

ANA CAROLINA DE MORAES FONTES VARELLA

**Disfunção tireoidiana na linha de base e incidência de depressão  
após o seguimento de quatro anos do Estudo Longitudinal de  
Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências  
Programa de Ciências Médicas  
Área de concentração: Educação e Saúde  
Orientador: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

São Paulo  
2020

ANA CAROLINA DE MORAES FONTES VARELLA

**Disfunção tireoidiana na linha de base e incidência de depressão  
após o seguimento de quatro anos do Estudo Longitudinal de  
Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas  
Orientador: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original  
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo  
2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Varella, Ana Carolina de Moraes Pontes  
Disfunção tireoidiana na linha de base e  
incidência de depressão após o seguimento de quatro  
anos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto  
(ELSA-Brasil) / Ana Carolina de Moraes Pontes  
Varella. -- São Paulo, 2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de  
Concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Paulo Andrade Lotufo.

Descritores: 1. Glândula tireoide/fisiopatologia  
2. Depressão/etiologia 3. Depressão/epidemiologia  
4. Incidência 5. Hipotireoidismo 6. Estudos  
prospectivos

USP/FM/DBD-016/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*À Deus.  
Foi durante a realização deste  
trabalho que vim a conhecê-Lo  
de perto, e esta frase que ouvi  
desde criança passou a fazer real  
sentido em minha vida: "Porque  
Dele e por Ele, e para Ele são  
todas as coisas; glória, pois, a  
Ele, eternamente. Amém."  
Romanos 11:36*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais Milton e Maria Stela, por todo amor, compreensão, apoio e incentivo em minha jornada acadêmica e profissional.

Ao Professor Dr. Paulo Lotufo pela oportunidade de realizar este projeto sob sua orientação. Por toda paciência e pelos ensinamentos durante esses quase quatro anos.

À Professora Isabela Benseñor, por toda orientação e conselhos, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2016/21937-9, pelo apoio e financiamento deste projeto.

À Dra. Alessandra Goulart, Dra. Claudia Suemoto e Dr. Itamar Santos por terem participado do exame de qualificação, e cujas sugestões foram de grande ajuda para o aprimoramento deste trabalho.

À toda a equipe do Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário da USP, pela ajuda nesse período. Em especial, à Marina pela ajuda com as análises e discussões do tema que muito enriqueceram o aprendizado; à Amanda e Thais pela amizade e carinho; e à Susi por todo apoio emocional, amizade e incentivo ao longo do trabalho. Tenho certeza que os amigos que nasceram durante este período levarei por muitos anos.

À Clara, colega de pós-graduação, que desde o início foi um exemplo de dedicação, carinho e perseverança, agradeço o apoio e incentivo durante a realização deste trabalho.

Agradeço também a todos os participantes do ELSA-Brasil sem os quais este estudo não seria possível.

À minha amiga Marcela por todos os anos de amizade e todo o incentivo durante a realização deste trabalho. À minha amiga Andrea pelo carinho e pelas orações. À minha

amiga Bruna pela consideração e apoio no decorrer deste trabalho. E ao meu namorado Paulo André por todo amor, compreensão e companheirismo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	17
2.1.	Disfunções tireoidianas.....	17
2.1.1.	Definição .....	17
2.1.2.	Prevalência .....	19
2.2.	Depressão.....	22
2.2.1.	Definição .....	22
2.2.2.	Prevalência .....	23
2.3.	Evidências da associação entre as disfunções tireoidianas e a depressão .....	24
2.3.1.	Plausibilidade biológica .....	24
2.3.2.	Associação das disfunções clínicas, subclínicas e anticorpos anti-TPO com a depressão .....	27
2.3.3.	Associação entre níveis de TSH e depressão .....	28
3.	HIPÓTESE.....	30
4.	OBJETIVO .....	31
4.1.	Objetivo principal .....	31
4.2.	Objetivos específicos .....	31
5.	MÉTODOS.....	32
5.1.	Desenho do estudo.....	32
5.2.	Avaliação da função tireoidiana.....	33
5.3.	Avaliação da depressão .....	34
5.4.	Outras variáveis .....	35
5.5.	Análises estatísticas .....	36
6.	RESULTADOS .....	38
6.1.	Associação entre disfunção tireoidiana e depressão incidente.....	38
6.2.	Associação entre anticorpos anti-TPO e depressão incidente .....	39
6.3.	Associação entre níveis de TSH e depressão incidente dentre aqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos .....	40
7.	DISCUSSÃO.....	52
7.1.	Associação entre as disfunções tireoidianas e depressão .....	52



7.1.1.	Hipertireoidismo clínico e depressão .....	53
7.1.2.	Hipertireoidismo subclínico e depressão .....	54
7.1.3.	Hipotireoidismo clínico e depressão .....	55
7.1.4.	Hipotireoidismo subclínico e depressão .....	56
7.2.	Anticorpos anti-TPO e depressão .....	57
7.3.	Associação entre níveis de TSH e depressão incidente dentre aqueles com disfunção subclínica e eutireoideos .....	58
7.4.	Pontos fortes e limitações.....	60
8.	CONCLUSÃO .....	62
9.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....	63
	BIBLIOGRAFIA.....	64
	ANEXO	
	Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
Anti-TPO	Anticorpos anti-tireoidperoxidase
AVC	Acidente vascular cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	Classificação Internacional das Doenças – décima edição
CIS-R	<i>Clinical Interview Schedule – Revised</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DCV	Doença cardiovascular
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
GBD	<i>Global Burden of Diseases</i>
GESUS	<i>Danish General Suburban Population Study</i>
HAM-D	<i>Hamilton Depression Scale</i>
HUNT Study	<i>Nord-Trøndelag Health Study</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corpórea
KLoSHA	<i>Korean Longitudinal Study on Health and Aging</i>
KNHANES	<i>Korean National Health and Nutritional Examination Survey</i>
LASA	<i>Longitudinal Aging Study Amsterdam</i>
NHANES III	<i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>
PROSPER	<i>Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>
SHIP	<i>Study of Health in Pomerania</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TFG	Taxa de filtração glomerular
TPO	Tireoperoxidase
TRH	Hormônio liberador de tireotropina
TSH	Hormônio tireoestimulante

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resumo das prevalências (%) de disfunção tireoidiana e anti-TPO no Brasil e no Mundo	19
Quadro 2. Resumo das prevalências (%) de depressão no Brasil e no Mundo	23
Quadro 3. Critérios para classificação da disfunção tireoidiana	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sistema de regulação dos hormônios tireoidianos	17
Figura 2. Fluxograma da amostra	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população na linha de base de acordo com as disfunções tireoidianas	43
Tabela 2. Risco relativo (IC95%) para associação entre as disfunções tireoidianas na linha de base e depressão incidente	44
Tabela 3. Características da população na linha de base de acordo com a presença de anticorpos anti-TPO	45
Tabela 4. Risco relativo (IC95%) para associação entre as disfunções tireoidianas e a presença de anticorpos anti-TPO na linha de base e depressão incidente	46
Tabela 5. Características da população na linha de base de acordo com quintis de TSH (mUI/L) naqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos	47
Tabela 6. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente naqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos com a referência no 3º quintil	48
Tabela 7. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente dentre eutireoideos com a referência no 3º quintil	49
Tabela 8. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente naqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos com a referência no 1º quintil	50
Tabela 9. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente dentre eutireoideos com a referência no 1º quintil	51
Tabela 10. Risco relativo (IC95%) para associação entre níveis de TSH > 10 (mUI/L) e depressão incidente	51

## RESUMO

Varella ACMF. *Disfunção tireoidiana na linha de base e incidência de depressão após o seguimento de quatro anos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**Introdução:** As disfunções tireoidianas têm sido associadas com a depressão por muitos anos, porém os mecanismos envolvidos nessa associação não estão definidos e os resultados dos estudos ainda são conflitantes. A maioria dos estudos foram realizados na Europa e nos Estados Unidos, com um aumento recente na Ásia, e não é certo se os resultados seriam replicados na população brasileira. Assim, o ELSA-Brasil apresenta a oportunidade de se estudar a associação entre as disfunções tireoidianas e a depressão na população brasileira e de forma prospectiva. **Métodos:** Os níveis de TSH, T4-livre e anticorpos anti-TPO foram avaliados na linha de base e o diagnóstico de depressão foi feito através do instrumento *Clinical Interview Schedule - Revised (CIS-R)* na linha de base e no seguimento de quatro anos. Foram avaliados os seguintes modelos através da regressão de Poisson (intervalo de confiança 95%, IC95%): (1) associação entre disfunções tireoidianas clínicas e subclínicas e depressão incidente; (2) associação entre anticorpos anti-TPO e depressão incidente; (3) associação entre anticorpos anti-TPO somente com hipotireoidismo clínico/subclínico e depressão incidente; (4) níveis de TSH (referência 3º quintil) e depressão incidente dentre aqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos; (5) níveis de TSH (referência 3º quintil) e depressão incidente dentre eutireoideos; (6) níveis de TSH (referência 1º quintil) e depressão incidente dentre aqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos; (7) níveis de TSH (referência 1º quintil) e depressão incidente dentre eutireoideos; e (8) níveis de TSH  $\geq 10$  mUI/L e depressão incidente, como análise de sensibilidade. As análises foram estratificadas por sexo quando apropriado e o modelo multivariado foi composto por idade, sexo, raça, educação, índice de massa corpórea (IMC), fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos e comorbidades. **Resultados:** Este estudo encontrou uma associação inversa entre o hipotireoidismo clínico e a depressão incidente (RR=0,54; 95% CI 0,35-0,84), porém não houve associação com o hipotireoidismo subclínico, nem com hipertireoidismo clínico e subclínico. Também não houve associação entre elevados níveis séricos de anticorpos anti-TPO e depressão incidente, tanto de forma geral quanto aliado somente ao hipotireoidismo clínico e/ou subclínico. Com relação aos níveis de TSH dentre aqueles com disfunção subclínica e eutireoideos, baixos níveis foram associados com maior risco de depressão, dentre todos os participantes (RR=1,36; 95% CI 1,02-1,81), e para mulheres (RR=1,64; 95% CI 1,15-2,33). Mesmo dentre a faixa normal para todos (RR=1,46; 95% CI 1,08-1,99) e para mulheres (RR=1,63; 95% CI 1,12-2,38). Altos níveis de TSH foram associados com menor risco de depressão, também dentre todos (RR=0,71; 95% CI 0,53-0,96), e para mulheres (RR=0,67; 95% CI 0,47-0,95). Não houve associação entre níveis de TSH  $\geq 10$  mUI/L e depressão incidente. **Conclusão:** O hipotireoidismo clínico foi associado com menor risco de depressão. O risco de depressão incidente parece estar associado a baixos níveis de TSH naqueles com disfunção subclínica, mesmo dentre a faixa da normalidade. Resultado que se mostrou expressivo dentre as mulheres. Níveis elevados de TSH foram associados com menor risco de depressão, também evidente dentre as mulheres. Nenhuma associação entre níveis de TSH e depressão incidente foi encontrada dentre os homens.

Descritores: Glândula tireoide/fisiopatologia; Depressão/etiologia; Depressão/epidemiologia; Incidência; Hipotireoidismo; Estudos prospectivos.

## ABSTRACT

Varella ACMF. *Thyroid dysfunction at baseline and incident depression after the four-year-follow-up of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020

**Introduction:** Thyroid disorders have been associated with depression over many years, but the mechanisms involved in this association are difficult to define and previous published data are still conflicting. The majority of studies were performed in Europe and the United States, with a recent increase in Asia, and it is unknown if their results would replicate in the Brazilian population. Therefore, ELSA-Brasil presents the opportunity to study the association between thyroid dysfunction and depression in the Brazilian population and prospectively. **Methods:** TSH, free-thyroxine (FT4) and anti-TPO antibodies levels were evaluated at baseline. Depression diagnoses were performed using the *Clinical Interview Schedule - Revised (CIS-R)* at baseline and after the 4-year-follow-up. The following analysis were performed using Poisson regression models (95% confidence interval, CI95%): (1) association between thyroid dysfunction (overt and subclinical) and incident depression; (2) association between anti-TPO antibodies and incident depression; (3) association between anti-TPO antibodies together with only overt/subclinical hypothyroidism and incident depression; (4) TSH levels (3<sup>o</sup> quintile as reference) and incident depression among those with subclinical thyroid dysfunction and euthyroid individuals; (5) TSH levels (3<sup>o</sup> quintile as reference) and incident depression among euthyroid individuals; (6) TSH levels (1<sup>o</sup> quintile as reference) and incident depression among those with subclinical thyroid dysfunction and euthyroid individuals; (7) TSH levels (1<sup>o</sup> quintile as reference) and incident depression among euthyroid individuals; (8) TSH levels  $\geq 10$  mUI/L and incident depression, as a sensibility analysis. The analyses were stratified by sex when appropriate, and the multivariable model was adjusted for age, sex, race, education, body mass index (BMI), smoking, alcohol consumption, use of antidepressants/benzodiazepines and comorbidities. **Results:** This study showed an inverse association between overt hypothyroidism and incident depression (RR=0.54; 95% CI 0.35-0.84), but no association was found for subclinical hypothyroidism, overt and subclinical hyperthyroidism. Also, there was no association between presence of anti-TPO antibodies and incident depression (even when analyzing it together with overt and/or subclinical hypothyroidism only). Regarding TSH levels, among those with subclinical thyroid dysfunction and euthyroid individuals, low TSH levels were associated with an increased risk of depression, for all participants (RR=1.36; 95% CI 1.02-1.81) and for women (RR=1.64; 95% CI 1.15-2.33). Even within the normal range, for all (RR=1.46; 95% CI 1.08-1.99) and for women (RR=1.63; 95% CI 1.12-2.38). High TSH levels were associated with a lower risk of depression, also for all participants (RR=0.71; 95% CI 0.53-0.96) and for women (RR=0.67; 95% CI 0.47-0.95). The sensibility analysis with TSH levels  $\geq 10$  mUI/L showed no association. **Conclusion:** Overt hypothyroidism was associated with a lower risk of depression after 4 years of follow-up. The higher risk seems to be associated with low TSH levels among those with subclinical thyroid dysfunction and euthyroid individuals, even within the normal range. Specially among women. High TSH levels were associated with lower risk of depression, also for women. No association between TSH levels and incident depression was found among men.

Descriptors: Thyroid gland/physiopathology; Depression/etiology; Depression/epidemiology; Incidence; Hypothyroidism; Prospective studies

## 1. INTRODUÇÃO

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na população e, de acordo com o *Global Burden of Diseases (GBD)*, está entre as dez primeiras causas de comprometimento da qualidade de vida entre os brasileiros.<sup>(1)</sup> Entender as causas e fatores associados ao seu aparecimento é importante para prevenção, manejo dos sintomas e até sugestão de políticas públicas de redução de risco.

