencial com condições neuroendócrinas como o hipotireoidismo, este estudo objetivou explorar a relação entre hipotireoidismo e depressão ou sintomas depressivos. **Métodos:** Utilizando as bases de dados PubMed, Embase e CAPES, seguindo a metodologia PRISMA, foram selecionados estudos publicados entre 2018 e 2022. Os critérios de inclusão abrangeram artigos em inglês, espanhol ou português, usando métodos diagnósticos variados, incluindo exames laboratoriais e entrevistas clínicas ou escalas psicológicas. Excluíram-se revisões, estudos em animais, entre outros tipos de publicações não primárias. A qualidade dos estudos foi avaliada pela Newcastle-Ottawa Scale. **Resultados:** Dos 14 artigos selecionados, emergiu uma associação significativa entre hipotireoidismo e depressão, particularmente em mulheres, incluindo aquelas em terapia de reposição hormonal. Todavia, os dados sobre a relação entre hipotireoidismo subclínico e depressão foram conflitantes. Adicionalmente, o hipotireoidismo como comorbidade no transtorno depressivo maior pode contribuir para desfechos clínicos graves. **Conclusões:** Esses resultados sugerem uma possível associação entre o hipotireoidismo e a depressão. Este achado realça a importância de avaliar a função tireoidiana em pacientes depressivos, especialmente mulheres, para um diagnóstico e tratamento eficazes, alinhados à prática clínica baseada em evidências.

Palavras-Chave: Depressão; Hipotireoidismo; Transtorno Depressivo Maior; Transtornos neuroendócrinos; Revisão sistemática.

DI&D | ISMT

rpics@ismt.pt

<https://rpics.ismt.pt>

Publicação em Acesso Aberto

©2023. O(s) Autor(es). Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob a Licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.

Eduarda Silva Souza

Universidade Federal de São Paulo
11060-00, Santos, Brasil
Tel.: +55 (11) 95870-4828
E-mail: silva.eduarda@unifesp.br

Abstract

Background and Objective: Given the global prevalence of depressive disorders and their potential association with neuroendocrine conditions like hypothyroidism, this study aimed to explore the relationship between hypothyroidism and depression or depressive symptoms. **Methods:** Using databases such as PubMed, Embase, and CAPES, and following the PRISMA methodology, studies published between 2018 and 2022 were selected. The inclusion criteria encompassed articles in English, Spanish, or Portuguese, using various diagnostic methods, including laboratory tests and clinical interviews or psychological scales. Reviews, animal studies, and other types of non-primary publications were excluded. The quality of the studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** Among the 14 selected articles, a significant association between hypothyroidism and depression emerged, particularly in women, including those undergoing hormone replacement therapy. However, data on the relationship between subclinical hypothyroidism and depression were conflicting. Additionally, hypothyroidism as a comorbidity in major depressive disorder may contribute to severe clinical outcomes. **Conclusions:** These results suggest a possible association between hypothyroidism and depression. This finding underscores the importance of evaluating thyroid function in depressed patients, especially women, for effective diagnosis and treatment, aligned with evidence-based clinical practice.

Keywords: Depression; Hypothyroidism; Major Depressive Disorder; Neuroendocrine Disorders; Systematic review.

Introdução

Os transtornos depressivos representam um grupo de condições psiquiátricas que afetam o humor, repercutindo negativamente na qualidade de vida, na produtividade no trabalho, nos custos econômicos e na saúde pública (Beck et al., 2011; Greenberg et al., 2021). O transtorno depressivo maior (TDM), a forma mais prevalente, afeta aproximadamente 4,4% da população mundial. Somado à distímia, um tipo mais brando e crônico de depressão, mais de 300 milhões de pessoas são afetadas globalmente (World Health Organization [WHO], 2017).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5, American Psychiatric Association [APA], 2014), o diagnóstico de TDM requer a presença mínima de cinco sintomas específicos durante um período de pelo menos duas semanas. Estes sintomas incluem humor deprimido, perda de interesse ou prazer, alterações significativas no peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia quase todos os dias, sentimentos excessivos de inutilidade ou culpa, dificuldades de concentração e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio. Quando os sintomas têm uma etiologia clara identificada em exames físicos ou laboratoriais, o TDM pode ser classificado como uma manifestação fisiopatológica de outra condição médica.

O hipotireoidismo, destacando-se entre as condições neuroendócrinas associadas à depressão (APA, 2014), é caracterizada pelo hipofuncionamento da glândula tireoide. Este hipofuncionamento resulta na insuficiência na concentração ou na ação da fração ligada aos hormônios tiroxina (T4 livre) e triiodotironina (T3 livre) junto com aumento na concentração do hormônio tireoestimulante (TSH) (Taylor et al., 2018). O hipotireoidismo primário ocorre quando há uma baixa atividade da glândula tireoide, sendo responsável por 90% dos casos. Já o hipotireoidismo secundário decorre da insuficiência na secreção de TSH, enquanto o terciário resulta da insuficiência na secreção hipotalâmica do hormônio liberador de tireotrofina (TRH). O hipotireoidismo subclínico, identificado principalmente por exames bioquímicos que revelam aumento na concentração de TSH permanecendo os níveis de T3 livre e T4 livre

normais, é caracterizado pela ausência de sinais ou sintomas clínicos em indivíduos afetados pela condição, tendo uma prevalência que varia entre 3% e 12% (Kim et al., 2017).

Evidências sugerem que os hormônios tireoidianos podem desempenhar um papel importante nas funções neuropsicológicas, podendo influenciar o desenvolvimento de quadros depressivos (Hage & Azar, 2012). Além disso, alguns dos sintomas do hipotireoidismo subclínico, como fadiga, dificuldade de memorização e pensamento lento (Garber et al., 2012; Kim et al., 2017; Wildisen et al., 2020), podem ser facilmente confundidos com sintomas dos transtornos depressivos, dificultando a tomada de decisão diagnóstica na prática clínica.

