

Comparação de função cognitiva e depressão em pacientes hipotireoideos subclínicos com eutiroideos e hipotireoideos em tratamento, acima de 65 anos*

Comparison of cognitive function and depression among patients over 65 years in subclinical hypothyroidism, euthyroidism and hypothyroidism in treatment.

Manuhela Cintra de Freitas¹, Alessandro Gonçalves Campolina², Ricardo Luis Ribeiro³, Fábio Takashi Kitadai⁴

*Recebido do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), Serviço de Geriatria e Gerontologia, São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Avaliar a prevalência de depressão e déficit cognitivo em pacientes com hipotireoidismo subclínico e comparar com a prevalência em eutireoideos e hipotireoideos em tratamento, que tivessem os níveis de TSH dentro dos valores de referência.

MÉTODO: Estudo transversal, por análise de prontuários de pacientes em tratamento no setor de Geriatria e Gerontologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), com dosagem de TSH, T₄ livre, resultados de Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15). Realizou-se análise descritiva das variáveis sócio-demográficas e clínicas, teste do Qui-quadrado para avaliação da associação entre sintomas cognitivos e disfunção tireoidiana, Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis para a comparação da idade, escolaridade, MEEM e GDS-15.

RESULTADOS: A amostra foi composta por 37 mulheres e 9 homens com média de idade de 74 anos, sendo 26,1% com hipotireoidismo em tratamento, 32,6% com hipotireoidismo subclínico e 41,3% eutireoideos. A média do MEEM não variou de modo significativo nos 3 grupos avaliados ($p = 0,093$). A prevalência de sintomas depressivos pelo GDS-15 não variou significativamente nos três grupos avaliados ($p = 0,586$ e $p = 0,984$, respectivamente).

CONCLUSÃO: As prevalências de depressão e déficit cognitivo não se mostraram diferentes em pacientes idosos com eutiroidismo, hipotiroidismo subclínico ou hipotiroidismo em tratamento com níveis de TSH dentro dos valores de referência.

Descritores: Cognição, Depressão, Hipotireoidismo, Idoso.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: To assess the prevalence of depression and cognitive deficit in patients with subclinical hypothyroidism and compare with the prevalence in euthyroidism and hypothyroidism in treatment that had levels of TSH within the reference values.

METHOD: Cross-sectional study, analysis of records of patients undergoing treatment in the sector of Geriatrics and Gerontology of the Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), with dosage of TSH, free T₄, results of MMSE and GDS-15. Descriptive analysis of socio-demographic clinical variables, the Chi-square test to evaluate the association between cognitive symptoms and thyroid dysfunction, Analysis of Variance, made by the Kruskal-Wallis, for comparison of age, education, MMSE and GDS-15.

RESULTS: The sample was composed by 37 women and 9 men with an average age of 74 years, and 26.1% with hypothyroidism in treatment, 32.6% with subclinical hypothyroidism and 41.3% in euthyroidism. The average MMSE did not change in any significant way in the 3 groups evaluated ($p = 0.093$). The prevalence of depressive symptoms by GDS-15 did not change significantly in the 3 groups evaluated ($p = 0.586$, $p = 0.984$, respectively).

CONCLUSION: The prevalence of depression and cognitive deficit was not different in older individuals in euthyroidism, subclinical hypothyroidism or hypothyroidism, with TSH within the reference values.

Keywords: Cognition, Depression, Elderly, Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A relação entre disfunção tireoideana e doenças psiquiátricas é conhecida há quatro séculos, sendo que os pacientes com anormalidades da glândula tireóide podem apresentar alterações do humor e da cognição, como a depressão e as demências^{1,2}.

1. Médica Geriatria
2. Médico Geriatria, Mestre em Ciências pela UNIFESP
3. Médico Pediatra, Mestre em Saúde Materno Infantil pela UNISA
4. Médico Geriatria, Mestre em Reumatologia e Doutor em Ciências pela UNIFESP.

Apresentado em 19 de dezembro de 2008.
Aceito para publicação em 27 de fevereiro de 2009.

Endereço para correspondência:
Dr. Alessandro Gonçalves Campolina
Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM)
Serviço de Geriatria e Gerontologia
Rua Castro Alves, 60 - Aclimação
01532-001 São Paulo, SP.
Fones: (11) 3208-2211 - 8263-6376
E-mail: alecampolina@gmail.com

A incidência do hipotireoidismo aumenta a partir dos 60 anos, com frequência que varia de 0,5% a 5% nos casos de hipotireoidismo franco e de 15% a 20% nos casos de hipotireoidismo subclínico, sendo mais frequente em indivíduos do sexo feminino e na raça branca¹.

A apresentação clínica do hipotireoidismo nos indivíduos idosos é atípica e sintomas neuropsiquiátricos, como depressão e déficit cognitivo, podem ocorrer em aproximadamente 60% dos pacientes³.

O hipotireoidismo é considerado causa comum de demência reversível², que quando tratado adequadamente pode-se reverter o quadro de déficit cognitivo³.