A função tireoidiana tem sido estudada há muitos anos, desde o *Framingham Heart Study* por volta de 1948 até os dados do estudo de *Wickham* em 1975, e outros estudos nos Estados Unidos e Europa, com um aumento recente na Ásia. Porém muito ainda pode ser elucidado acerca de sua possível influência nos diversos sistemas do organismo.

O cérebro é um grande órgão alvo dos hormônios tireoidianos, assim a depressão é bastante citada como possível resultado de um desequilíbrio nesses hormônios <sup>(2,3)</sup>, mas pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos nessa associação, ou, se os resultados de estudos conduzidos nos Estados Unidos, Europa e Ásia serão replicados em outras populações. Portanto, estudos prospectivos em populações diferentes são importantes para agregar às evidências atuais, principalmente quando as disfunções tireoidianas e a depressão aparecem em conjunto.

Assim, o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-brasil) abre a oportunidade para o estudo deste tema na população brasileira e de forma prospectiva. Este trabalho faz parte desse contexto, e tem como principal objetivo avaliar a associação entre as disfunções tireoidianas na linha de base e a presença de depressão após quatro anos de seguimento.



## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Disfunções tireoidianas

#### 2.1.1. Definição

Em linhas gerais e de maneira simplificada, a biossíntese dos hormônios da tireoide – *triiodotironina* (T3) e *tiroxina* (T4) – ocorre da seguinte forma: o hipotálamo secreta uma proteína chamada *hormônio liberador de tireotropina* (TRH), como resposta a baixos níveis de hormônios tireoidianos no sangue. O TRH então estimula a hipófise a secretar outra proteína chamada *hormônio tireoestimulante* (TSH). Assim, a tireoide inicia a produção de T3 e T4, que regulam a secreção de TSH por retroalimentação negativa<sup>(4)</sup> (Figura 1).

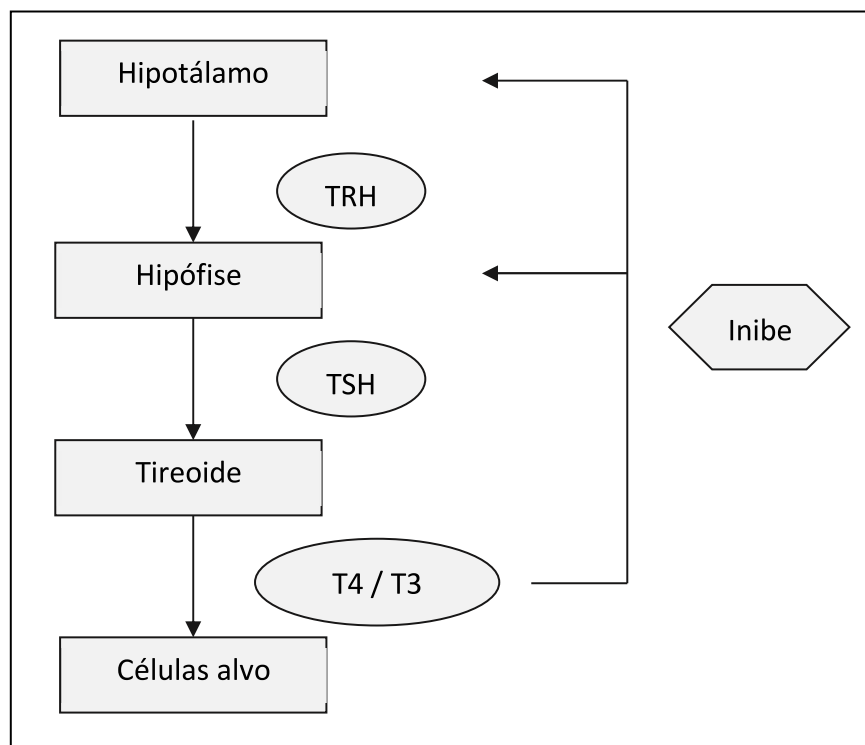


Figura 1. Sistema de regulação dos hormônios tireoidianos

Mudanças nos níveis de qualquer um desses hormônios levam a alterações complexas na homeostase do organismo.<sup>(4)</sup> As principais disfunções da tireoide são o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, que podem ser clínico ou subclínico.

O hipotireoidismo refere-se a uma glândula insuficientemente ativa, resultando em uma deficiência na quantidade de hormônios tireoidianos (T3-livre e T4-livre). Essa disfunção ocorre quando a glândula está inativa ou produz pouco hormônio, geralmente devido à malformação congênita, falta de iodo, remoção ou ablação da glândula tireoide, qualquer desordem no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, ou ainda a tireoidite autoimune, sendo a de Hashimoto a mais comum. Os principais sintomas dessa condição são aumento da tireoide, fadiga, alterações de humor, sonolência, alterações de memória, déficit intelectual, dificuldade de concentração, diminuição no interesse e prazer, diminuição da libido, relatos de baixa qualidade de vida, aumento de peso, alopecia, intolerância a temperatura (geralmente ao frio), letargia, fraqueza muscular e fala lenta.<sup>(4-6)</sup> O hipotireoidismo clínico é caracterizado por altos níveis de TSH e níveis baixos de T4-livre. E o hipotireoidismo subclínico é caracterizado por níveis de TSH acima do esperado aliado a níveis normais de T4-livre, geralmente sem a presença de sintomas.<sup>(4)</sup>

O hipertireoidismo, por sua vez, refere-se a uma hiperatividade da glândula tireoide que resulta em uma superprodução dos hormônios tireoidianos. A causa mais comum é a doença de Graves. Os sintomas são aumento da tireoide, tremores, olhos protuberantes, palpitações, suor excessivo, diarreia, perda de peso, respiração curta e sensibilidade ao calor.<sup>(7)</sup> O hipertireoidismo clínico se caracteriza por baixos níveis de TSH e altos níveis de T4-livre. E o hipertireoidismo subclínico é caracterizado por níveis de TSH abaixo do esperado juntamente com níveis normais de T4-livre, também geralmente ocorre sem a presença de sintomas.<sup>(4)</sup>

Um aspecto importante no estudo das doenças tireoidianas são os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO). Esses anticorpos atuam na enzima tireoperoxidase (TPO), que

é responsável pela oxidação do iodeto e sua incorporação na molécula de tiroglobulina, proteína que serve como um reservatório de hormônios T3 e T4. Quando a tireoide é estimulada, a tiroglobulina é decomposta e os hormônios tireoidianos são liberados na corrente sanguínea. Assim, esses anticorpos são um dos responsáveis pela manifestação da doença autoimune da tireoide, estando presentes em níveis elevados em praticamente todos os pacientes com tal doença.<sup>(8)</sup> Também foram relacionados com aumento do risco de desenvolvimento de hipotireoidismo e hipertireoidismo clínico.<sup>(9)</sup> A investigação desses anticorpos é um método sensível, prático e específico, fazendo dele um elemento importante na investigação das disfunções tireoidianas.<sup>(8)</sup>

### 2.1.2. Prevalência

Existem algumas divergências entre os estudos quanto à prevalência das disfunções tireoidianas e dos anticorpos anti-TPO na população, porém podem ser considerados relativamente comuns. O quadro a seguir mostra as prevalências de alguns estudos citados abaixo realizados na Inglaterra, Estados Unidos e Brasil, levando-se em consideração a diferença temporal entre eles.

Quadro 1. Resumo das prevalências (%) de disfunção tireoidiana e anti-TPO no mundo e no ELSA-Brasil

	Whickham*	NHANES III†	ELSA-Brasil§
Hipotireoidismo Subclínico	5,0	4,3	5,4
Hipotireoidismo Clínico	0,8	0,3	7,4
Hipertireoidismo Subclínico	1,0	0,7	1,3
Hipertireoidismo Clínico	1,1	0,5	0,7
Anticorpos anti-TPO	6,8	11,3	12

\*Tunbridge *et al.*, 1977; †Hollowell *et al.*, 2002; §Olmos *et al.*, 2015/Janovsky *et al.*, 2019

O estudo de *Wickham* realizado na Inglaterra em 1975, avaliou a prevalência de doenças da tireoide em 2.779 indivíduos vindos de amostra populacional. Encontrou uma prevalência de 1,0% para o hipertireoidismo subclínico; 1,1% para o hipertireoidismo clínico; 5,0% para o hipotireoidismo subclínico e 0,8% para o hipotireoidismo clínico. Esse estudo mostrou uma prevalência de hipotireoidismo subclínico 3 vezes maior em mulheres do que em homens (prevalência de 7,5% nas mulheres e 2,6% nos homens).<sup>(10)</sup> A mesma pesquisa foi repetida na comunidade 20 anos depois, com os 1.877 sobreviventes, onde houve nítida relação entre aumento da idade e incidência de hipotireoidismo. Um dos dados mais interessantes do estudo de *Wickham* foi que o risco relativo com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de desenvolver hipotireoidismo clínico em mulheres com TSH previamente elevado foi de 8 vezes (3 a 20) comparadas às mulheres com TSH normal; e nos homens foi de 44 vezes (19 a 104). Quando o TSH era normal, mas os anticorpos anti-TPO estavam elevados, o risco, em mulheres, de desenvolver hipotireoidismo era de 8 vezes (5 a 15) comparadas às mulheres sem anticorpos positivos; e nos homens era de 25 vezes (10 a 63). Nas mulheres com TSH elevado e anticorpos anti-TPO positivos, o risco era de 38 vezes (22 a 65) em relação às mulheres com TSH normal e sem anticorpos; nos homens com TSH elevados e anticorpos positivos, o risco era de 173 vezes (81 a 370).<sup>(9)</sup>

Outro estudo em 1991, no Reino Unido, avaliou a prevalência e seguiu pacientes idosos com alteração da função tireoidiana. Valores elevados de TSH foram mais comuns em mulheres (11,6%) do que em homens (2,9%). Valores de TSH abaixo do normal foram encontrados em 6,3% das mulheres e 5,5% dos homens sendo indetectável em 1,5% das mulheres e 1,4% dos homens. Anticorpos anti-TPO foram encontrados em 60% dos indivíduos com TSH elevado, mas somente em 5,6% dos indivíduos com TSH normal. Dos 73 pacientes com TSH elevado e T4-livre normal seguidos por 12 meses, 13 (17,8%) desenvolveram hipotireoidismo. Dos 50 indivíduos com níveis diminuídos, mas ainda detectáveis de TSH, em 38 (76%) os níveis de TSH retornaram ao normal após 12 meses;

dos 16 indivíduos com TSH indetectável (87,5%), 14 permaneceram baixos após 12 meses e somente um desenvolveu hipertireoidismo clínico.<sup>(11)</sup>

Nos Estados Unidos, dois estudos clássicos avaliaram a prevalência das disfunções tireoidianas. No *Framingham Heart Study*, em uma população de pacientes maiores de 60 anos, a presença de hipotireoidismo evidenciada pelo TSH elevado (>10uU/mL) foi mais frequente em mulheres (5,9%) do que homens (2,3%). Entre aqueles com TSH elevado, somente 39% apresentavam níveis reduzidos de T4-livre com o restante apresentando níveis de TSH na faixa do normal. Outros pacientes (5,9%) apresentavam TSH pouco aumentado (entre 5-10uU/mL).<sup>(12)</sup> O *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* mostrou prevalência de hipotireoidismo de 4,6% na população Americana (0,3% clínico e 4,3% subclínico) e de hipertireoidismo em 1,3% (0,5% clínico e 0,7% subclínico).<sup>(13)</sup>

No Brasil, poucos estudos avaliaram a prevalência de doenças tireoidianas em amostras de base populacional. Um estudo de base populacional com 1373 idosos maiores de 65 anos encontrou prevalências (IC95%) de 0,7% (0,2-1,1) no hipertireoidismo clínico [0,8% (0,2-1,5) em mulheres e 0,4% (0,01-0,9) em homens]; 5,7% (4,5-6,9) no hipotireoidismo clínico [5,9% (4,3-7,5) em mulheres e 5,4% (3,5-7,3) em homens]; 2,4% (1,6-3,2) no hipertireoidismo subclínico [2,8% (1,6-3,9) em mulheres e 1,9% (0,7-3,0) em homens]; e 6,5% (5,2-7,8) no hipotireoidismo subclínico [6,7% (5,0-8,4) em mulheres e 6,1% (4,1-8,2) em homens]. Quase 40% das mulheres foram diagnosticadas e estavam sob tratamento comparado a 9% dos homens. Os dados mostram uma frequência alta de doença tireoidiana, mas grande parte dos participantes não tinha o diagnóstico prévio.<sup>(14)</sup> Sichieri et al.<sup>(15)</sup> avaliaram a prevalência de hipotireoidismo em amostra de mulheres com mais de 35 anos relatando valores de 12,3% incluindo hipotireoidismo clínico e subclínico. A prevalência aumentou com a idade e foi mais elevada em brancos e pardos comparados a mulheres da raça negra.

As prevalências (IC95%) de doença tireoidiana no ELSA-Brasil foram de 1,3% (0-2,9) no hipertireoidismo subclínico (0,5% (0-2,2) em homens e 0,8% (0-2,1) em mulheres); 0,7% (0-2,4) no hipertireoidismo clínico (0,3% (0-2,0) em homens e 0,4% (0-2,1) em mulheres); 5,4% (3,8-7,0) no hipotireoidismo subclínico (2,5% (0,9-4,1) em homens e 2,9% (1,3-4,5) em mulheres); e 7,4% (5,8-9,0) no hipotireoidismo clínico (1,2% (0-2,8) em homens e 6,2% (4,6-7,8) em mulheres).<sup>(16)</sup>

Poucos estudos avaliaram a prevalência de anticorpos anti-TPO em amostra de base populacional. Na amostra de *Wickham*, a prevalência foi de 6,8% da amostra com prevalência de 10,3% nas mulheres e de 2,7% nos homens.<sup>(10)</sup> Hollowell et al.<sup>(13)</sup> usando dados do *NHANES III* encontraram uma prevalência de anticorpos anti-TPO de 11,3% e mostraram que esses anticorpos foram mais prevalentes nas mulheres que nos homens, e a prevalência aumentou com a idade. A prevalência também foi mais elevada em brancos comparados a indivíduos de origem africana ou hispânica. A presença de anticorpos se associou aos diagnósticos de hipo e hipertireoidismo.

No ELSA-Brasil a prevalência de anticorpos anti-TPO foi de 12%, dentre eles 69% eram mulheres e quase 60% eram brancos. Em mulheres a presença desses anticorpos estava associada com todo o espectro de doenças tireoidianas, enquanto que nos homens se associou apenas com as disfunções clínicas.<sup>(17)</sup>

## **2.2. Depressão**

### **2.2.1. Definição**

A depressão é um transtorno psiquiátrico caracterizado por tristeza, distúrbios de apetite e sono, perda de interesse e prazer, sentimento de culpa, baixa autoestima, alterações de peso, cansaço e comprometimento da concentração.<sup>(18)</sup> Tais sintomas podem

aparecer de forma recorrente ou permanecer por um longo período, afetando a capacidade funcional do indivíduo tanto no ambiente de trabalho quanto familiar. E casos severos de depressão podem culminar em suicídio.<sup>(18)</sup>

### 2.2.2. Prevalência

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na população mundial.<sup>(1)</sup> O quadro a seguir mostra um resumo das prevalências de depressão no mundo e no Brasil.