Este estudo teve como objetivo analisar a relação potencial entre o hipotireoidismo e a depressão, visando aprimorar o diagnóstico e o tratamento de indivíduos afetados por essas condições. Pretende-se que este trabalho sensibilize os profissionais de saúde para a importância do diagnóstico diferencial entre hipotireoidismo e transtornos depressivos, e para a possível interconexão entre essas duas condições. Além disso, o estudo visa identificar lacunas na literatura, que orientem futuras pesquisas na área. Para atingir estes objetivos, foi realizada uma revisão sistemática da literatura dos últimos cinco anos, focando na incidência de sintomas depressivos em pacientes com hipotireoidismo e na presença de desregulação hormonal tireoidiana em pacientes diagnosticados com depressão.

Método

Design do Estudo

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações da lista de verificação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA; Selçuk, 2019). A revisão foi conduzida pelas três autoras deste estudo, seguindo as seguintes etapas: inicialmente, as perguntas de pesquisa foram delineadas; em seguida, definiram-se os critérios de inclusão e exclusão de estudos; prosseguiu-se com a elaboração da estratégia de busca nas bases de dados relevantes; posteriormente, ocorreu a avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados; e, finalmente, realizou-se a síntese das pesquisas selecionadas e análise dos dados obtidos.

Perguntas de Pesquisa

Este estudo foi guiado por duas perguntas de pesquisa, que visaram explorar as interações entre condições neuroendócrinas e transtornos depressivos. A primeira pergunta foi “Existem alterações nos níveis hormonais da tireoide em casos de depressão?” Essa questão buscou entender se há uma correlação direta entre desequilíbrios hormonais tireoidianos e a incidência ou severidade da depressão. A segunda pergunta foi “Sintomas depressivos estão presentes em indivíduos com hipotireoidismo?” Esta investigou a prevalência e características dos sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com hipotireoidismo, buscando identificar padrões ou tendências comuns que possam informar práticas clínicas mais eficazes.

Estratégia de Busca e Critério de Seleção

A pesquisa de artigos foi realizada por duas das autoras (E.S.S, R.S.C) recorrendo às bases de dados Pubmed, Embase e CAPES. O período abrangido para a busca estendeu-se de 2018 até ao momento da busca em outubro de 2022, com foco em publicações nos idiomas inglês, espanhol ou português. As estratégias de busca envolveram combinações dos termos “Hypothyroidism” (Hipotireoidismo), “Depression” (Depressão), “Major depressive disorder” (Transtorno depressivo maior) e “Depressive symptoms” (Sintomas depressivos), utilizando os conectivos lógicos “AND” e/ou “OR” para refinar os resultados. Estes termos foram selecionados com base nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), garantindo uma abordagem abrangente e focada. O processo detalhado de busca é ilustrado na Figura 1.

Figura 1

Estratégia de Busca Avançada nas Bases de Dados

CAPES: Título contém *Hypothyroidism* E Título contém *Depression* OU Título contém *Hypothyroidism* E Título contém *Major Depressive Disorder* OU Título contém *Hypothyroidism* E Título contém *Depressive Symptoms*. Data de publicação: Últimos 5 anos.

EMBASE: *Hypothyroidism* AND (*Depression* OR *Major* AND *Depressive* AND *Disorder* OR *Depressive* AND *Symptoms*) AND [2018-2022]py

PUBMED: (((*Hypothyroidism*"[Title/Abstract] AND *Depression*"[Title/Abstract]) OR (*Hypothyroidism*"[Title/Abstract] AND *Major Depressive Disorder*"[Title/Abstract]) OR (*Hypothyroidism*"[Title/Abstract] AND *Depressive Symptoms*"[Title/Abstract]) AND 2018/01/01:3000/12/31[Date - Publication])) NOT (*Animal*"[Filter])

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para a inclusão de estudos na análise foram definidos por duas das autoras (E.S.S., R.S.C.). As publicações qualificadas deveriam atender aos seguintes critérios: serem indexadas na base de dados selecionada; estarem escritas em inglês, espanhol ou português; terem sido publicadas entre 2018 e 2022, para garantir a inclusão das evidências mais recentes; e para os casos de hipotireoidismo, o diagnóstico deveria ser confirmado por exames laboratoriais ou estar baseado na Classificação Internacional de Doenças (CID). Para a depressão, as publicações deveriam utilizar escalas e testes psicológicos reconhecidos ou basear o diagnóstico clínico no DSM ou no CID. Foram excluídos da análise os seguintes tipos de documentos: revisões, estudos em animais, artigos duplicados, teses, cartilhas, dissertações, monografias, resumos, livros, cartas, publicações em anais de congressos, editoriais e diagnósticos de hipotireoidismo ou depressão baseados exclusivamente em autodeclaração.

Seleção dos Artigos

A seleção inicial dos artigos foi realizada de forma independente por duas autoras (E.S.S. e R.S.C.), que analisaram títulos, resumos e palavras-chave para identificar os estudos potencialmente relevantes.

Posteriormente, ambas procederam à leitura integral dos artigos pré-selecionados. Os desacordos nesta fase foram resolvidos com a intervenção de uma terceira autora (M.C.M.), assegurando a imparcialidade e a validade do processo de seleção.

Avaliação da Qualidade Metodológica

Para avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos já incluídos, aplicou-se a Newcastle-Ottawa Scale (NOS, Wells et al., 2014). Esta ferramenta é amplamente utilizada para avaliar estudos observacionais em três domínios principais: seleção dos participantes, comparabilidade entre os grupos e aferição do desfecho de interesse (Bitencourt et al., 2021). A escala original foi utilizada para estudos de coorte, caso-controle e ensaios clínicos randomizados, enquanto uma versão adaptada da NOS foi usada para avaliar estudos transversais (Herzog et al., 2013). Na NOS, a pontuação máxima de cada dimensão possível varia de acordo com o desenho do estudo, mas é fixada em um total de 9 pontos para todos os desenhos. Pontuações superiores a 7 indicam *baixo risco de viés e alta evidência*, enquanto pontuações inferiores a 7 indicam *alto risco de viés e evidência limitada*. Os critérios foram verificados por duas das autoras (E.S.S. e R.S.C.) através da leitura e identificação da presença ou ausência dos aspectos avaliados pela NOS. Quaisquer desacordos foram resolvidos por outra das autoras (M.C.M.).