Quadro 2. Resumo das prevalências (%) de depressão no mundo e no Brasil

	<b>GBD Mundo*</b>	<b>GBD Brasil*</b>	<b>ELSA-Brasil†</b>
Depressão	4,4	5,8	4,2

\*GBD, 2015; †Nunes *et al.*, 2016.

Em 2015, estimou-se mundialmente que mais de 300 milhões de pessoas apresentavam depressão, o que equivale a 4,4% da população mundial. Quase metade desses indivíduos vivia no sudoeste da Ásia (inclui China e Índia), reflexo do grande acúmulo populacional nessa região. A depressão acomete mais mulheres (5,1%) do que homens (3,6%), sendo mais frequente em pessoas com idade entre 55 a 74 anos.<sup>(1)</sup> Entre 2005 e 2015 houve um aumento de 18,4% no número estimado de pessoas com depressão, o que pode ser explicado pelo aumento da população mundial e da expectativa de vida, que provocou um acréscimo proporcional nos estratos de idade nos quais a depressão é mais prevalente.<sup>(1)</sup> Esse mesmo estudo aponta a depressão como importante causa de anos vividos com qualidade de vida comprometida, sendo a causa que mais contribui para o

aumento de anos vividos com incapacidade no mundo, 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade em 2015.<sup>(1)</sup>

No Brasil, a depressão possui prevalência de 5,8% e aparece entre as dez primeiras causas de comprometimento da qualidade de vida.<sup>(1)</sup> Corresponde também a 10,3% do total de anos vividos com incapacidade por todas as causas.<sup>(1)</sup> No ELSA-Brasil foi encontrada prevalência de 4,2% para depressão na linha de base.<sup>(19)</sup>

## **2.3. Evidências da associação entre as disfunções tireoidianas e a depressão**

### **2.3.1. Plausibilidade biológica**

Alguns fatores são apontados como possíveis explicações para a presença de sintomas depressivos e alterações de humor em indivíduos com alguma disfunção tireoidiana. Os hormônios tireoidianos são essenciais para o funcionamento e desenvolvimento adequado do cérebro, principalmente o T4-livre, que é fundamental para a maturação do feto.<sup>(20)</sup> A deficiência de tais hormônios durante a gestação ocasiona um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Os hormônios da tireoide regulam o crescimento neuronal normal e seus receptores estão presentes em todo sistema nervoso central.<sup>(2)</sup> O cérebro é um grande órgão alvo dos hormônios da tireoide, e o hipotireoidismo em adultos pode acarretar em efeitos significativos nas funções neuropsiquiátricas.<sup>(6)</sup>

Alguns estudos relatam níveis de TSH reduzidos em pessoas deprimidas, mas ainda dentro da faixa da normalidade, enquanto outros descrevem níveis mais elevados.<sup>(2)</sup> Há evidências de que os níveis de TSH geralmente começam a aumentar durante a tarde, alcançando seu pico entre 23h e 4h. Já indivíduos depressivos apresentam esse pico de TSH frequentemente atenuado ou ausente nesse horário, resultando em uma redução nos níveis dos hormônios tireoidianos.<sup>(21-23)</sup> Assim concluiu-se que a depressão pode estar



relacionada com uma diminuição significativa na secreção noturna de TSH. Esta variação noturna geralmente se restabelece com a recuperação completa dos sintomas depressivos.<sup>(2)</sup>

Por outro lado, o nível de T4-livre em pacientes deprimidos tem se mostrado normal ou aumentado. Esses níveis tendem a diminuir com a terapia antidepressiva e ocorre uma atenuação dos sintomas, assim alguns estudos concluem que os níveis de T4-livre aumentados podem ser indicadores da resposta antidepressiva.<sup>(24)</sup> Isso sugere estimulação aumentada da tireoide em casos de depressão. Um estudo encontrou uma concentração de T4-livre aumentada no líquido céfalo-raquidiano assim como no nível sérico, sugerindo que a depressão estaria associada ao hipertireoidismo.<sup>(25)</sup> Confirmando essa hipótese de que o cérebro estaria na verdade com deficiência de hormônios tireoidianos, e esse aumento no T4-livre seria um método compensatório, tentando oferecer ao cérebro mais desse hormônio para que funcionasse próximo à normalidade.<sup>(2)</sup>

Autores também sugerem que durante a depressão, a conversão de T4 em T3 estaria reduzida. Essa redução seria ocasionada por uma diminuição na atividade enzimática de deiodinação, outra possível explicação para o aumento no T4-livre.<sup>(26)</sup> Estudos também encontraram níveis de T3-livre reduzidos em casos depressivos mais graves.<sup>(27,28)</sup> Porém, como o cérebro autorregula a transformação de T4 em T3, os níveis plasmáticos não tendem a representar a atividade tireoidiana cerebral.<sup>(29)</sup> Existe a proposta do uso de T3 como coadjuvante no tratamento da depressão, principalmente em casos mais graves, pois corrige essa anormalidade cerebral dos hormônios tireoidianos, considerada um componente fisiopatológico da depressão.<sup>(2)</sup> Um estudo, apesar do pequeno número de participantes, defende a utilização de T3 em casos depressivos graves devido à expressiva melhora nos sintomas.<sup>(30)</sup>

Algumas evidências também sugerem a relação de neurotransmissores e hormônios – como a serotonina, as catecolaminas e o cortisol – com a função tireoidiana e a depressão.

A serotonina é um neurotransmissor bastante envolvido em casos depressivos, e o seu nível plasmático parece se relacionar positivamente com os níveis de T3-livre. No hipertireoidismo, a redução dos hormônios tireoidianos a normalidade costuma estar ligada a redução dos níveis de serotonina. Por outro lado, em casos de hipotireoidismo, a neurotransmissão serotoninérgica central parece estar diminuída, normalizando com a terapia de reposição hormonal. Parece que o T3-livre tem um papel regulatório dos níveis de serotonina por ter certa afinidade por seus receptores.<sup>(31)</sup> Outra hipótese é o fato de que o TRH parece ser constantemente inibido pela serotonina. Na depressão onde os níveis de serotonina estão mais baixos, ocorre aumento nas concentrações de TRH cerebral e consequente aumento dos hormônios tireoidianos, resultando em um desequilíbrio entre os hormônios ainda dentro da normalidade, onde o TSH estaria inapropriadamente aumentando em relação ao aumento de T4-livre.<sup>(26)</sup>

A noradrenalina, uma catecolamina associada à depressão<sup>(2)</sup> parece estar associada com um desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Essa catecolamina parece desempenhar um papel importante na conversão de T4 em T3 no cérebro<sup>(32)</sup> e auxiliar na estimulação de TRH e TSH.<sup>(33)</sup> E a redução no funcionamento da tireóide pode causar diminuição da neurotransmissão de noradrenalina.<sup>(34)</sup> Assim o hipotireoidismo parece alterar receptores beta-adrenérgicos, o que pode justificar o fato de o T3 ser benéfico no tratamento de alguns casos depressivos, principalmente aqueles mais graves.<sup>(2)</sup> Altas concentrações de T3 foram encontradas nos núcleos de neurotransmissão noradrenérgica em estudos experimentais com animais, sugerindo que esse hormônio apresenta alguma função nesses núcleos.<sup>(35,36)</sup> Além disso, o T3-livre parece causar

aumento da sensibilidade dos receptores de noradrenalina, portanto potencializando seus efeitos, acelerando a recuperação da depressão.<sup>(37)</sup>

Por fim, o cortisol, um glicocorticoide importante em funções cardiovasculares, metabólicas e de homeostase, pode ajudar a explicar a associação das disfunções tireoidianas com a depressão. Em sujeitos com depressão, os ritmos diurnos deste glicocorticoide estão prejudicados e há uma crescente resistência em sua retroalimentação negativa no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que pode explicar os níveis elevados de cortisol normalmente encontrados nesses indivíduos.<sup>(38)</sup> Com relação ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, o cortisol parece ativar os neurônios hipotalâmicos produtores de TRH, consequentemente ocasionando um desequilíbrio nos hormônios tireoidianos.<sup>(2)</sup>

### **2.3.2. Associação das disfunções clínicas, subclínicas e anticorpos anti-TPO com a depressão**

Alguns estudos analisaram a associação entre as disfunções tireoidianas e depressão quanto as disfunções clínicas, subclínicas e a presença de anticorpos anti-TPO com resultados conflitantes. Um estudo encontrou associação entre o hipertireoidismo clínico e menor prevalência de depressão.<sup>(39)</sup> Enquanto outro estudo encontrou associação entre o hipotireoidismo clínico e menor prevalência de depressão.<sup>(40)</sup>

Alguns estudos encontraram associação entre hipertireoidismo subclínico e maior prevalência de depressão.<sup>(41-43)</sup> Enquanto outros não encontraram associação.<sup>(39,40,44,45)</sup> A maioria dos estudos não encontrou associação entre o hipotireoidismo subclínico e depressão.<sup>(39,40,44-46)</sup> Porém um estudo brasileiro transversal encontrou associação entre o hipotireoidismo subclínico e maior prevalência de depressão.<sup>(47)</sup> Com dados da linha de base do ELSA-Brasil, Benseñor et al.<sup>(48)</sup> também não encontraram associação entre as disfunções subclínicas e a depressão.

Poucos estudos longitudinais avaliaram tal associação. Para o hipertireoidismo subclínico, dois estudos encontraram associação: um mostrou maior risco de depressão após três anos de seguimento em indivíduos com hipertireoidismo subclínico<sup>(49)</sup>; e o outro estudo mostrou que o retorno dos hormônios tireoidianos à normalidade estava acompanhado de uma melhora nos sintomas de depressão, exceto no caso do hipertireoidismo subclínico.<sup>(41)</sup> No hipotireoidismo subclínico, um estudo de coorte retrospectiva encontrou associação positiva com a incidência de depressão em mulheres.<sup>(50)</sup> Porém um grande estudo prospectivo não encontrou associação significativa entre o hipotireoidismo subclínico e a depressão.<sup>(51)</sup>

A presença de anticorpos anti-TPO é comum em pacientes com doença autoimune da tireoide, e alguns estudos reportaram maior prevalência de depressão dentre aqueles que apresentavam níveis séricos elevados desses anticorpos.<sup>(39,52,53)</sup> Geralmente os níveis dos hormônios tireoidianos estão normais mesmo quando os anticorpos são positivos, caracterizando a doença autoimune assintomática. Assim, alguns autores sugerem que sejam sempre avaliados os níveis séricos de anticorpos em pacientes que apresentem sintomas de depressão e apatia.<sup>(2)</sup>

### **2.3.3. Associação entre níveis de TSH e depressão**

Alguns estudos avaliaram indivíduos com disfunção subclínica, quanto a associação entre os níveis de TSH e depressão e apresentaram resultados divergentes. Dois estudos encontraram associação entre baixos níveis de TSH e maior prevalência de depressão em homens<sup>(54,55)</sup> e mulheres.<sup>(55)</sup> Enquanto outros reportaram associação de altos níveis de TSH com menor risco de depressão em homens<sup>(40,56)</sup> e mulheres.<sup>(40,56,57)</sup> Em contraste, um estudo encontrou associação entre altos níveis de TSH e maior prevalência de depressão

em homens.<sup>(57)</sup> Um estudo não encontrou associação entre níveis de TSH e depressão em ambos os sexos.<sup>(53)</sup> E ainda, um estudo restringindo as análises aos eutireoideos, mostrou que níveis próximos do limite superior foram associados a uma menor prevalência de depressão.<sup>(56)</sup>

No Brasil, um estudo avaliou níveis de TSH em mulheres e encontrou uma associação com depressão, porém apenas para níveis de TSH > 10 IU/ml.<sup>(58)</sup> Outro estudo reportou associação entre níveis elevados de TSH e maior prevalência de depressão em idosos.<sup>(59)</sup>

Alguns estudos prospectivos avaliaram tal associação. Um estudo de coorte retrospectiva encontrou associação entre altos níveis de TSH e risco aumentado de depressão em mulheres após uma média de 3,2 anos de seguimento, mesmo dentre eutireoideos.<sup>(50)</sup> Um estudo com amostra de homens não encontrou associação entre níveis de TSH e depressão.<sup>(60)</sup> E ainda, outro estudo analisando níveis de TSH dentro na normalidade não encontrou associação com incidência de depressão após um seguimento médio de dois anos.<sup>(51)</sup>

### **3. HIPÓTESE**

Este estudo teve como hipótese principal que as disfunções tireoidianas na linha de base estariam associadas positivamente com a incidência de depressão, em todas as formas analisadas:

1. Disfunções clínicas e subclínicas como categorias;
2. Presença de anticorpos anti-TPO (no geral e em conjunto com as disfunções tireoidianas individualmente);
3. E, dentre aqueles com disfunções subclínicas e eutireoideos, tanto altos quanto baixos níveis de TSH estariam associados a depressão incidente formando uma curva em U.

## **4. OBJETIVO**

### **4.1. Objetivo principal**

Analisar a associação entre as disfunções tireoidianas na linha de base e a incidência de depressão após o seguimento de quatro anos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

### **4.2. Objetivos específicos**

Analisar a associação entre as disfunções tireoidianas clínicas e subclínicas na linha de base e depressão incidente.

Analisar a associação entre a presença de anticorpos anti-TPO (no geral e em conjunto com as disfunções tireoidianas individualmente) na linha de base e depressão incidente.

Analisar a associação entre os níveis de TSH na linha de base e depressão incidente, dentre aqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos.