Coleta de Dados

A síntese descritiva dos dados foi feita por duas pesquisadoras (E.S.S. e R.S.C.) que compilaram as informações em um quadro estruturado na plataforma Google Forms, posteriormente exportado para Google Docs. As características essenciais extraídas de cada estudo incluíram: nome do primeiro autor, ano de publicação, local do estudo, design do estudo, sexo e idade dos participantes, tamanho da amostra, dosagens hormonais avaliadas, instrumentos de avaliação da depressão e principais desfechos. Desacordos no preenchimento do quadro foram resolvidos através da análise e contribuição de uma terceira autora (R.S.C.).

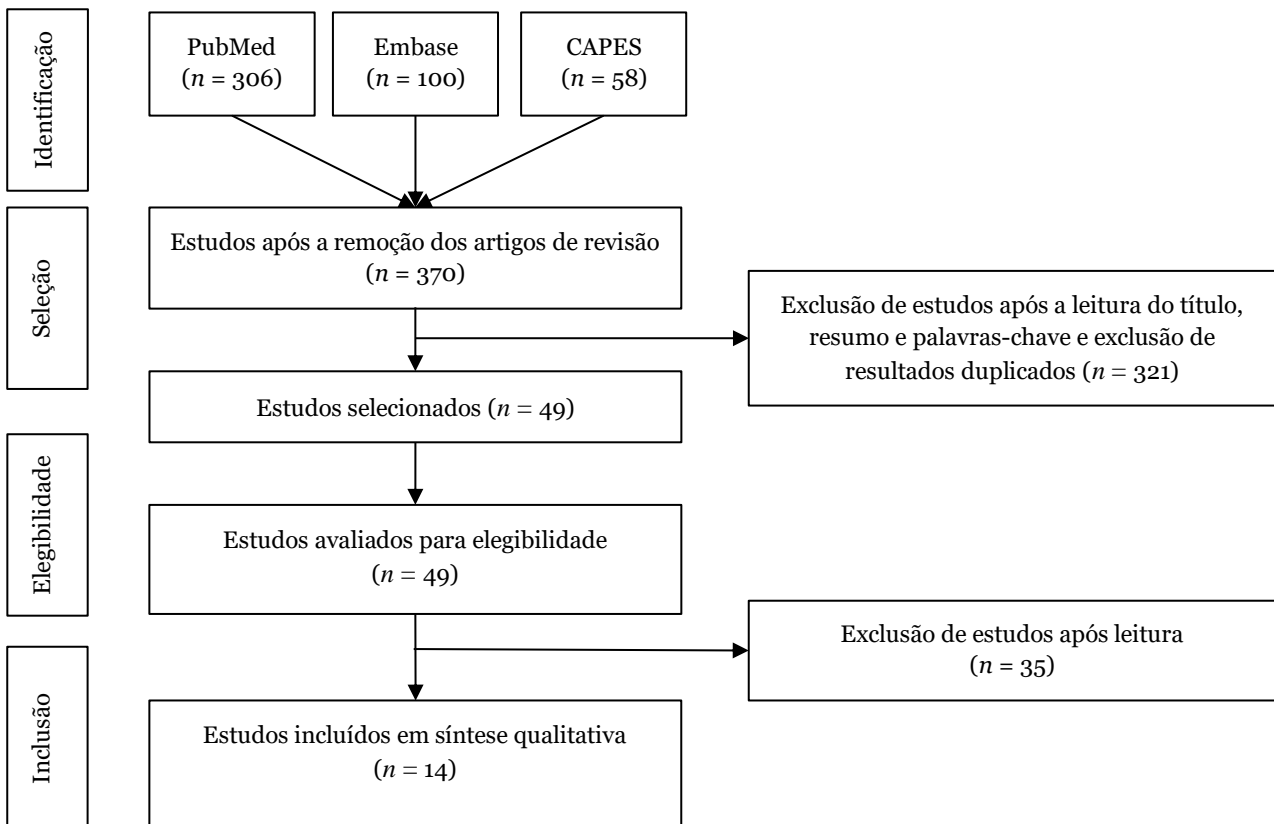
Resultados

Resultado da Pesquisa

No processo inicial de busca nas bases de dados eletrônicas selecionadas, foram encontrados 464 artigos: 306 no PubMed, 100 no Embase e 58 no CAPES. Primeiramente, excluíram-se os artigos de revisão. Posteriormente, procedeu-se à exclusão de estudos com base na análise de títulos, resumos e conteúdo integral. Critérios de exclusão específicos incluíram estudos que não abordaram a prevalência de sintomas depressivos em pacientes com hipotireoidismo ou a presença de desregulação hormonal tireoidiana em indivíduos diagnosticados com depressão. Ao final deste processo seletivo, 14 artigos, publicados entre 2018 e 2022, foram identificados como relevantes e incluídos nesta revisão. O detalhamento do processo de seleção dos artigos está ilustrado no fluxograma PRISMA, apresentado na Figura 2.

Figura 2

Fluxograma da Seleção de Artigos sobre Hipotireoidismo e Depressão



Nota. Adaptado de “The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews” por M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, C. D., ... e D. Moher, 2021, *Systematic Reviews*, 10(1), p. 5.

Resultado da Seleção

Na busca inicial realizada nas bases de dados eletrônicas, foram identificados 464 estudos. Destes, 94 eram revisões sistemáticas ou meta-análises e, portanto, foram excluídos desta revisão. Os estudos selecionados para análise incluíram pesquisas transversais, estudos de coorte, ensaios clínicos e estudos caso-controle, focando em amostras com hipotireoidismo ou transtornos depressivos. Após a avaliação de todos os critérios de elegibilidade, 14 artigos foram selecionados para inclusão nesta revisão, conforme ilustrado no fluxograma PRISMA na Figura 1. Dentre os estudos escolhidos, nove eram de desenho transversal, dois eram coortes, dois casos-controle e um ensaio clínico randomizado, totalizando 430.692 participantes. Todos os estudos selecionados incluíram participantes de ambos os sexos e foram conduzidos em sete países, com destaque para a China e a Coreia do Sul, cada um com quatro estudos. Os resultados e características principais dos estudos selecionados estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1
Características dos Estudos Primários

Autores (Data) Local	Tipo de estudo	Amostra (N/idade)	Dosagem hormonal /diagnóstico	Avaliação da depressão	Desfecho
Airaksinen et al. (2021) Finlândia	Transversal	7.683 ≥ 18	TSH, FT4/ HSC	PHQ-9	Nenhuma associação entre hipotireoidismo subclínico e risco geral de depressão ou qualquer um dos sintomas individuais de depressão foi encontrado.
Choi et al. (2019) Coreia do Sul	Coorte	187.176 ≥ 18	Diagnóstico Prévio/ Hipotireoidismo	Diagnóstico clínico	A incidência de TDM aumenta no período imediato após a remoção da glândula, e se mantém alta de um a dois anos.
Fugger et al. (2018) Áustria	Transversal	1.410 50,20 ± 14,03	Diagnóstico Prévio/ Hipotireoidismo	MINI	A anormalidade tireoidiana, especialmente o hipotireoidismo, está ligado à gravidade da depressão e associado a características psicopatológicas do quadro, destacando sintomas psicóticos.
Gorkhali et al. (2020) Nepal	Transversal	129 38,09 ± 12,68	Diagnóstico Prévio/ Hipotireoidismo	HAM-A, HAM-D	Identificou maior prevalência de ansiedade e depressão em pacientes com disfunções na função tireoidiana.
Gunes et al. (2020) Turquia	ECR	88 23 - 45	Diagnóstico Prévio/ Hipotireoidismo	BAL, BDI	As pontuações do HAM-A e HAM-D foram maiores em pacientes com hipotireoidismo que atingiram o estado de eutireoidismo com a reposição hormonal, comparado ao grupo controle saudável.
Hong et al. (2018) Coreia do Sul	Transversal	7.550 44 (19-76)	TSH, FT4/ HSC	PHQ-9	hipotireoidismo subclínico não foi associado à presença de depressão clinicamente relevante ou significativa.
Kim et al. (2018) Coreia do Sul	Coorte	220.545 39,9 ± 66,7	FT3, FT4, TSH/ HSC	CES-D	Nenhuma associação foi encontrada entre entre o HSC e aumento do risco de incidência de transtornos depressivos.
Kafle et al. (2020) Nepal	Transversal	263 38,29 ± 14,24	T3 livre, T4 livre e TSH/ Hipotireoidismo, HSC, Hipotireoidismo secundário	HAM-D	A prevalência de disfunções da tireóide é alta em pacientes com depressão.
Kamyshna et al. (2022) Ucrânia	Caso controle	153 ≥ 18	FT4, TSH, anti-TPO, anti-TG/ Hipotireoidismo	HAM-D	Pacientes com hipotireoidismo autoimune apresentam um aumento de chance de desenvolver sintomas de depressão ou serem diagnosticados com transtornos depressivos.

Tabela 1

Características dos Estudos Primários

Autores (Data) Local	Tipo de estudo	Amostra (N/idade)	Dosagem hormonal /diagnóstico	Avaliação da depressão	Desfecho
Kim et al. (2020) Coreia do Sul	Transversal	370 39,9 ± 0,73	TSH, FT4 e TPOAb/ HSC	PHQ-9	A prevalência de HSC foi significativamente maior em indivíduos com depressão do que em indivíduos sem depressão.
Shen et al. (2019) China	Transversal	1.706 34,9 ± 12,4	TSH, FT3, FT4/ HSC	HAM-D, HAM-A PANSS	Tentativas de suicídio e sintomas psicóticos podem estar associados ao HSC grave e a gravidade da ansiedade, depressão e sintomas psicóticos estão relacionados a níveis elevados de TSH.
Yuan et al. (2020) China	Caso controle	164 18 – 50	T3, T4, TSH/ Hipotireoidismo e HSC	HAM-A, HAM-D	As pontuações do HAM-D em pacientes com hipotireoidismo foram maiores do que no grupo controle saudável e em outros tipos de disfunção da tireóide.
Zhao et al. (2021) China	Transversal	1.787 ≥ 18	T3, T4, FT3, FT4, e TSH/ HSC	HAM-A, HAM-D	A prevalência de SCH foi duas vezes maior em mulheres hospitalizadas com sintomas depressivos do que em homens.
Zhou et al. (2021) China	Transversal	1.535 16 – 65	FT3, FT4, TSH/ Hipotireoidismo e HSC	Diagnóstico clínico	Pacientes com TDM exibiram maior incidência de anormalidade da função da tireóide. Os níveis de TSH, FT3 e FT4 foram mais baixos em pacientes com TDM comparado ao grupo saudável.

Nota. BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI = Beck Depression Inventory; CES-D = Center for Epidemiologic Studies-Depression; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; HSC = Hipotireoidismo Subclínico; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; TDM = Transforno Depressivo Maior.

Resultado da Avaliação da Qualidade

Na avaliação de qualidade metodológica realizada com a NOS, os 14 estudos primários incluídos nesta revisão alcançaram uma pontuação média de 7,7, variando de 5 a 9 pontos. Cinco estudos atingiram a pontuação máxima de 9 pontos (Airaksinen et al., 2021; Choi et al., 2019; Gorkhali et al., 2020; Kim et al., 2020; Shen et al., 2019), demonstrando alto nível de evidência, o que é um indicativo de baixo risco de viés. Por outro lado, três estudos obtiveram pontuações inferiores a 7 (Fugger et al., 2018; Gunes, 2020; Kamyshna et al., 2022), apontando para potenciais riscos de viés. Os cinco artigos restantes alcançaram pontuações acima de 7 (Hong et al., 2018; Kafle et al., 2020; Shen et al., 2019; Zhao et al., 2021; Zhou et al., 2021), indicando baixo risco de viés e alta qualidade da evidência, apesar de terem sido identificadas algumas limitações metodológicas. As pontuações, incluindo médias e avaliações por dimensão para cada estudo, encontram-se detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2