## 5. MÉTODOS

### 5.1. Desenho do estudo

Os dados aqui analisados são provenientes do ELSA-Brasil, um estudo de coorte multicêntrico longitudinal que tem como objetivo principal estudar a incidência e progressão de doenças cardiovasculares e diabetes, bem como seus fatores associados clássicos e não clássicos. Possui seis centros de pesquisa localizados em São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Vitória, Salvador e Porto Alegre. A linha de base (primeira visita) aconteceu entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, ocasião na qual foram examinados 15.105 servidores públicos de 35 a 74 anos de idade. Todos eram elegíveis para participar no estudo, exceto aqueles que apresentassem intenção de deixar o trabalho na instituição em um futuro próximo, dificuldade de comunicação ou função cognitiva comprometida, gravidez atual ou recente (<4 meses antes da entrevista), e, se fosse aposentado, residir fora da área de um dos centros. O recrutamento foi realizado de acordo com idade, sexo e características sociodemográficas conferindo uma heterogeneidade para a amostra.<sup>(61)</sup> O seguimento (segunda visita) ocorreu após quatro anos, entre agosto de 2012 e dezembro de 2014, onde os participantes foram convidados para retornarem ao centro de pesquisa para novas entrevistas e exames. Os participantes são também contatados por telefone uma vez ao ano para as chamadas entrevistas anuais de seguimento, onde são feitas perguntas sobre o estado de saúde e internações no último ano.<sup>(61)</sup>

A coleta de dados aconteceu tanto por entrevistas (questionários) quanto por exames clínicos, realizados por equipe treinada seguindo protocolos padronizados e rígido controle de qualidade.<sup>(62-65)</sup> As questões abrangeram características sociodemográficas, história médica, hábitos alimentares, uso de medicamentos, função cognitiva, fatores de risco para doenças cardiovasculares entre outros.<sup>(61,66)</sup> Os participantes foram também



encorajados a levarem ao centro de pesquisa todos os medicamentos (embalagens) e prescrições usados nas últimas duas semanas.<sup>(66)</sup> Foram ainda coletadas 42 amostras de material biológico de cada participante, incluindo soro em jejum e guardadas para uso futuro. Essas amostras provenientes de cada centro foram mantidas em freezers a -80° C, com controle rígido de temperatura.

O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de cada instituição participante. Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para ambas as visitas ao centro.<sup>(67)</sup> E o presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (Anexo).

## **5.2. Avaliação da função tireoidiana**

Para avaliação da função tireoidiana, foi utilizado soro obtido após centrifugação da amostra de sangue venoso de cada participante após jejum de 12 horas. Na primeira visita ao centro de pesquisa foram feitas dosagens de TSH em todos os participantes e de T4-livre somente naqueles que apresentaram TSH alterado. Foi utilizado método imunoenzimático de terceira geração (Siemens) para ambas dosagens. Os valores de referência para definição dos níveis normais de TSH foram 0,4 - 4,0 mUI/L, e de T4-livre foram 0,8 - 1,9 ng/dL, parecidos com os utilizados do *NHANES III* e recomendados por Surks et al.<sup>(13,68)</sup> Os anticorpos anti-TPO foram avaliados por eletroquimioluminescência (Roche) e foram considerados positivos quando  $\geq 34$  UI/mL. Também foram usadas as informações sobre o uso de medicamentos para tratamento de doença tireoidiana (levotiroxina sódica, propiltiouracil ou metimazol), referidas durante as entrevistas. Os critérios para classificação da disfunção tireoidiana estão descritos no quadro a seguir.

Quadro 3. Critérios para classificação da disfunção tireoidiana

	TSH (mUI/L)	T4-livre (ng/dL)	Uso de medicamentos
Hipertireoidismo Clínico	<0,4	>1,9	Propiltiouracil ou metimazol
Hipertireoidismo subclínico	<0,4	0,8-1,9	-
Hipotireoidismo Clínico	>4,0	<0,8	Levotiroxina sódica
Hipotireoidismo Subclínico	>4,0	0,8-1,9	-

Alguns medicamentos como, amiodarona, carbamazepina, carbidopa, fenitoína, furosemida, haloperidol, heparina, levodopa, lítio, propranolol, primidona, rifampicina e ácido valpróico são conhecidos por alterarem a função tireoidiana, assim os participantes que relataram uso de tais medicações nas duas últimas semanas foram excluídos das análises.

### 5.3. Avaliação da depressão

A depressão foi avaliada pela versão validada e traduzida para o português brasileiro do *Clinical Interview Schedule – Revised (CIS-R)*.<sup>(69)</sup> O CIS-R é um instrumento estruturado em forma de entrevista usado para avaliação de transtornos psiquiátricos não psicóticos, em atenção primária. Foi desenvolvido por Lewis et al. em 1992 e é usado, para o diagnóstico de depressão (F32.xx), dentre outros transtornos psiquiátricos de acordo com a Classificação Internacional das Doenças - décima edição (CID-10).<sup>(70)</sup> Este instrumento é especialmente apropriado para estudos epidemiológicos pois pode ser aplicado por entrevistadores leigos devidamente treinados, sem a necessidade da presença de psiquiatras. A sessão usada para o diagnóstico de depressão contém questões que abordam depressão, ideias depressivas, fadiga, concentração/memória e sono.

Neste estudo foi utilizado dados do CIS-R realizado na linha de base e no seguimento para construção da variável de desfecho “depressão incidente”, ou seja, aqueles que não apresentavam depressão na linha de base e passaram a ter no seguimento de quatro anos.

#### **5.4. Outras variáveis**

As demais variáveis utilizadas neste estudo foram, sexo, idade (anos), raça (brancos, pardos, negros, asiáticos e indígenas), educação (ensino fundamental, ensino médio, ensino superior) e renda (< 40.000 ou ≥ 40.000 reais anuais), fumo e consumo de álcool (nunca, prévio, atual). Índice de massa corpórea (IMC), calculado dividindo-se o peso em (kg) pela altura ao quadrado, medidos seguindo protocolos padronizados.<sup>(64)</sup> Uso autorreferido de antidepressivos (sertralina, paroxetina, citalopram, amitriptilina, fluoxetina, venlafaxina, bupropiona, escitalopram, nortriptilina, trazodona, clomipramina, fluvoxamina, imipramina, desvenlafaxina, agomelatina, duloxetina, maprotilina e mirtazapina) e benzodiazepínicos (alprazolam, bromazepam, clonazepam, clobazam, cloxazolam, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam).

Além disso, mais quatro comorbidades e função renal. Diabetes foi avaliada como autorrelato de diagnóstico prévio, uso de medicação, glicemia em jejum ≥7,0 mmol/L, glicemia após 2h da sobrecarga de glicose ≥11,1 mmol/L ou hemoglobina glicada ≥6,5% (≥47,5 mmol/mol).<sup>(71)</sup> Doença cardiovascular (DCV) refere-se ao autorrelato de infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca prévia. Acidente vascular cerebral (AVC) e câncer, também autorreferidos. A taxa de filtração glomerular (TFG, mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) foi utilizada como indicador de função renal, estimada pela fórmula da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).<sup>(72)</sup>

## 5.5. Análises estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) versão 22, com nível de significância de 0,05.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Qui-quadrado e apresentadas como número absoluto e proporção. As variáveis contínuas foram comparadas por análise de variância (ANOVA), pois todas apresentavam distribuição normal. Foram reportadas como média e desvio padrão.

Foram construídos modelos de regressão de Poisson com variância robusta para todas as análises: (1) associação entre disfunções tireoidianas clínicas e subclínicas e depressão incidente; (2) associação entre anticorpos anti-TPO e depressão incidente; (3) associação entre anticorpos anti-TPO juntamente com hipotireoidismo clínico/ subclínico e depressão incidente; (4) níveis de TSH (referência 3º quintil) e depressão incidente dentre aqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos; (5) níveis de TSH (referência 3º quintil) e depressão incidente dentre eutireoideos; (6) níveis de TSH (referência 1º quintil) e depressão incidente dentre aqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos; (7) níveis de TSH (referência 1º quintil) e depressão incidente dentre eutireoideos; e (8) níveis de TSH  $\geq 10$  mUI/L e depressão incidente, como análise de sensibilidade.

Os quintis de TSH foram analisados primeiramente com a referência no 3º quintil para análise da hipótese inicial de uma associação em curva U. E com a referência no 1º quintil para avaliação dos níveis mais altos de TSH. Neste estudo optou-se pelo aprofundamento das análises em participantes com disfunção subclínica, pois esta condição geralmente antecede a disfunção clínica. E também por esses participantes não estarem em uso de medicamentos para o tratamento das disfunções tireoidianas, que podem mascarar os resultados.

Foram construídos modelos sem ajuste, com ajuste para idade e sexo; e acrescentando-se raça, educação, IMC, fumo, uso de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos e comorbidades. As análises foram estratificadas por sexo quando apropriado, e os resultados foram apresentados como risco relativo e seu respectivo IC95%.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Associação entre disfunção tireoidiana e depressão incidente

Dos 15.105 participantes da amostra original, foram excluídos aqueles que por algum motivo não compareceram a segunda visita (n=1.091), aqueles sem informação sobre diagnóstico da função tireoidiana (n=41), os que usavam medicamentos conhecidos por alterarem a função tireoidiana (n=404), aqueles com diagnóstico de depressão na linha de base (n=559) ou sem informação sobre o diagnóstico de depressão nas duas visitas (n=75), e indivíduos com TSH acima de 36 mUI/L (n=23). Resultando em uma amostra de 12.912 participantes (Figura 2).

Nessa amostra a prevalências da disfunção tireoidiana foram: 0,6% para o hipertireoidismo clínico; 1,4% para o hipertireoidismo subclínico; 7,2% para o hipotireoidismo clínico, e 5,7% para o hipotireoidismo subclínico.

A Tabela 1 mostra as características da população de acordo com as categorias da disfunção tireoidiana. A média de idade dos indivíduos com alguma disfunção tireoidiana, principalmente as clínicas, foi maior que os eutireoideos. Aqueles com hipertireoidismo clínico apresentaram maior frequência de negros, e maior frequência de sobrepeso, comparados aos eutireoideos. Aqueles com hipertireoidismo subclínico apresentaram maior frequência de mulheres, negros e eram fumantes comparados aos eutireoideos. Aqueles com hipotireoidismo clínico apresentaram maior frequência de mulheres, brancos, atuais consumidores de álcool, antidepressivos e benzodiazepínicos, quando comparados aos eutireoideos. E por fim aqueles com hipotireoidismo subclínico apresentaram maior frequência de brancos e menos fumantes comparados aos eutireoideos.

Comparados aos eutireoideos, os modelos de regressão de Poisson, mesmo após ajuste multivariado (Tabela 2), não mostraram associação significativa entre o

hipertireoidismo clínico (RR=1,05; IC95% 0,34-2,26) e subclínico (RR=1,02; IC95% 0,47-2,21) e a incidência de depressão após quatro anos. Com relação ao hipotireoidismo clínico, houve uma significativa associação inversa com depressão incidente (RR=0,54; IC95% 0,35-0,84), mesmo após ajuste multivariado; porém para o hipotireoidismo subclínico não houve associação (RR=0,86; IC95% 0,56-1,34).

## **6.2. Associação entre anticorpos anti-TPO e depressão incidente**

Dos 15.105 participantes da amostra original, foram excluídos aqueles que por algum motivo não compareceram a segunda visita (n=1.091), aqueles sem informação sobre diagnóstico da função tireoidiana (n=41), os que usavam medicamentos conhecidos por alterarem a função tireoidiana (n=404), aqueles com diagnóstico de depressão na linha de base (n=559) ou sem informação sobre o diagnóstico de depressão nas duas visitas (n=75), indivíduos com TSH acima de 36 mUI/L (n=23) e aqueles sem informação sobre os anticorpos anti-TPO (n=963). Resultando em uma amostra de 11.949 participantes (Figura 2).

Nesta amostra, a prevalência de anticorpos anti-TPO foi de 11,8%. A prevalência de anticorpos anti-TPO dentre eutireoideos foi de 8,1%, dentre aqueles com hipotireoidismo clínico foi de 44,1% e dentre aqueles com hipotireoidismo subclínico foi de 27,4%. Dentre aqueles com hipertireoidismo clínico foi de 18,2% e dentre aqueles com hipertireoidismo subclínico foi de 11,3%.

Aqueles com anticorpos anti-TPO positivos (Tabela 3) eram em sua maioria mulheres, brancos, mais velhos, possuíam níveis mais elevados de TSH e maior uso de levotiroxina sódica, como esperado.

A Tabela 4 mostra os resultados da regressão de Poisson para a associação entre a presença de anticorpos anti-TPO e depressão incidente, tanto isoladamente como em

conjunto com o hipotireoidismo clínico e subclínico. Não foi encontrada associação com a presença de anticorpos anti-TPO em nenhuma forma analisada, mesmo após ajuste multivariado: Anticorpos anti-TPO positivos (RR=0,89; IC95% 0,66-1,18) comparando-se aqueles sem presença de anticorpos. E comparando-se aos eutireoideos sem anticorpos anti-TPO positivos também não foi encontrada associação com a depressão entre todas as formas analisadas: (1) Eutireoideos com anticorpos positivos (RR=0,95; IC95% 0,66-1,36); (2) Hipotireoidismo subclínico e anticorpos anti-TPO positivos (RR=0,95; IC95% 0,47-1,94); (3) Hipotireoidismo clínico e anticorpos anti-TPO positivos (RR=0,66; IC95% 0,37-1,17) e (4) Hipotireoidismo clínico e subclínico e anticorpos anti-TPO positivos (RR=0,79; IC95% 0,50-1,24).

Neste caso foram apenas analisados anticorpos anti-TPO junto com o hipotireoidismo clínico e/ou subclínico, pois não houve casos de depressão incidente naqueles que apresentavam hipertireoidismo clínico ou subclínico juntamente com anticorpos anti-TPO positivos, apesar de a prevalência de anticorpos anti-TPO ser relativamente alta nesses dois últimos grupos.

### **6.3. Associação entre níveis de TSH e depressão incidente dentre aqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos**

Dos 15.105 participantes da amostra original, foram excluídos aqueles que por algum motivo não compareceram a segunda visita (n=1.091), aqueles sem informação sobre diagnóstico da função tireoidiana (n=41), os que usavam medicamentos conhecidos por alterarem a função tireoidiana (n=404), aqueles com diagnóstico de depressão na linha de base (n=559) ou sem informação sobre o diagnóstico de depressão nas duas visitas (n=75), indivíduos com TSH acima de 36 mUI/L (n=23) e aqueles com disfunção tireoidiana clínica (n=1016). Resultando em uma amostra de 11.896 participantes (Figura 2).

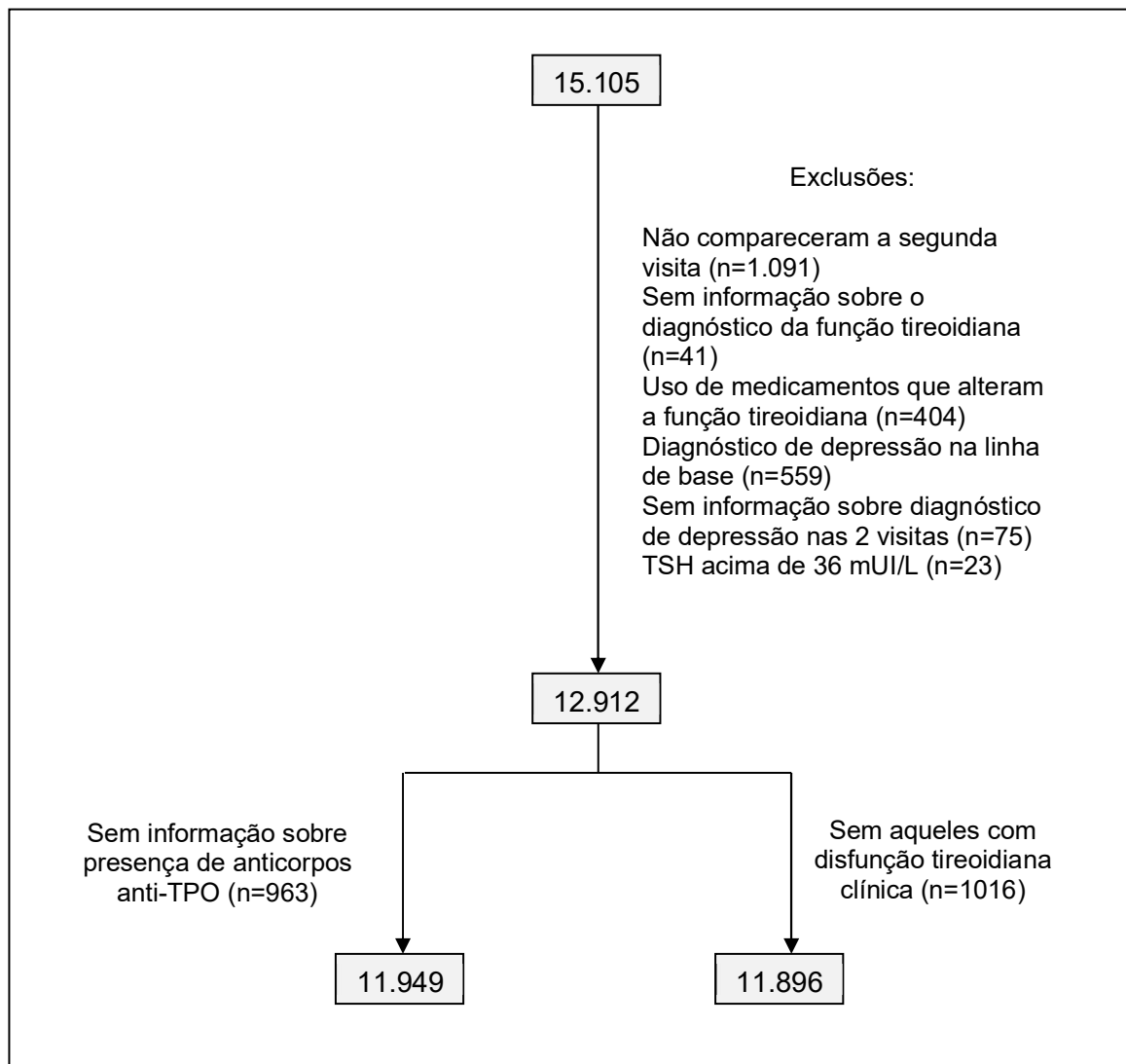


Nessa amostra a prevalências da disfunção tireoidiana foram: 1,4% para o hipertireoidismo subclínico e 5,7% para o hipotireoidismo subclínico.

A Tabela 5 mostra as características da população de acordo com os quintis de TSH. Aqueles com altos níveis de TSH (5º quintil) apresentaram maior média de idade, maior frequência de brancos, menor frequência de fumantes e IMC um pouco maior, comparados aqueles do 1º quintil.

Os modelos de regressão de Poisson (Tabela 6) mostraram uma associação significativa entre baixos níveis de TSH (Q1) e maior incidência de depressão (RR=1,36; IC95% 1,02-1,81) após quatro anos de seguimento, comparados ao 3º quintil, mesmo após o ajuste multivariado. Na análise estratificada por sexo, a associação manteve-se para as mulheres (RR=1,64; IC95% 1,15-2,33), mas não para os homens (RR=0,94; IC95% 0,57-1,56). Resultados parecidos foram encontrados dentre os eutireoideos (Tabela 7): associação significativa entre baixo-normal TSH (Q1) e depressão incidente (RR=1,46; IC95% 1,08-1,99) comparado ao 3º quintil (Q3), que também permaneceu significativo apenas para mulheres (RR=1,63; IC95% 1,12-2,38).

Quando comparado ao 1º quintil (Q1) (Tabela 8), os resultados mostraram uma associação entre altos níveis de TSH (Q5) e uma diminuição no risco de depressão no seguimento (RR=0,71; IC95% 0,53-0,96), mesmo após o ajuste multivariado, também significativo somente dentre as mulheres (RR=0,67; IC95% 0,47-0,95). Restringindo as análises aos eutireoideos (Tabela 9) não foram encontradas associações entre níveis normais de TSH e depressão incidente, dentre todos os participantes e dentre ambos os sexos. A análise de sensibilidade com níveis de TSH  $\geq$  10 mUI/L (Tabela 10), não mostrou nenhuma associação. Porém apenas 36 participantes apresentaram TSH  $\geq$  10 mUI/L, e nenhum homem com esses níveis de TSH apresentou depressão no seguimento.



**Figura 2. Fluxograma da amostra utilizada em cada uma das três análises principais: (1) Disfunções tireoidianas e depressão incidente (n=12.912); (2) Anticorpos anti-TPO e depressão incidente (n=11.949); e (3) Níveis de TSH e depressão incidente dentre aqueles com disfunção subclínica e eutireoideos (n=11.896).**

Tabela 1. Características da população na linha de base de acordo com as disfunções tireoidianas

	Hipotireoidismo Clínico	Hipotireoidismo Subclínico	Eutireoideos	Hipertireoidismo Subclínico	Hipertireoidismo Clínico
	933 (7,2)	677 (5,7)	11050 (85,6)	169 (1,4)	83 (0,6)
<b>Idade (anos)*</b>	55,0 (8,7)†	53,9 (9,1)†	51,3 (8,9)	53,3 (9,2)†	56,1 (9,4)†
<b>Sexo</b>					
Mulheres	778 (83,4)†	353 (52,1)	5638 (51,0)	105 (62,1)†	49 (59,0)
<b>Raça</b>					
Branços	586 (63,6)†	412 (61,3)	5637 (51,6)	62 (37,6)†	41 (50,6)
Pardos	220 (23,9)	178 (26,5)	3093 (28,3)	49 (29,7)	15 (18,5)
Negros	85 (9,2)	61 (9,1)	1795 (16,4)	48 (29,1)	21 (25,9)
Asiáticos	23 (2,5)	14 (2,1)	287 (2,6)	5 (3,0)	4 (4,9)
Indígenas	8 (0,9)	7 (1,0)	108 (1,0)	1 (0,6)	-
<b>Educação</b>					
Fundamental	74 (7,9)†	98 (14,5)	1282 (11,6)	25 (14,8)	13 (15,7)
Ensino médio	255 (27,3)	228 (33,7)	3830 (34,7)	60 (35,5)	27 (32,5)
Ensino superior	604 (64,7)	351 (51,8)	5938 (53,7)	84 (49,7)	43 (51,8)
<b>Renda (anual)</b>					
≥40,000 reais	647 (69,4)†	402 (59,6)	6625 (60,2)	90 (54,2)	51 (62,2)
<b>Fumo</b>					
Nunca	546 (58,5)†	384 (56,7)†	6420 (58,1)	78 (46,2)†	40 (48,2)
Prévio	304 (32,6)	234 (34,6)	3225 (29,2)	56 (33,1)	31 (37,3)
Atual	83 (8,9)	59 (8,7)	1404 (12,7)	35 (20,7)	12 (14,5)
<b>Álcool</b>					
Nunca	109 (11,7)	84 (12,4)	1092 (9,9)	20 (11,8)	12 (14,5)
Prévio	187 (20,1)	125 (18,5)	2076 (18,8)	30 (17,8)	22 (26,5)
Atual	635 (68,2)	468 (69,1)	7874 (71,3)	119 (70,4)	49 (59,0)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<18,5	1 (0,1)†	5 (0,7)	107 (1,0)	2 (1,2)	-
18,5-24,9	306 (32,8)	227 (33,5)	4102 (37,1)	66 (39,1)	29 (34,9)
25,0-29,9	378 (40,5)	289 (42,7)	4449 (40,3)	67 (39,6)	31 (37,3)
≥30	248 (26,6)	156 (23,0)	2388 (21,6)	34 (20,1)	23 (27,7)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	27,6 (5,0)†	27,3 (5,0)†	26,8 (4,6)	26,6 (4,1)	27,8 (5,4)†
<b>Diabetes</b>	183 (19,6)†	109 (16,1)	1723 (15,6)	28 (16,6)	27 (32,5)†
<b>TFG (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)*</b>	80,1 (15,1)†	78,9 (15,3)†	83,8 (15,1)	84,8 (15,5)	84,2 (18,13)
<b>DCV</b>	22 (2,4)	23 (3,4)†	241 (2,2)	3 (1,8)	6 (7,2)†
<b>Câncer</b>	108 (11,6)†	38 (5,6)†	414 (3,7)	12 (7,1)†	2 (2,4)
<b>AVC</b>	12 (1,3)	11 (1,6)	104 (0,9)	1 (0,6)	4 (4,8)†
<b>Antidepressivos</b>	105 (11,3)†	38 (5,6)	557 (5,0)	11 (6,5)	7 (8,4)
<b>Benzodiazepínicos</b>	54 (5,8)†	21 (3,1)	296 (2,7)	4 (2,4)	3 (3,6)
<b>TSH (mUI/L)*</b>	2,8 (3,9)†	5,9 (3,0)†	1,7 (0,8)	0,2 (0,12)†	2,2 (3,9)
<b>FT4 (ng/dL)*</b>	-	1,09 (0,18)	-	1,24 (0,23)	-
<b>Levotiroxina sódica</b>	906 (97,1)	-	-	-	-
<b>Propiltiouracil/metimazol</b>	-	-	-	-	73 (88,0)
<b>Anticorpos Anti-TPO</b>	375 (44,1)†	174 (27,4)†	826 (8,1)	17 (11,3)	14 (18,2)†
<b>Depressão incidente</b>	25 (2,7)	20 (3,0)	417 (3,8)	8(1,9)	3 (3,6)

\*Média e desvio padrão;

†p&lt;0,05 para comparação entre as respectivas disfunções tireoidianas e eutireoideos (teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas e ANOVA para variáveis contínuas)

DCV: doenças cardiovasculares; AVC: acidente vascular cerebral; anti-TPO: anti-tireoperoxidase; IMC: índice de massa corpórea; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 2. Risco relativo (IC95%) para associação entre as disfunções tireoidianas na linha de base e depressão incidente

	<b>Evento/ Total N</b>	<b>Sem ajuste</b>	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>
Eutireoideos	417/11050	Referência	Referência	Referência
Hipertireoidismo subclínico	8/169	1,25 (0,63-2,48)	1,22 (0,62-2,41)	1,02 (0,47-2,21)
Hipertireoidismo clínico	3/83	0,96 (0,31-2,9)	0,99 (0,33-3,0)	1,05 (0,34-2,26)
Hipotireoidismo subclínico	20/677	0,78 (0,50-1,22)	0,82 (0,53-1,27)	0,86 (0,56-1,34)
Hipotireoidismo clínico	25/933	0,71 (0,48-1,06)	0,62 (0,42-0,93)	0,54 (0,35-0,84)

Modelo 1: ajustado por sexo e idade. Modelo 2: ajustado por sexo, idade, raça, educação, IMC, fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos, função renal e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, AVC e câncer).

Tabela 3. Características da população na linha de base de acordo com a presença de anticorpos anti-TPO

	Anticorpos anti-TPO		p-valor†
	Negativo (< 34 UI/mL) 10543 (88,2)	Positivo (≥ 34 UI/mL) n=1406 (11,8)	
<b>Idade (anos)*</b>	51,6 (9,2)	52,2 (8,6)	0,026
<b>Sexo</b>			<0,0001
Mulheres	5447 (51,7)	961 (68,3)	
<b>Raça</b>			<0,0001
Branços	5465 (52,4)	822 (59,0)	
Pardos	2895 (27,8)	351 (25,2)	
Negros	1665 (16,0)	184 (13,2)	
Asiáticos	288 (2,8)	25 (1,8)	
Indígenas	107 (1,0)	11 (0,8)	
<b>Educação</b>			0,415
Fundamental	1251 (11,9)	150 (10,7)	
Ensino médio	3605 (34,2)	491 (34,9)	
Ensino superior	5687 (53,9)	765 (54,4)	
<b>Renda (anual)</b>			0,014
≥40,000 reais	6343 (60,4)	896 (63,8)	
<b>Fumo</b>			0,471
Nunca	6072 (57,6)	813 (57,8)	
Prévio	3148 (29,9)	432 (30,7)	
Atual	1322 (12,5)	161 (11,5)	
<b>Álcool</b>			0,609
Nunca	1080 (10,3)	153 (10,9)	
Prévio	1988 (18,9)	274 (19,5)	
Atual	7465 (70,9)	979 (69,6)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			0,791
<18.5	88 (0,8)	10 (0,7)	
18.5-24.9	388 (36,9)	506 (36,0)	
25.0-29.9	4255 (40,4)	568 (40,4)	
≥30	2311 (21,9)	322 (22,9)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	26,9 (4,6)	27,1 (4,8)	0,141
<b>Diabetes</b>	1924 (18,3)	235 (16,7)	0,160
<b>TFG (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)*</b>	83,3 (15,2)	83,1 (15,0)	0,529
<b>DCV</b>	239 (2,3)	32 (2,3)	0,983
<b>Câncer</b>	460 (4,4)	68 (4,8)	0,416
<b>AVC</b>	97 (0,9)	20 (1,4)	0,072
<b>Antidepressivos</b>	582 (5,5)	86 (6,1)	0,361
<b>Benzodiazepínicos</b>	299 (2,8)	38 (2,7)	0,777
<b>TSH (mUI/L)*</b>	1,8 (1,4)	3,0 (3,4)	<0,0001
<b>Levotiroxina sódica</b>	467 (4,4)	361 (25,7)	<0,0001
<b>Disfunção tireoidiana</b>			
Eutireoideos	9410 (89,3)	826 (58,7)	<0,0001
Hipertireoidismo subclínico	133 (1,4)	17 (2,0)	0,146
Hipertireoidismo clínico	63 (0,7)	14 (1,7)	0,001
Hipotireoidismo subclínico	461 (4,7)	174 (17,4)	<0,0001
Hipotireoidismo clínico	476 (4,8)	375 (31,2)	<0,0001
<b>Depressão incidente</b>	388 (3,6)	52 (3,7)	0,973

\*Média e desvio padrão;

†p-valor para comparação entre as respectivas disfunções tireoidianas e eutireoideos (teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas e ANOVA para variáveis contínuas). Anti-TPO: anti-tireoperoxidase; IMC: índice de massa corpórea; DCV: doenças cardiovasculares; AVC: acidente vascular cerebral e TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 4. Risco relativo (IC95%) para associação entre as disfunções tireoidianas e a presença de anticorpos anti-TPO na linha de base e depressão incidente

	<b>Evento/Total N</b>	<b>Sem ajuste</b>	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>
<b>Anticorpos Anti-TPO</b>				
Negativo	388/10543	Referência	Referência	Referência
Positivo	52/1406	1,01 (0,76-1,34)	0,91 (0,69-1,21)	0,89 (0,66-1,18)
<b>Disfunção tireoidiana e anti-TPO</b>				
Eutireoideos sem anti-TPO	355/9410	Referência	Referência	Referência
Eutireoideos + anti-TPO	33/826	1,06 (0,75-1,50)	0,98 (0,67-1,39)	0,95 (0,66-1,36)
HipoSC + anti-TPO	7/174	1,07 (0,51-2,22)	1,02 (0,49-2,12)	0,95 (0,47-1,94)
HipoCL + anti-TPO	12/375	0,85 (0,48-1,49)	0,71 (0,0-1,25)	0,66 (0,37-1,17)
HipoCL + HipoSC + anti-TPO	19/549	0,92 (0,58-1,44)	0,80 (0,51-1,26)	0,79 (0,50-1,24)

Modelo 1: ajustado por sexo e idade. Modelo 2: ajustado por sexo, idade, raça, educação, IMC, fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos, função renal e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, AVC e câncer). HipoSC: hipotireoidismo subclínico; HipoCL: hipotireoidismo clínico.