Nível de Qualidade dos Estudos Primários

Estudos	Design do estudo	Seleção (Pontos)	Comparabilidade (Pontos)	Desfecho (Pontos)	Pontuação Total (Máx = 9)
Airaksinen et al. (2021)		5	1	3	9
Fugger et al. (2018)		3	1	2	6
Gorkhali et al. (2020)		5	1	3	9
Hong et al. (2018)		4	1	3	8
Kafle et al. (2020)	Transversal	5	1	2	8
Kim et al. (2020)		5	1	3	9
Shen et al. (2019)		5	1	3	9
Zhao et al. (2021)		4	1	3	8
Zhou et al. (2021)		4	1	3	8
Choi et al. (2019)	Coorte	4	2	3	9
Kim et al. (2018)		3	2	2	7
Kamyshna et al. (2022)	Caso-controle	4	1	1	6
Yuan et al. (2020)		4	2	1	7
Gunes et al. (2020)	ECR	3	1	1	5

Nota. ECR = Ensaio Randomizado Controlado.

Resultado da Síntese dos Dados

Tipos de Hipotireoidismo nos Estudos Primários

Entre os 14 estudos analisados que investigaram a associação entre desregulação da tireoide e sintomas depressivos, cinco focaram exclusivamente em indivíduos com hipotireoidismo, enquanto seis se

concentraram apenas em hipotireoidismo subclínico. Dois estudos abordaram tanto o hipotireoidismo quanto o hipotireoidismo subclínico, e um estudo investigou pacientes com hipotireoidismo em combinação com hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo secundário e secreção inapropriada de TSH.

Avaliação da Depressão nos Estudos Primários

Dos 14 estudos incluídos nesta revisão, 12 deles utilizaram escalas para avaliar a presença de sintomas depressivos. Dentre eles, seis estudos utilizaram a Escala Hamilton para Depressão (HAM-D), três utilizaram o Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9), um estudo aplicou a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), um empregou a Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) e outro utilizou o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Somente dois artigos optaram por avaliações diagnósticas, utilizando o CID-10 e o DSM-V (Tabela 1).

Discussão

Na presente revisão sistemática, a maioria dos estudos primários incluídos sustenta a hipótese de uma relação entre hipotireoidismo e o desencadeamento ou agravamento dos sintomas de depressão.

Os estudos que utilizaram a HAM-D na avaliação de pacientes com hipotireoidismo clínico mostraram uma associação positiva (Gorkhali et al., 2020; Kafle et al., 2020; Kamyshna et al., 2022; Shen et al., 2019; Zhao et al., 2021), assim como aqueles que basearam seu diagnóstico na utilização no DSM-V ou CID-10 (Choi et al., 2019; Zhou et al., 2021). Interessantemente, indivíduos com hipotireoidismo apresentaram pontuações mais altas no HAM-D em comparação com grupos controle saudáveis e pacientes com outros transtornos tireoidianos (Yuan et al., 2020). O estudo randomizado controlado conduzido por Gunes (2020) também identificou pontuações mais altas no BDI em pacientes com hipotireoidismo.

Além disso, formas induzidas de hipotireoidismo, como aquelas resultantes de doenças autoimunes da tireoide ou cirurgias de tireoidectomia, também apresentaram desfechos semelhantes (Choi et al., 2019; Kamyshna et al., 2022). No entanto, a heterogeneidade metodológica entre os estudos, particularmente em relação ao tamanho das amostras, instrumentos de avaliação e critérios diagnósticos, limita a comparabilidade direta dos resultados. Esta variabilidade enfatiza a necessidade de estudos futuros com amostras maiores e metodologias padronizadas. Tais estudos são cruciais para validar e compreender melhor a relação entre hipotireoidismo e depressão, potencialmente influenciando práticas clínicas e abordagens de tratamento.

Adicionalmente, foi identificado que os sintomas depressivos podem persistir mesmo em paciente submetidos a terapia hormonal (Gorkhali et al., 2020), mesmo após alcançarem o estado eutireoideo com a reposição hormonal (Gunes, 2020). Esses resultados sugerem que o tratamento exclusivo com reposição hormonal pode não ser suficiente na mitigação dos sintomas depressivos associados ao hipotireoidismo. No entanto, uma limitação importante desses estudos é a falta de detalhes sobre a especificidade do tratamento, incluindo o tipo de medicação utilizada e a duração da terapia o que

compromete a confiabilidade do desfecho. Esta observação encontra eco nos resultados da meta-análise conduzida por Loh et al. (2019), que investigaram o efeito da terapia com levotiroxina na remissão de sintomas depressivos em pacientes com hipotireoidismo subclínico coexistente. Os autores postularam que os resultados limitados em termos de remissão de sintomas podem ser atribuídos à duração curta das intervenções ou à influência do estado depressivo na atividade da enzima D2. Esta enzima pode afetar a conversão da levotiroxina em rT3, resultando em uma deficiência de T3 livre. Tais achados ressaltam a necessidade de mais investigações para explorar as variáveis relacionadas à terapia hormonal, como tipos de tratamento, dosagens, duração da intervenção e os mecanismos moleculares subjacentes, para uma compreensão mais aprofundada das interações entre hipotireoidismo e depressão.

Em complemento às observações anteriores, algumas revisões científicas têm destacado a potencial aplicação do hormônio T3 livre como um adjuvante no tratamento inicial com antidepressivos tricíclicos, especialmente em mulheres com transtornos de humor persistente (Altshuler et al., 2001; Bauer & Whybrow, 2021). Embora o mecanismo molecular subjacente ainda não seja plenamente compreendido, hipotetiza-se que a interação entre a função tireoidiana e o sistema de monoaminas, especialmente através do aumento da atividade nos receptores β -adrenérgicos, possa contribuir para uma resposta mais rápida aos antidepressivos em pacientes com hipotireoidismo (Bauer & Whybrow, 2021). Estudos em animais demonstraram que a administração de hormônios tireoidianos modifica o sistema serotoninérgico no cérebro, tanto maduro quanto em desenvolvimento. Observou-se uma redução na sensibilidade dos receptores autoinibitórios 5-HT_{1A} da rafe, juntamente com um aumento da ação da serotonina nos receptores 5-HT₂ corticais e hipocámpais, elevando os níveis de serotonina no córtex cerebral. Tais efeitos poderiam contribuir com as alterações comportamentais e de humor observadas em transtornos depressivos (Bauer et al., 2002). Contudo, apesar dessas perspectivas promissoras, ainda é necessária mais investigação para determinar se a terapia com hormônios da tireoide pode ser efetivamente e seguramente aplicada no tratamento de sintomas depressivos, considerando as diferentes apresentações clínicas e respostas individuais.

Em relação aos pacientes com depressão mensurados pelo HAM-D, foi identificado que 11,8% (Zhao et al., 2020) e 12,2% (Kafle et al., 2020) preenchem critérios para hipotireoidismo subclínico. Um estudo que utilizou o PHQ-9 reportou uma prevalência de 9,4% para hipotireoidismo subclínico, um número que, embora inferior aos percentuais anteriores, ainda excede as taxas de referência estabelecidas para esta condição no contexto nacional analisado por Kim et al. (2020). Embora estes resultados sugiram que a maioria dos pacientes com depressão não apresenta anormalidades tireoidianas, é importante realizar análise dos níveis hormonais da tireoide em pacientes depressivos para descartar a influência fisiopatológica do hipotireoidismo nos quadros depressivos e iniciar o tratamento hormonal adequado, se necessário.

Além disso, é importante considerar que as condições fisiopatológicas associadas à depressão também podem afetar a função tireoidiana (Almeida et al., 2013). Por exemplo, um estudo transversal reportou alterações nos níveis hormonais da tireoide, dentro da faixa normal, em indivíduos com depressão (Zhou et al., 2021). Isso poderia ser explicado pela hipótese do “hipotireoidismo cerebral”, que relaciona níveis

elevados de cortisol com a inibição da enzima D2, reduzindo a conversão de T4 em T3 e, conseqüentemente, diminuindo sua concentração (Hage & Azar, 2012).

Adicionalmente, esta revisão reforça a noção já bem estabelecida de que a interação entre transtorno depressivo e hipotireoidismo é mais prevalente em mulheres (Bode et al., 2021). Três dos estudos primários destacaram essa associação (Fugger et al., 2018; Gunes, 2020; Zhao et al., 2021). Especificamente, o estudo de Zhao et al. (2021) observou uma incidência duas vezes maior de hipotireoidismo subclínico em mulheres internadas com TDM. Esse achado pode estar relacionado estar associado a fatores fisiológicos quanto culturais que predispõem as mulheres ao desenvolvimento de TDM e hipotireoidismo. No caso da depressão, a prevalência chega a ser duas vezes maior em mulheres, possivelmente devido a uma combinação de fatores genéticos, hormonais, psicológicos e ambientais, como a maior frequência de violência e abuso sexual, e também devido a questões culturais, como a menor procura dos homens por cuidados de saúde (Altshuler et al., 2001; Kuehner, 2017). Adicionalmente, o hipotireoidismo primário afeta de oito a nove vezes mais mulheres do que homens (Chiovato et al., 2019, ressaltando a importância de considerar o sexo como um fator de risco tanto para os sintomas depressivos quanto para os quadros depressivos potencialmente influenciados pelo hipotireoidismo.

Nas análises dos estudos primários, também se constatou que a presença de hipotireoidismo como comorbidade no TDM esteve associada a desfechos clínicos mais graves, incluindo sintomas psicóticos (Fugger et al., 2018) e tentativas de suicídio (Shen et al., 2019). Esses resultados estão alinhados à meta-análise que identificou baixos níveis de FT3 e FT4 e concentrações elevadas de TSH — indicativos de hipotireoidismo — em pacientes com histórico de tentativa de suicídio (Tolozza et al., 2021). Curiosamente, apesar de estudos anteriores apontarem um impacto limitado ou inexistente de marcadores biológicos nas tentativas de suicídio, marcadores tireoidianos frequentemente não são considerados nestas análises (Chang et al., 2016). Os resultados desta revisão indicam a necessidade de investigar mais a fundo o papel da glândula tireoide e do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide em desfechos graves associados à depressão.

Em contraste, a relação entre o hipotireoidismo subclínico e a depressão apresentou resultados mais ambíguos. Por exemplo, um estudo de coorte envolvendo 220.545 participantes na Coreia do Sul não encontrou uma associação significativa entre hipotireoidismo subclínico e sintomas depressivos (Kim et al., 2018). Além disso, estudos transversais que utilizaram o PHQ-9 para avaliar sintomas depressivos verificaram que a associação entre os quadros é pouco significativa (Airaksinen et al., 2021; Hong et al., 2018). Essas discrepâncias podem ser atribuídas às diferenças metodológicas entre os estudos, especialmente na escolha dos instrumentos de avaliação, ressaltando a necessidade de uma padronização maior nos métodos e replicação de pesquisa para esclarecer a relação entre hipotireoidismo e depressão.

Limitações

Esta revisão apresenta algumas limitações que merecem destaque. Primeiramente, a inclusão de estudos primários com diferentes metodologias, incluindo estudos caso-controle e ensaio clínico randomizado, contribui para a diversidade das evidências, mas também introduz desafios na interpretação dos

resultados em termos de prevalência. Essa variedade metodológica, embora permita uma compreensão mais ampla da coexistência entre depressão e hipotireoidismo, pode limitar a comparação direta entre os estudos.

Outra limitação a ser considerada é a heterogeneidade das amostras incluídas nos estudos primários, uma vez que eles apresentaram diferenças em relação à idade, sexo, estágio da doença e outros fatores relevantes. Essa heterogeneidade pode afetar a generalização dos resultados e a comparação entre os estudos.