Tabela 5. Características da população na linha de base de acordo com quintis de TSH (mUI/L) naqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos

	<b>Q1</b> (0,0-0,96)	<b>Q2</b> (0,97-1,34)	<b>Q3</b> (1,35-1,78)	<b>Q4</b> (1,79-2,58)	<b>Q5</b> (2,59-35,5)	†p-valor
<b>Idade (anos)*</b>	2362 (19,9)	2404 (20,2)	2364 (19,9)	2381 (20,0)	2385 (20,0)	<0,0001
<b>Sexo</b>						0,318
Mulher	1221 (51,7)	1201 (50,0)	1192 (50,4)	1223 (51,4)	1259 (52,8)	
<b>Raça</b>						<0,0001
Branços	1021 (43,9)	1114 (46,9)	1203 (51,4)	1363 (57,8)	1410 (59,8)	
Pardos	703 (30,2)	722 (30,4)	667 (28,5)	608 (25,8)	620 (26,3)	
Negros	528 (22,7)	446 (18,8)	372 (15,9)	310 (13,1)	248 (10,5)	
Asiáticos	53 (2,3)	64 (2,7)	76 (3,2)	56 (2,4)	57 (2,4)	
Indígenas	22 (0,9)	29 (1,2)	22 (0,9)	22 (0,9)	21 (0,9)	
<b>Educação</b>						<0,0001
Ensino fundamental	300 (12,7)	271 (11,3)	263 (11,1)	261 (11,0)	310 (13,0)	
Ensino médio	893 (37,8)	880 (36,6)	812 (34,3)	751 (31,5)	782 (32,8)	
Ensino superior	1169 (49,5)	1253 (52,1)	1289 (54,5)	1369 (57,5)	1293 (54,2)	
<b>Renda (reais/ano)</b>						<0,0001
≥40,000	1321 (56,2)	1407 (58,8)	1444 (61,2)	1508 (63,5)	1437 (60,5)	
<b>Fumo</b>						<0,0001
Nunca	1248 (52,8)	1383 (57,5)	1403 (59,4)	1425 (59,8)	1423 (59,7)	
Prévio	706 (29,9)	692 (28,8)	666 (28,2)	690 (29,0)	761 (31,9)	
Atual	408 (17,3)	329 (13,7)	294 (12,4)	266 (11,2)	201 (8,4)	
<b>Uso de álcool</b>						0,040
Nunca	276 (11,7)	239 (10,0)	219 (9,3)	208 (8,7)	254 (10,7)	
Prévio	448 (19,0)	460 (19,2)	429 (18,2)	443 (18,6)	451 (18,9)	
Atual	1637 (69,3)	1701 (70,9)	1714 (72,6)	1730 (72,7)	1679 (70,4)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>						0,020
<18,5	29 (1,2)	19 (0,8)	29 (1,2)	22 (0,9)	15 (0,6)	
18,5-24,9	890 (37,7)	896 (37,7)	908 (38,4)	873 (36,7)	828 (34,7)	
25,0-29,9	983 (41,7)	960 (40,0)	917 (38,8)	949 (39,9)	996 (41,8)	
≥30	458 (19,4)	528 (22,0)	509 (21,5)	537 (22,6)	546 (22,9)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	26,6 (4,4)	26,8 (4,5)	26,8 (4,8)	26,9 (4,7)	27,1 (4,8)	0,001
<b>Diabetes</b>	390 (16,5)	406 (16,9)	354 (15,0)	349 (14,7)	361 (15,1)	0,127
<b>DCV</b>	56 (21,0)	51 (19,1)	49 (18,4)	42 (15,7)	69 (25,8)	0,102
<b>AVC</b>	19 (16,4)	29 (25,0)	23 (19,8)	17 (14,7)	28 (24,1)	0,320
<b>Câncer</b>	74 (15,9)	88 (19,0)	86 (18,5)	92 (19,8)	124 (26,7)	0,004
<b>TFG (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)*</b>	85,3 (14,9)	84,3 (15,2)	84,1 (14,9)	82,9 (15,1)	80,8 (15,4)	<0,0001
<b>Antidepressivos</b>	105 (4,4)	119 (5,0)	110 (4,7)	131 (5,5)	141 (5,9)	0,124
<b>Benzodiazepínicos</b>	67 (2,8)	65 (2,7)	66 (2,8)	55 (2,3)	68 (2,9)	0,767
<b>Depressão incidente</b>	107 (4,5)	92 (3,8)	80 (3,4)	92 (3,9)	74 (3,1)	0,100

\*Média e desvio padrão

†p-valor para o teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas e ANOVA para variáveis contínuas.

DCV: Doenças cardiovasculares; AVC: Acidente vascular cerebral; IMC: índice de massa corpórea; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 6. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente naqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos com a referência no 3º quintil

	<b>Eventos/Total N</b>	<b>Sem ajuste</b>	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>
<b>Todos</b>				
Q1 (0,0-0,96)	107/2362	1,34 (1,01-1,79)	1,33 (1,01-1,77)	1,36 (1,02-1,81)
Q2 (0,97-1,34)	92/2404	1,31 (0,84-1,52)	1,13 (0,84-1,52)	1,16 (0,86-1,57)
Q3 (1,35-1,78)	80/2364	Referência	Referência	Referência
Q4 (1,79-2,58)	92/2381	1,14 (0,85-1,53)	1,14 (0,85-1,53)	1,22 (0,91-1,64)
Q5 (2,59-35,5)	74/2385	0,92 (0,67-1,25)	0,93 (0,68-1,26)	0,97 (0,71-1,33)
<b>Mulheres</b>				
Q1 (0,0-0,95)	77/1220	1,62 (1,14-2,30)	1,62 (1,14-2,30)	1,64 (1,15-2,33)
Q2 (0,96-1,33)	67/1202	1,43 (0,99-2,05)	1,43 (0,99-2,04)	1,45 (1,01-2,07)
Q3 (1,34-1,81)	48/1229	Referência	Referência	Referência
Q4 (1,82-2,62)	65/1230	1,35 (0,94-1,95)	1,36 (0,94-1,95)	1,45 (1,01-2,08)
Q5 (2,63-35,5)	51/1215	1,08 (0,73-1,58)	1,10 (0,75-1,62)	1,09 (0,74-1,61)
<b>Homens</b>				
Q1 (0,0-0,96)	30/1141	0,90 (0,56-1,46)	0,92 (0,57-1,48)	0,94 (0,57-1,56)
Q2 (0,97-1,32)	23/1174	0,67 (0,40-1,13)	0,66 (0,39-1,12)	0,69 (0,40-1,20)
Q3 (1,33-1,76)	34/1166	Referência	Referência	Referência
Q4 (1,77-2,54)	30/1166	0,89 (0,55-1,43)	0,90 (0,55-1,46)	0,97 (0,59-1,60)
Q5 (2,55-26,5)	20/1156	0,59 (0,34-1,03)	0,62 (0,36-1,07)	0,69 (0,40-1,20)

Modelo 1: ajustado por sexo e idade. Modelo 2: ajustado por sexo, idade, raça, educação, IMC, fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos, função renal e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, AVC e câncer).



Tabela 7. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente dentre eutireoideos com a referência no 3º quintil

	<b>Eventos/N Total</b>	<b>Sem ajuste</b>	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>
<b>Todos</b>				
Q1 (0,4-0,95)	99/2193	1,43 (1,06-1,93)	1,42 (1,05-1,92)	1,46 (1,08-1,99)
Q2 (0,96-1,30)	87/2232	1,23 (0,90-1,68)	1,23 (0,90-1,67)	1,27 (0,93-1,76)
Q3 (1,31-1,71)	70/2211	Referência	Referência	Referência
Q4 (1,71-2,37)	83/2200	1,19 (0,87-1,63)	1,19 (0,87-1,62)	1,28 (0,93-1,76)
Q5 (2,38-4,00)	78/2214	1,11 (0,81-1,53)	1,11 (0,81-1,52)	1,19 (0,86-1,65)
<b>Mulheres</b>				
Q1 (0,4-0,96)	69/1116	1,61 (1,11-2,33)	1,60 (1,11-2,32)	1,63 (1,12-2,38)
Q2 (0,97-1,32)	66/1143	1,50 (1,03-2,18)	1,50 (1,03-2,18)	1,55 (1,05-2,24)
Q3 (1,33-1,73)	43/1117	Referência	Referência	Referência
Q4 (1,74-2,40)	52/1139	1,19 (0,80-1,76)	1,19 (0,80-1,75)	1,24 (0,84-1,84)
Q5 (2,41-4,00)	57/1123	1,32 (0,90-1,94)	1,34 (0,91-1,98)	1,39 (0,94-2,05)
<b>Homens</b>				
Q1 (0,4-0,95)	30/1077	1,12 (0,67-1,87)	1,14 (0,68-1,91)	1,18 (0,69-2,01)
Q2 (0,96-1,29)	22/1084	0,82 (0,47-1,43)	0,81 (0,46-1,41)	0,85 (0,48-1,52)
Q3 (1,30-1,68)	27/1087	Referência	Referência	Referência
Q4 (1,69-2,34)	32/1081	1,19 (0,72-1,98)	1,21 (0,73-2,00)	1,32 (0,78-2,24)
Q5 (2,35-4,00)	19/1083	0,71 (0,40-1,26)	0,73 (0,41-1,30)	0,84 (0,46-1,52)

Modelo 1: ajustado por sexo e idade. Modelo 2: ajustado por sexo, idade, raça, educação, IMC, fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos, função renal e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, AVC e câncer).

Tabela 8. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente naqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos com a referencia no 1º quintil

	Eventos/N Total	Sem ajuste	Modelo 1	Modelo 2
<b>Todos</b>				
Q1 (0,0-0,96)	107/2362	Referência	Referência	Referência
Q2 (0,97-1,34)	92/2404	0,85 (0,64-1,11)	0,85 (0,65-1,11)	0,86 (0,65-1,12)
Q3 (1,35-1,78)	80/2364	0,75 (0,56-0,99)	0,75 (0,57-0,99)	0,74 (0,55-0,98)
Q4 (1,79-2,58)	92/2381	0,85 (0,65-1,12)	0,86 (0,65-1,12)	0,90 (0,68-1,18)
Q5 (2,59-35,5)	74/2385	0,67 (0,51-0,92)	0,70 (0,52-0,93)	0,71 (0,53-0,96)
<b>Mulheres</b>				
Q1 (0,0-0,95)	77/1220	Referência	Referência	Referência
Q2 (0,96-1,33)	67/1202	0,88 (0,64-1,21)	0,88 (0,64-1,21)	0,88 (0,64-1,20)
Q3 (1,34-1,81)	48/1229	0,62 (0,44-0,88)	0,62 (0,43-0,88)	0,61 (0,43-0,87)
Q4 (1,82-2,62)	65/1230	0,84 (0,61-1,15)	0,84 (0,61-1,16)	0,88 (0,64-1,23)
Q5 (2,63-35,5)	51/1215	0,67 (0,47-0,94)	0,68 (0,48-0,96)	0,67 (0,47-0,95)
<b>Homens</b>				
Q1 (0,0-0,96)	30/1141	Referência	Referência	Referência
Q2 (0,97-1,32)	23/1174	0,74 (0,44-1,28)	0,72 (0,42-1,24)	0,74 (0,43-1,28)
Q3 (1,33-1,76)	34/1166	1,11 (0,68-1,80)	1,10 (0,67-1,77)	1,06 (0,64-1,76)
Q4 (1,77-2,54)	30/1166	0,98 (0,60-1,62)	0,98 (0,60-1,62)	1,03 (0,62-1,72)
Q5 (2,55-26,5)	20/1156	0,66 (0,38-1,15)	0,68 (0,39-1,19)	0,73 (0,42-1,28)

Modelo 1: ajustado por sexo e idade. Modelo 2: ajustado por sexo, idade, raça, educação, IMC, fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos, função renal e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, AVC e câncer).

Tabela 9. Risco relativo (IC95%) para associação entre os quintis de TSH (mUI/L) e depressão incidente dentre eutireoideos com a referência no 1º quintil

	<b>Eventos/N Total</b>	<b>Sem ajuste</b>	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>
<b>Todos</b>				
Q1 (0.4-0.95)	99/2193	Referência	Referência	Referência
Q2 (0.96-1.30)	87/2232	0.86 (0.65-1.15)	0.87 (0.65-1.15)	0.87 (0.66-1.15)
Q3 (1.31-1.71)	70/2211	0.70 (0.52-0.95)	0.70 (0.52-0.95)	0.68 (0.50-0.93)
Q4 (1.71-2.37)	83/2200	0.84 (0.63-1.11)	0.83 (0.63-1.11)	0.87 (0.65-1.17)
Q5 (2.38-4.00)	78/2214	0.78 (0.58-1.04)	0.78 (0.59-1.05)	0.81 (0.61-1.09)
<b>Mulheres</b>				
Q1 (0.4-0.96)	69/1116	Referência	Referência	Referência
Q2 (0.97-1.32)	66/1143	0.93 (0.67-1.30)	0.94 (0.68-1.30)	0.94 (0.68-1.30)
Q3 (1.33-1.73)	43/1117	0.62 (0.43-0.90)	0.62 (0.43-0.91)	0.62 (0.42-0.89)
Q4 (1.74-2.40)	52/1139	0.74 (0.52-1.05)	0.74 (0.52-1.05)	0.76 (0.53-1.08)
Q5 (2.41-4.00)	57/1123	0.82 (0.58-1.15)	0.84 (0.60-1.18)	0.85 (0.60-1.21)
<b>Homens</b>				
Q1 (0.4-0.95)	30/1077	Referência	Referência	Referência
Q2 (0.96-1.29)	22/1084	0.73 (0.42-1.26)	0.71 (0.41-1.22)	0.72 (0.42-1.25)
Q3 (1.30-1.68)	27/1087	0.89 (0.53-1.49)	0.88 (0.52-1.46)	0.85 (0.50-1.45)
Q4 (1.69-2.34)	32/1081	1.06 (0.65-1.74)	1.06 (0.65-1.73)	1.12 (0.67-1.86)
Q5 (2.35-4.00)	19/1083	0.63 (0.36-1.11)	0.64 (0.36-1.12)	0.71 (0.40-1.26)

Modelo 1: ajustado por sexo e idade. Modelo 2: ajustado por sexo, idade, raça, educação, IMC, fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos, função renal e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, AVC e câncer).