A utilização de apenas três bases de dados e a estudos publicados em três idiomas também deve ser considerada uma limitação. Essa decisão, embora baseada na abrangência das bases de dados e na proficiência linguística das revisoras, pode ter excluído estudos relevantes publicados em outros idiomas ou em outras bases de dados.

Considerando a complexidade do tema e a sua relevância na saúde mental, é essencial a realização de estudos de meta-análises para fornecer evidências mais robustas e conclusivas sobre a associação entre depressão e hipotireoidismo.

Ainda assim, os resultados desta revisão sistemática têm implicações importantes para a prática clínica em saúde mental, especialmente para profissionais que trabalham com pacientes com depressão maior ou hipotireoidismo. Os achados destacam a importância de avaliar a função tireoidiana em pacientes com sintomas depressivos, especialmente em mulheres e em pacientes com sintomas psicóticos ou história de tentativa de suicídio, a fim de excluir influências fisiológicas em desfechos comportamentais. Esses resultados ressaltam a importância de uma abordagem integrada do tratamento. Contudo, é necessário enfatizar que mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente a relação entre a função tireoidiana e a depressão maior, tanto no contexto do hipotireoidismo clínico quanto subclínico.

Conclusão

Esta revisão sistemática ressalta que, apesar dos avanços significativos na compreensão da relação entre hipotireoidismo e depressão, ainda existem lacunas consideráveis no conhecimento sobre como as alterações hormonais tireoidianas afetam o comportamento humano. A maioria dos estudos primários analisados apoia a hipótese de uma ligação entre o hipotireoidismo e a depressão, particularmente no que diz respeito à gravidade dos sintomas depressivos. Este vínculo sugere a necessidade de pesquisas adicionais, particularmente aquelas que examinam o papel do hipotireoidismo em desfechos graves, como comportamento suicida e sintomas psicóticos.

É igualmente importante destacar a relevância do diagnóstico precoce e do tratamento apropriado tanto do hipotireoidismo quanto dos sintomas depressivos, especialmente quando essas condições coexistem. Como evidenciado, os sintomas depressivos podem persistir mesmo após o tratamento hormonal em pacientes com hipotireoidismo, indicando a complexidade da interação entre essas duas condições. Essa associação pode não apenas agravar a severidade dos sintomas depressivos, mas também contribuir para desfechos clínicos mais graves. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde adotem uma abordagem holística, incluindo a avaliação dos níveis hormonais da tireoide e a consideração de

intervenções psicológicas apropriadas, para tratar de forma eficaz os pacientes com sintomas depressivos associados ao hipotireoidismo.

Agradecimentos e Autoria

Agradecimentos: Os autores não indicaram quaisquer agradecimentos.

Conflito de interesses: Os autores não indicaram quaisquer conflitos de interesse.

Fontes de financiamento: Este estudo não recebeu qualquer financiamento específico.

Contributos: **ESS:** Conceptualização; Metodologia; Validação; Redação – Rascunho Original; Redação – Revisão & Edição; Visualização. **MCM:** Metodologia; Validação; Redação – Revisão & Edição. **RSC:** Metodologia; Validação; Redação – Revisão & Edição; Supervisão.

Referências

- Airaksinen, J., Komulainen, K., García-Velázquez, R., Määttänen, I., Gluschkoff, K., Savelieva, K., & Jokela, M. (2021). Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Comprehensive Psychiatry*, *109*, Artigo 152253. <https://doi.org/gqp5kp>
- Almeida, M. M. R., Kuwae, A. S., Quirino, C. M. J., Gondim, L. V., & Silva, D. O. F. (2013). A depressão e sua relação com o hipotireoidismo. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, *2*(3), 164–169. <https://bit.ly/3Rm2IRb>
- Altshuler, L. L., Bauer, M., Frye, M. A., Gitlin, M. J., Mintz, J., Szuba, M. P., Leight, K. L., & Whybrow, P. C. (2001). Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(10), 1617–1622. <https://doi.org/dqf38j>
- American Psychiatry Association. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (5.^a ed.). Artmed.
- Bauer, M., Heinz, A., & Whybrow, P. C. (2002). Thyroid hormones, serotonin and mood: Of synergy and significance in the adult brain. *Molecular Psychiatry*, *7*(2), 140–156. <https://doi.org/b83vvz>
- Bauer, M., & Whybrow, P. C. (2021). Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *Journal of Endocrinological Investigation*, *44*(11), 2341–2347. <https://doi.org/k56v>
- Beck, A., Crain, A. L., Solberg, L. I., Unützer, J., Glasgow, R. E., Maciosek, M. V., & Whitecird, R. (2011). Severity of depression and magnitude of productivity loss. *The Annals of Family Medicine*, *9*(4) 305–311. <https://doi.org/bkf3hg>
- Bitencourt, F. V., Oliveira, L. B., Massignan, C., Stefani, C. M., & Canto, G. D. L. (2021). Análise da qualidade metodológica de estudos observacionais (coorte e caso-controle) com a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Em G. de Luca Canto, C. Miron Stefani, & C. Massignan (Eds.), *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático* (Cap. 10). Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC. <https://bit.ly/3uxyhy>
- Bode, H., Ivens, B., Bschor, T., Schwarzer, G., Henssler, J., & Baethge, C. (2021). Association of hypothyroidism and clinical depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *78*(12), 1375–1383. <https://doi.org/gqqwg4>
- Chang, B. P., Franklin, J. C., Ribeiro, J. D., Fox, K. R., Bentley, K. H., Kleiman, E. M., & Nock, M. K. (2016). Biological risk factors for suicidal behaviors: A meta-analysis. *Translational Psychiatry*, *6*(9), Artigo e887. <https://doi.org/f9ccmq>
- Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in context: Where we've been and where we're going. *Advances in Therapy*, *36*, 47–58. <https://doi.org/ghnggk>
- Choi, K. W., Kim, Y., Fava, M., Mischoulon, D., Na, E. J., Kim, S. W., Shin, M.-H., Chung, M. K., & Jeon, H. J. (2019). Increased morbidity of major depressive disorder after thyroidectomy: A nationwide population-based study in South Korea. *Thyroid*, *29*(12), 1713–1722. <https://doi.org/k56z>
- Fugger, G., Dold, M., Bartova, L., Kautzky, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., Zohar, J., Montgomery, S., Frey, R., & Kasper, S. (2018). Comorbid thyroid disease in patients with major depressive disorder—results from the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *European Neuropsychopharmacology*, *28*(6), 752–760. <https://doi.org/gdt285>
- Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Singer, P. A., & Woeber, K. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association

- of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*, 18(6), 988–1028. <https://doi.org/gbfcfsn>
- Gorkhali, B., Sharma, S., Amatya, M., Acharya, D., & Sharma, M. (2020). Anxiety and depression among patients with thyroid function disorders. *Journal of Nepal Health Research Council*, 18(3), 373–378. <https://doi.org/k562>
- Greenberg, P. E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Simes, M., Berman, R., Koenigsberg, S. H., Kessler, R. C. (2021). The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomic*, 39, 653–665. <https://doi.org/gnwsqc>
- Gunes, N. A. (2020). Evaluation of anxiety and depression in patients with thyroid function disorder. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(7), 979–985. <https://doi.org/k563>
- Hage, M. P., & Azar, S. T. (2012). The link between thyroid function and depression. *Journal of Thyroid Research*, 2012, Artigo 590648. <https://doi.org/c6bzfn>
- Herzog, R., Álvarez-Pasquin, M., Díaz, C., Del Barrio, J. L., Estrada, J. M., & Gil, Á. (2013). Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health*, 13(1), 1–17. <https://doi.org/gbczmv>
- Hong, J. W., Noh, J. H., & Kim, D. J. (2018). Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: The 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*, 13(8), Artigo e0202258. <https://doi.org/k564>
- Kafle, B., Khadka, B., & Tiwari, M. L. (2020). Prevalence of thyroid dysfunction among depression patients in a tertiary care centre. *Journal of the Nepal Medical Association*, 58(229), Artigo 654. <https://doi.org/k565>
- Kamyshna, I., Pavlovych, L., & Kamyshnyi, A. M. (2022). Prediction of the development of depression in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(B), 137–145. <https://doi.org/k566>
- Kim, J. S., Zhang, Y., Chang, Y., Ryu, S., Guallar, E., Shin, Y. C., Shin, H., Lim, S.-W., & Cho, J. (2018). Subclinical hypothyroidism and incident depression in young and middle-age adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(5), 1827–1833. <https://doi.org/k567>
- Kim, M. D., Yang, H. J., Kang, N. R., Park, J. H., & Jung, Y. E. (2020). Association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome among individuals with depression. *Journal of Affective Disorders*, 264, 494–497. <https://doi.org/grzrvb>
- Kim, W. B., Woo, G., Kim, H., Cho, Y., Kim, T. Y., Kim, S. W., Shin, M.-H., Park, J. W., Park, H.-L., Oh, K., & Chung, J. H. (2017). Thyroid stimulating hormone reference range and prevalence of thyroid dysfunction in the Korean population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Endocrinology and Metabolism*, 32(1), 106–114. <https://doi.org/k568>
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet. Psychiatry*, 4(2), 146–158. <https://doi.org/f9r4q7>
- Lang, X., Hou, X., Shangguan, F., & Zhang, X. Y. (2020). Prevalence and clinical correlates of subclinical hypothyroidism in first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder in a large sample of Chinese. *Journal of Affective Disorders*, 263, 507–515. <https://doi.org/gqtxv7>
- Loh, H. H., Lim, L. L., Yee, A., & Loh, H. S. (2019). Association between subclinical hypothyroidism and depression: An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 19(1), Artigo 12. <https://doi.org/ggxc3g>
- Seçuk, A. A. (2019). A guide for systematic reviews: PRISMA. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*, 57(1), 57–58. <https://doi.org/k569>
- Shen, Y., Wu, F., Zhou, Y., Ma, Y., Huang, X., Ning, Y., Lang, X., Luo, X., & Zhang, X. (2019). Association of thyroid dysfunction with suicide attempts in first-episode and drug naïve patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 259, 180–185. <https://doi.org/gjg782>
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/gc724p>
- Tolozá, F. J. K., Mao, Y., Menon, L., George, G., Borikar, M., Thumma, S., Motahari, H., Erwin, P., Owen, R., & Maraka, S. (2021). Association of thyroid function with suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*, 57(7), Artigo 714. <https://doi.org/k56w>

- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2014). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. The Ottawa Hospital Research Institute. <https://bit.ly/47B5vM7>
- Wildisen, L., Giovane, C. D., Moutzouri, E., Beglinger, S., Syrogiannouli, L., Collet, T. H., Cappola, A. R., Åsvold, B. O., Bakker, S. J. L., Yeap, B. B., Almeida, O. P., Ceresini, G., Dullaart, R. P. F., Ferrucci, L., Grabe, H., Jukema, J. W., Nauck, M., Trompet, S., Völzke, H., ... Rodondi, N. (2020). An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–12. <https://doi.org/gjw3vw>
- World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. <https://bit.ly/3sYK6h2>
- Yuan, L., Luan, D., Xu, X., Yang, Q., Huang, X., Zhao, S., Zhang, Y., & Zhou, Z. (2020). Altered attention networks in patients with thyroid dysfunction: A neuropsychological study. *Hormones and Behavior*, *121*, Artigo 104714. <https://doi.org/k56x>
- Zhao, S., Chen, Z., Wang, X., Yao, Z., & Lu, Q. (2021). Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in female hospitalized patients with depression. *Endocrine*, *72*(2), 479–485. <https://doi.org/gmq72t>
- Zhou, Y., Ma, Y., Wu, Q., Wang, Q., Yang, W. F. Z., Wang, Y., Yang, D., Luo, Y., Tang, K., Liu, T., & Wang, D. (2021). Comparison of thyroid hormone levels between patients with major depressive disorder and healthy individuals in China. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, Artigo 750749. <https://doi.org/k57b>