Tabela 10. Risco relativo (IC95%) para associação entre níveis TSH > 10 (mUI/L) e depressão incidente

	<b>Eventos/N Total</b>	<b>Sem ajuste</b>	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>
<b>Todos</b>				
<10	443/11860	Referência	Referência	Referência
≥10	2/36	1.49 (0.39-5.73)	1.69 (0.45-6.30)	1.65 (0.47-5.78)
<b>Mulheres</b>				
<10	306/6081	Referência	Referência	Referência
≥10	2/15	2.65 (0.73-9.67)	2.72 (0.75-9.91)	2.76 (0.82-9.32)

Modelo 1: ajustado por sexo e idade. Modelo 2: ajustado por sexo, idade, raça, educação, IMC, fumo, consumo de álcool, uso de antidepressivos/benzodiazepínicos, função renal e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, AVC e câncer).

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1. Associação entre as disfunções tireoidianas e depressão

Este estudo encontrou associação entre o hipotireoidismo clínico e menor risco de depressão após seguimento de quatro anos. Já o hipertireoidismo clínico e as disfunções tireoidianas subclínicas não foram associados à depressão incidente.

Existe grande especulação a respeito da associação entre as disfunções tireoidianas e sintomas de depressão. Pessoas com hipotireoidismo clínico geralmente apresentam sintomas característicos de depressão, como fadiga, ganho de peso e alterações do sono, que tendem a normalizar com o restabelecimento da função tireoidiana.<sup>(3)</sup> Este fato não necessariamente liga o hipotireoidismo clínico como causa de depressão, mas sim como uma disfunção que pode mimetizar seus sintomas. Assim uma associação direta entre essas duas condições ainda não está estabelecida.<sup>(3,73)</sup> Pessoas com hipertireoidismo clínico também podem apresentar sintomas de depressão, mesmo que a associação mais comum seja com mania e ansiedade.<sup>(6)</sup>

Além das disfunções clínicas, alguns estudos focaram na associação das disfunções subclínicas com depressão, pois alguns pacientes apresentam sintomas depressivos juntamente com alterações nos níveis de TSH aliados a níveis normais de T4-livre.<sup>(73)</sup> Porém a natureza da associação entre as disfunções subclínicas e a depressão ainda é difícil de definir.<sup>(3,73)</sup>

Abaixo serão discutidos alguns estudos que analisaram a associação entre as disfunções tireoidianas e a depressão. Muitos desses estudos analisaram as diversas manifestações das disfunções tireoidianas, bem como a presença de anticorpos anti-TPO, tornando a discussão complexa. Assim, serão apresentados de acordo com a disfunção

tireoidiana para facilitar o entendimento. Alguns dos estudos mencionados são transversais, mesmo que uma comparação direta com os achados deste estudo possa não ser tão adequada, em alguns casos os achados aqui apresentados expandem os resultados prévios uma vez que, este estudo é prospectivo e conseqüentemente livre de causalidade reversa.

### **7.1.1. Hipertireoidismo clínico e depressão**

Este estudo concorda com os resultados de dois estudos prévios, Engum et al. (40), com uma amostra de 30.589 participantes do *Nord-Trøndelag Health Study (HUNT Study)*, não encontraram associação entre o hipertireoidismo clínico e a depressão. E ainda, um estudo prospectivo com 160 participantes de um hospital na Turquia, analisou os efeitos das disfunções tireoidianas na depressão ao longo do tratamento hormonal e reportou uma melhora nos sintomas depressivos com a normalização da função tireoidiana.(41) Ainda que tenha uma proposta diferente avaliando tratamento e não uma associação direta, confirma o fato de que os sintomas de depressão normalmente desaparecem quando são restabelecidos os níveis hormonais normais no caso do hipertireoidismo clínico.

Por outro lado, um estudo com dados de 3.790 participantes do *Study of Health in Pomerania (SHIP)*, de 20-79 anos de idade, sem doença tireoidiana conhecida, encontrou associação entre o hipertireoidismo clínico e menor prevalência de depressão.(39) É importante notar que eles avaliaram pessoas sem doença conhecida assim o número de participantes com hipertireoidismo clínico era baixo (n=16), o que pode ter influenciado os resultados.

### 7.1.2. Hipertireoidismo subclínico e depressão

Este estudo concorda com alguns estudos prévios, De Jongh et al.<sup>(45)</sup>, com dados transversais do *Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)*, com 1.219 participantes com mais de 65 anos de idade não encontraram associação entre o hipertireoidismo subclínico e depressão. Fjaellegaard et al.<sup>(44)</sup>, com dados do *Danish General Suburban Population Study (GESUS)*, com 8.214 participantes acima de 20 anos, não encontraram associação entre as disfunções subclínicas e depressão. No Brasil, um estudo com dados da linha de base do ELSA-Brasil não mostrou associação entre hipertireoidismo subclínico e depressão.<sup>(48)</sup> Outros estudos já mencionados no item anterior também não encontraram associação.<sup>(39,40,43)</sup>

Em contraste, Roberts et al.<sup>(42)</sup>, com dados de 5.865 participantes com mais de 65 anos na Inglaterra, encontraram associação entre o hipertireoidismo subclínico e maior risco de depressão. Hong et al.<sup>(43)</sup>, com dados de 1.763 participantes do *Korean National Health and Nutritional Examination Survey (KNHANES)*, também encontraram associação entre o hipertireoidismo subclínico e maior prevalência de depressão. Alguns estudos prospectivos avaliaram tal associação, Blum et al.<sup>(49)</sup>, com dados do *Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*, analisaram 606 participantes entre 70-82 anos, e após três anos de seguimento encontraram uma associação entre o hipertireoidismo subclínico e maior risco de depressão. Gulseren et al.<sup>(41)</sup>, já citado anteriormente, no caso do hipertireoidismo subclínico, reportaram que não houve melhora nos sintomas depressivos com o restabelecimento dos níveis hormonais normais.

Diferenças na amostra e método de avaliação da depressão podem ter influenciado os resultados divergentes. Contudo, é importante ressaltar que neste estudo não foi possível observar uma associação entre o hipertireoidismo subclínico e depressão incidente quando analisada em categorias, talvez devido a falta de poder; mas quando os níveis de

TSH foram analisados, houve associação entre baixos níveis de TSH e maior risco de depressão incidente, sugerindo uma tendência de associação com o hipertireoidismo subclínico, resultados que serão discutidos adiante.

### **7.1.3. Hipotireoidismo clínico e depressão**

Este estudo concorda com os resultados de Engum et al.<sup>(40)</sup>, já citado, onde encontraram menor prevalência de depressão naqueles com hipotireoidismo clínico. Este resultado é interessante, pois a associação entre o hipotireoidismo clínico com maior prevalência/incidência de depressão é bem aceita<sup>(3)</sup>, ainda que os resultados na literatura sejam conflitantes. Assim o presente estudo agrega às evidências de que é necessário cuidado ao se afirmar tal associação. Pode-se sugerir que o uso dos medicamentos esteja influenciando os resultados, uma vez que por volta de 97% dos participantes com hipotireoidismo clínico, aqui analisados, reportaram uso de levotiroxina sódica.

Ainda nessa mesma linha Gulseren et al.<sup>(41)</sup> reportaram que os sintomas de depressão melhoraram com a normalização da função tireoidiana em casos de hipotireoidismo clínico, sugerindo que os sintomas eram provenientes do distúrbio hormonal e não de uma depressão propriamente. E ainda Grabe et al.<sup>(39)</sup> não encontraram associação entre o hipotireoidismo clínico e a depressão.

Existe também a possibilidade de que alguns participantes com pequenas alterações nos níveis de TSH estejam em uso de medicamentos, e consequentemente tenham sido classificados como portadores de disfunção clínica, o que pode ter influenciado os resultados.

#### 7.1.4. Hipotireoidismo subclínico e depressão

Muitos estudos têm analisado a associação entre o hipotireoidismo subclínico e a depressão. Este estudo concorda com alguns prévios, Park et al.<sup>(46)</sup>, analisando uma amostra de 944 participantes do *Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA)*, acima de 65 anos, não encontraram associação entre o hipotireoidismo subclínico e depressão. Gulseren et al.<sup>(41)</sup> reportaram melhora nos sintomas depressivos com a normalização da função tireoidiana, em casos de hipotireoidismo subclínico. Outros estudos já citados também não encontraram associação<sup>(39,40,42,44,45)</sup>, e com dados da linha de base do ELSA-Brasil Benseñor et al.<sup>(48)</sup> também não encontraram associação. Mesmo em estudos prospectivos como o de Blum et al.<sup>(49)</sup>, (já citado acima); e o de Kim et al.<sup>(51)</sup>, com 92.206 participantes adultos do *Kangbuk Samsung Health Study* na Coreia do Sul, com uma média de seguimento de dois anos, que também não encontraram associação entre hipotireoidismo subclínico e depressão.

Em contraste, Almeida et al.<sup>(47)</sup>, em uma amostra hospitalar de 94 participantes brasileiros encontraram associação entre hipotireoidismo subclínico e maior frequência de depressão medida pela *Hamilton Depression Scale (HAM-D)*, comparando-se aos eutireoideos. Um estudo retrospectivo com dados em 13.017 participantes, na Coreia do Sul, e com tempo médio de seguimento de 3,2 anos, encontrou associação positiva entre o hipotireoidismo subclínico e incidência de depressão medida pelo *Beck Depression Inventory*, somente em mulheres.<sup>(50)</sup> De fato, este estudo não mostrou associação significativa entre o hipotireoidismo subclínico e depressão incidente, porém analisando os níveis de TSH naqueles com disfunção subclínica, altos níveis foram associados com menor risco de depressão, resultados que também serão discutidos adiante.

Uma meta-análise avaliou a prevalência de depressão naqueles com hipotireoidismo subclínico e reportou um risco aumentado de depressão nesses indivíduos



comparados aos eutireoideos.<sup>(74)</sup> Porém, a maioria dos estudos analisados possuíam amostras hospitalares/comunidade e poucos participantes. Outra meta-análise reportou associação entre o hipotireoidismo subclínico e a depressão em pacientes jovens (<60 anos), mas não em pacientes idosos.<sup>(75)</sup>

## **7.2. Anticorpos anti-TPO e depressão**

Este estudo não encontrou associação entre a presença de anticorpos anti-TPO e depressão incidente, comparando-se àqueles sem anticorpos positivos. Também não foi encontrada associação entre eutireoideos com anticorpos anti-TPO positivos e aqueles com hipotireoidismo clínico e/ou subclínico com anticorpos positivos, comparando-se aos eutireoideos sem presença de anticorpos. Assim confirmando os achados de Fjaellegaard et al.<sup>(44)</sup>, já citado, que também não encontraram associação entre elevados níveis séricos de anticorpos anti-TPO e depressão.

Alguns estudos reportaram resultados diferentes. Grabe et al.<sup>(39)</sup> encontraram uma associação destes anticorpos com uma piora da saúde mental. Outro estudo transversal com dados de 1.125 participantes do *Nijmegen Biomedical Study* encontrou uma possível associação entre a presença de anticorpos e diagnóstico de depressão durante a vida.<sup>(53)</sup> Outro estudo com 222 participantes de uma comunidade na Itália reportou uma prevalência aumentada de depressão naqueles que apresentavam anticorpos anti-TPO.<sup>(52)</sup> O fato de que o ELSA-Brasil tem um bom tamanho amostral e uma prevalência relativamente alta de participantes com anticorpos anti-TPO, 12%<sup>(17)</sup>, leva a crer que a falta de associação entre níveis elevados desses anticorpos e depressão incidente é uma característica real nesta população.

### **7.3. Associação entre níveis de TSH e depressão incidente dentre aqueles com disfunção subclínica e eutireoideos**

Este estudo mostrou que baixos níveis de TSH (representados pelo primeiro quintil) estavam associados com maior risco de depressão após o seguimento de quatro anos, comparando-se ao terceiro quintil. Restringindo a análise aos eutireoideos os resultados foram similares, baixos níveis de TSH ainda dentro da normalidade foram associados com maior risco de depressão. Alterando a referência para o primeiro quintil, altos níveis de TSH estavam associados a um menor risco de depressão incidente. Estes achados foram significativos para toda amostra, e somente para as mulheres nas análises estratificadas por sexo, mesmo após ajuste multivariado. Não houve associação dentre os homens. E, a análise de sensibilidade com TSH  $\geq 10$  mUI/L também não apresentou associação.

As evidências da associação entre TSH e depressão também são conflitantes. Este estudo expande os achados de três estudos transversais, Kvetny et al.<sup>(55)</sup>, com uma amostra de 14.787 participantes do *GESUS*, encontraram associação entre baixos níveis de TSH e depressão. Outro estudo com uma amostra de 33.234 participantes do *HUNT 2*, encontrou associação entre altos níveis de TSH e menor risco de depressão, naqueles que não faziam uso de T4.<sup>(56)</sup> Outro estudo transversal, com dados do *KNHANES* em 1.651 adultos, encontrou associação de altos níveis de TSH com menor risco de depressão em mulheres, porém em homens os resultados foram opostos, com maior prevalência de depressão nos níveis mais elevados de TSH.<sup>(57)</sup> Este estudo concorda com os achados para mulheres, porém em homens não houve associação. Os resultados em homens podem ser explicados pela menor prevalência de depressão em homens comparando-se com mulheres, ou ainda podem refletir uma característica real desta amostra. O que pode confirmar os resultados de um outro estudo prospectivo, na Austrália, com uma amostra de 3.932 homens entre 69-87 anos, que também não encontrou associação entre os níveis de TSH e depressão.<sup>(60)</sup>

Em contraste, uma análise com dados de 6.869 participantes do NHANES III, encontrou uma associação entre baixos níveis de TSH e maior prevalência de depressão em homens.<sup>(54)</sup> E um estudo com dados de 1.125 participantes do *Nijmegen Biomedical Study*, não encontrou associação entre níveis de TSH e depressão.<sup>(53)</sup> Porém, ambos são transversais e com menor número de participantes em relação a este. Já Kim et al.<sup>(50)</sup>, com dados de uma coorte retrospectiva de 13.017 participantes, com idade entre 17-84 anos na Coreia do Sul, reportaram associação entre altos níveis de TSH e um aumento no risco de depressão após seguimento médio de 3,2 anos. A inclusão de participantes mais jovens pode explicar a diferença nos resultados.

Com relação a avaliação dos níveis de TSH dentro da faixa da normalidade, este estudo encontrou associação entre baixos níveis de TSH normal e depressão incidente. Neste caso é difícil a comparação com estudos prévios, onde os resultados são ainda mais conflitantes. Um estudo encontrou associação entre altos níveis normais de TSH e menor prevalência de depressão.<sup>(56)</sup> Enquanto Kim et al.<sup>(50)</sup>, reportaram associação entre altos níveis normais de TSH com maior incidência de depressão em mulheres. E outro estudo prospectivo com 92.206 participantes acima de 18 anos, não encontrou associação entre níveis normais de TSH e depressão após um período médio de dois anos de seguimento.<sup>(51)</sup>

Assim, provavelmente as características da população estudada, o design dos estudos, forma de avaliação da depressão, avaliação das disfunções tireoidianas e valores de referência adotados podem parcialmente explicar os diferentes achados.

No Brasil, poucos estudos avaliaram tal associação. Dois estudos transversais reportaram resultados interessantes. Guimarães et al.<sup>(58)</sup>, em uma amostra de 1.249 mulheres encontraram associação entre níveis de TSH  $\geq 10$  IU/ml e maior prevalência de depressão. Eles incluíram participantes com doença clínica diferente destas análises, restringidas apenas aos participantes com doença subclínica para esta etapa do estudo.

Outro aspecto é o pequeno número de participantes com níveis de TSH  $\geq 10$  IU/ml nesta amostra, apenas 36 pessoas, que pode ter contribuído para os resultados divergentes. Outro estudo analisando uma amostra hospitalar de 451 pacientes também encontrou associação entre altos níveis de TSH e depressão em pacientes idosos.<sup>(59)</sup> De novo, diferenças na amostra podem explicar os resultados, pois os participantes incluídos neste estudo eram uma coorte aparentemente saudável e não uma amostra hospitalar, além do desenho prospectivo.

Os resultados encontrados neste estudo não confirmaram a hipótese inicial de uma associação em forma de U entre os níveis de TSH e a depressão incidente. Na verdade a associação positiva foi apenas com os baixos níveis de TSH. Comparando-se o primeiro quintil com o último ocorreu uma associação inversa, confirmando os achados, onde baixos níveis de TSH continuaram apresentando maior risco. E ainda, a amostra aqui analisada inclui uma boa proporção de homens o que pode indicar que a falta de associação entre os níveis de TSH e a depressão incidente em homens seja consistente com a realidade desta amostra.

#### **7.4. Pontos fortes e limitações**

Este estudo tem alguns pontos fortes como o grande número amostral, a heterogeneidade da amostra com relação a raça e fatores sociodemográficos, o design prospectivo que diminui o viés de causalidade reversa e os protocolos bem estabelecidos com rigoroso controle de qualidade.

Algumas limitações são o fato de que apenas uma medida dos hormônios tireoidianos foi realizada na linha de base; e o método de classificação das disfunções tireoidianas levou em consideração o uso de medicamentos para o tratamento, assim se porventura algum participante com disfunção subclínica estivesse em uso de algum

medicamento para o tratamento da tireoide, foi classificado como portador de disfunção clínica, o que pode ter influenciado os resultados. A prevalência de doença tireoidiana também é relativamente baixa nesta amostra. O tempo fixo de quatro anos de seguimento não deixa claro em qual momento o participante desenvolveu depressão, porém nosso objetivo não era estimar o tempo para o evento, mas sim se existe associação entre as disfunções tireoidianas e depressão incidente.

## 8. CONCLUSÃO

Um achado interessante deste estudo foi uma associação entre o hipotireoidismo clínico com menor risco de depressão incidente. Já com relação ao hipotireoidismo subclínico, hipertireoidismo clínico e subclínico não houve associação. Níveis séricos elevados de anticorpos anti-TPO também não foram associados à depressão incidente.

Este estudo mostrou uma associação entre baixos níveis de TSH e maior risco de depressão naqueles com disfunção tireoidiana subclínica e eutireoideos. Esse resultado foi particularmente expressivo dentre as mulheres. Altos níveis de TSH parecem estar associados com um menor risco de depressão, também evidente dentre as mulheres. Não houve associação entre os níveis de TSH e depressão incidente dentre os homens e provavelmente esse resultado seja uma característica real desta população uma vez que a amostra continha uma boa proporção de homens. Níveis de TSH  $\geq 10$  IU/ml não foram associados a depressão incidente provavelmente devido ao pequeno número de participantes com tais níveis.

## **9. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS**

Ainda são necessários estudos para aprofundar o conhecimento sobre as disfunções tireoidianas e sua associação com depressão, principalmente prestando mais atenção nos casos de hipertireoidismo subclínico. Estudos com tempo de seguimento mais longos também poderiam ajudar a elucidar questões ainda não claras sobre essa associação, e o ELSA-Brasil permitirá que esse tema seja estudado com um tempo de seguimento maior num futuro próximo.

Outra abordagem interessante seria o estudo dos hormônios tireoidianos T3-livre e T4-livre e sua associação com depressão, principalmente com relação ao T3-livre, que tem sido sugerido como tratamento coadjuvante em casos mais graves de depressão.

## BIBLIOGRAFIA

1. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145–91.
2. Bahls C, Amaral De Carvalho G. A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão The relation between thyroid function and depression: a review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(1):41–50.
3. Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and Depression. *Eur Thyroid J*. 2013;2(3):168–79.
4. Harris RE. *Epidemiology of Chronic diseases: Global Perspectives*. Jones & Bartlett; 2013.
5. Marine D. Etiology and prevention of simple goiter. *Harvey Lectures Ser*. 1924;19:96-122
6. Feldman AZ, Shrestha RT, Hennessey J V. Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):453–76.
7. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:1236-1248.
8. McLachlan SM, Rapoport B. Autoimmune response to the thyroid in humans: Thyroid peroxidase - The common autoantigenic denominator. *Int Rev Immunol*. 2000;19(6):587–618.
9. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55–68.
10. Tunbridge, W.M.G., Evered, D.C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., Evans, J.G., Young, E., Bird, T. & Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;
11. Fade J V., Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77–84.
12. Sawin C T; Geller A; Wolf P A; Belanger AJ; Errol B; Bachrat P; Wilson PWF; Benjamin EJ; Dágostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *J Med*. 1994;
13. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489–99.



14. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica*. 2011;27(1):155–61.
15. Sichieri R, Baima J, Marante T, De Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):803–7.
16. Olmos RD, De Figueiredo RC, Aquino EM, Lotufo PA, Bensenor IM. Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Brazilian J Med Biol Res*. 2015;48(8):751–8.
17. Janovsky CCPS, Bittencourt MS, Goulart AC, Santos IS, Almeida-Pititto B, Lotufo PA, et al. Prevalence of antithyroperoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil study. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):351–7.
18. Gotlib IH; Hammen C. *Handbook of depression*. Guilford Press. 2008.
19. Nunes MA, Pinheiro AP, Bessel M, Brunoni AR, Kemp AH, Benseñor IM, et al. Common mental disorders and sociodemographic characteristics: Baseline findings of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Rev Bras Psiquiatr*. 2016;38(2):91–7.
20. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1998;158(13):1413–8.
21. Kjellman BF, Beck-Friis J, Ljunggren J-G, Wetterberg L. Twenty-four-hour serum levels of TSH in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1984;69(6):491–502.
22. Salvador J, Dieguez C, Scanlon MF. The Circadian Rhythms of Thyrotrophin and Prolactin Secretion. *Chronobiol Int*. 1988;5(1):85–93.
23. Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B DG. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry*. 1988;(145):1133–7.
24. Esposito S, Prande AJ Jr GR. The Thyroid Axis and Mood Disorders: Overview and future prospects. *Psychopharmacology Bulletin*; 1997. p. 205–17.
25. Carsten Kirkegaard and Jens Faber. Free thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;(124):166–72.
26. Kirkegaard C, Korner A FJ. Thyroxine, Increased production of Endogenous, and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in Depression. *Biol Psychiatry*. 1990;(27):472–6.
27. Baumgartner A, Gräf K-J, Kürten I, Meinhold H. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: Parts 1–4: Part 1. Repeated thyrotropin-releasing hormone tests in patients with major depressive disorder,

- patients with schizophrenia, and healthy subjects. *Psychiatry Res.* 1988;24(3):271–83.
28. Kirkegaard C FJ. Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. *Acta Endocrinol.* 1981;(96):199–207.
  29. Hendrick V, Altshuler L, America PW. *Psychoneuroendocrinology of mood disorders: the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.* Elsevier. 1998.
  30. Abraham G, Milev R, Stuart Lawson J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affect Disord.* 2006;91(2–3):211–5.
  31. Cleare AJ, McGregor A O V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol.* 1995;(43):713–9.
  32. Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB DM. Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. *Neurosci.* 1999;(93):943–54.
  33. Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev.* 1981;2:396–436.
  34. Hendrick V, Altshuler L WP. *Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis.* *Psychiatric Clin N Am.* 1998;(21):277–92.
  35. Mason GA, Walker CH PAJ. L-Triiodothyronine: Is this peripheral hormone a central neurotransmitter? *Neuropsychopharmacol.* 1993;(8):253–8.
  36. Rozanov CB DM. Evidence for selective localization of triiodothyronine in central noradrenergic systems. *Neurosci.* 1996;(74):897–915.
  37. Whybrow PC PAJ. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;(38):109–11.
  38. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med.* 2013;43(3):449–69.
  39. Grabe HJ, Völzke H, Lüdemann J, Wolff B, Schwahn C, John U, et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112(4):286–93.
  40. Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function - A clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(1):27–34.
  41. 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.

42. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FDR, et al. Annals of Internal Medicine Article Is Subclinical Thyroid Dysfunction in the Elderly Associated with Depression or Cognitive Dysfunction? *Ann Intern Med.* 2006;573–82.
43. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: The 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2018;13(8):1–11.
44. Fjællegaard K, Kvetny J, Allerup PN, Bech P, Ellervik C. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity-A general population study. *Nord J Psychiatry.* 2015;69(1):73–8.
45. De Jongh RT, Lips P, Van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJH, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(4):545–54.
46. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Choi SH, Park JH, Lee SB, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50(3):68–73.
47. Almeida C, Brasil MA, José A, Costa L, Reis FAA, Reuters V, et al. Subclinical hypothyroidism psychiatric disorders. 2007;29(2):157–9.
48. Benseñor IM, Nunes MA, Sander Diniz MDF, Santos IS, Brunoni AR, Lotufo PA. Subclinical thyroid dysfunction and psychiatric disorders: Cross-sectional results from the Brazilian Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(2):250–6.
49. Blum MR, Wijsman LW, Virgini VS, Bauer DC, Den Elzen WPJ, Jukema JW, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Depressive Symptoms among the Elderly: A Prospective Cohort Study. *Neuroendocrinology.* 2016;103(3–4):291–9.
50. Kim EY, Kim SH, Rhee SJ, Huh I, Ha K, Kim J, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;58:114–9.
51. Kim JS, Zhang Y, Chang Y, Ryu S, Guallar E, Shin YC, et al. Subclinical Hypothyroidism and Incident Depression in Young and Middle-Age Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1827–33.
52. 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;4:1–5.
53. Van de Ven AC, Muntjewerff JW, Netea-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, Sweep FCGJ, et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126(5):377–84.
54. Forman-Hoffman V, Philibert RA. Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. *Acta Psychiatr Scand.*

- 2006;114(2):132–9.
55. Kvetny J, Ellervik C, Bech P. Is suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) associated with subclinical depression in the Danish General Suburban Population Study? *Nord J Psychiatry*. 2015 May 1;69(4):282–6.
  56. Panicker V, Evans J, Bjørø T, Åsvold BO, Dayan CM, Bjerkeset O. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: Findings from the HUNT study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):574–80.
  57. Lee S, Oh SS, Park EC, Jang SI. Sex differences in the association between thyroid-stimulating hormone levels and depressive symptoms among the general population with normal free T4 levels. *J Affect Disord*. 2019;249:151–8.
  58. Guimarães JMN, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *J Affect Disord*. 2009;117(1–2):120–3.
  59. Chueire VB, Brito Silva ET, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;36(3):281–8.
  60. Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey G, Chubb SAP, Yeap BB. Thyroid hormones and depression: The health in men study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(9):763–70.
  61. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315–24.
  62. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, de Souza Menezes GM, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):105–12.
  63. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(suppl 2):37–47.
  64. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo P, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):54–62.
  65. Pereira AC, Bensenor IM, Fedeli LM, Castilhos C, Vidigal PG, Maniero V, et al. Design and implementation of the ELSA-Brasil biobank: A prospective study in a brazilian population. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):72–8.
  66. Chor D, de Mello Alves MG, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina M del CB, et al. Questionnaire development in ELSA-Brasil: Challenges of a multidimensional instrument. *Rev Saude Publica*. 2013;47(SUPPL2):27–36.

67. Aquino EML, Araujo MJ, da Conceição C Almeida M, Conceição P, de Andrade CR, Cade NV, et al. Participants recruitment in ELSA Brasil (Brazilian longitudinal study for adult health). *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):10–8.
68. Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H. et al. Subclinic thyroid disease – Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *J Am Med Assoc*. 2015;
69. Nunes MAA, Alves MGdM, Chor D, Schmidt MI, Duncan BB. Cross-cultural adaptation of CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised Version) for the portuguese in Longitudinal Study Of Adult Health (ELSA). *HCPA* . 2011;31:487-490.
70. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med*. 1992;22(2):465–86.
71. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MDFS, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):1–9.
72. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: Association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2015;70(4):380–9.
73. Samuels MH. Subclinical Hypothyroidism and Depression: Is There a Link? *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):2061–4.
74. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–10.
75. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* . 2018;8(1).

# **ANEXO**

São Paulo, 22 de novembro de 2016.

*Il<sup>mo(a)</sup>. S<sup>r(a)</sup>.*

**Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo**

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Disfunção tireoidiana clínica, subclínica e anticorpos anti-tireoperoxidase e sua associação com transtornos psiquiátricos na linha de base e após seguimento de 4 anos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

**Pesquisador(a) responsável:** Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

**Pesquisadora executante:** Ana Carolina de Moraes Fontes Varella

**CAAE:** 61727916.0.0000.0076

**Registro CEP-HU/USP:** 1600/16

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 18 de novembro de 2016 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

**O primeiro relatório está previsto para 18 de maio de 2017.**

Atenciosamente,

  
**Dr. Mauricio Seckler**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**  
**Hospital Universitário da USP**

## **FINANCIAMENTO**

O presente projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), através do processo n° 2016/21937-9, e teve como objetivo avaliar a associação entre a presença de alterações da função tireoidiana e incidência de depressão utilizando dados da linha de base e do seguimento de quatro anos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Foi concedido auxílio na modalidade de bolsa para Doutorado Direto, com vigência entre 01/01/2017 e 31/12/2019.