A associação de depressão com hipotireoidismo franco é descrita na literatura científica, mas o mesmo não ocorre em relação ao hipotireoidismo subclínico. Entretanto, vários estudos indicam uma provável relação entre esta condição clínica e alterações psiquiátricas, embora ainda existam controvérsias².

O hipotireoidismo subclínico é um transtorno que se apresenta em qualquer etapa da vida, sendo a frequência maior na terceira idade.

Ainda que na sua maioria o hipotireoidismo subclínico seja assintomático, existem pacientes que referem ao menos um sintoma do hipotireoidismo franco. O tratamento medicamentoso ou expectante é a terapêutica recomendada, ainda que não exista consenso internacional⁶.

O hipotireoidismo subclínico é definido como a elevação da tireotrofina (TSH) associada a níveis séricos normais de tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃)². Estudos atuais têm aumentado as evidências que sugerem que o hipotireoidismo subclínico possa ser um fator predisponente para depressão, déficit cognitivo e demência⁴.

O diagnóstico de depressão é feito a partir do quadro clínico do paciente, sendo que um dos testes mais utilizados na literatura para a sua triagem é a Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15), que é validada para a população idosa⁷. A avaliação cognitiva feita com o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)⁸, também é um importante instrumento de rastreio aplicado na avaliação de idosos⁹.

O tratamento do hipotireoidismo é feito com levotiroxina. A dose inicial nos idosos é de 25 µg/dia. A dose é ajustada com base nos níveis de TSH e o objetivo do tratamento é o nível de TSH dentro dos limites da normalidade, idealmente na metade inferior da faixa de referência¹⁰.

Na maioria dos estudos, a prevalência de depressão tem sido maior nos indivíduos com hipotireoidismo subclínico, quando comparados com eutireoideos¹¹⁻¹⁵. Apenas um estudo encontrou diferença significativa da incidência de depressão entre estes mesmos grupos de pacientes¹⁶.

Já em relação à prevalência de depressão no hipotireoidismo franco: alguns autores encontraram maior prevalência nos pacientes hipotireoideos^{17,18}, enquanto outros não encontraram diferença significativa¹⁹.

Já a melhora da função cognitiva após tratamento com levotiroxina, amplamente estudada, tem resultados contraditórios. Alguns autores observaram melhora²⁰⁻²⁵, enquanto outros não encontraram diferença nas avaliações após tratamento²⁶⁻²⁸.

Eskelinen e col. estudaram a incidência de depressão e déficit cognitivo em hipotireoideos em tratamento e comparou

com indivíduos sem problema de tireóide, não encontrando diferença entre os grupos²⁹.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a prevalência de depressão e déficit cognitivo entre os pacientes hipotireoideos subclínicos e comparar com a prevalência em eutireoideos e hipotireoideos em tratamento que tenham níveis de TSH dentro dos valores de referência.

MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, realizado no setor de Geriatria e Gerontologia, composto por pacientes, regularmente matriculados, no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), no período de julho a outubro de 2007. Foram incluídos os pacientes que tivessem uma dosagem de TSH sérico, T₄ livre e diagnóstico ou não de hipotireoidismo, resultado de MEEM e GDS-15 no prontuário.

Foram selecionados 46 pacientes ambulatoriais, sendo os dados clínicos e sócio-demográficos levantados a partir de revisão de prontuário. A amostra foi composta por 37 mulheres e 9 homens com média de idade de 74 anos (idade mínima para inclusão de 65 anos). Todos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSPM, no retorno em consulta rotineira de 3 em 3 meses, conforme protocolo de atendimento do ambulatório de Geriatria e Gerontologia.

Os pacientes foram divididos em três grupos. O grupo 1 = 12 pacientes com hipotireoidismo tratado, com TSH entre 0,4 e 4 mUI/mL pelo método da quimioluminescência e T₄ livre dentro da faixa da normalidade (0,8 e 1,9 ng/dL pelo método da quimioluminescência) em uso de levotiroxina. O grupo 2 = 15 pacientes com hipotireoidismo subclínico, com TSH maior que 4 mUI/mL pelo método da quimioluminescência³⁰ e T₄ livre dentro da faixa de normalidade. E o grupo 3 = 19 pacientes eutireoideos (sem doença tireoideana), portanto não faziam uso de levotiroxina e tinham os níveis de TSH dentro dos valores de referência (entre 0,4 e 4 mUI/mL pelo método da quimioluminescência)³⁰.

Instrumentos de avaliação

1. Avaliação de déficit cognitivo: todos foram submetidos ao MEEM durante as consultas de rotina no setor de Geriatria e Gerontologia. O MEEM avalia orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção e cálculo, evocação e linguagem. Pode variar de 0 a 30 pontos e é altamente influenciado pelo nível de escolaridade. As notas de corte por escolaridade são: 20 (para analfabetos); 25 (para 1 a 4 anos); 26 (de 5 a 8 anos); 28 (de 9 a 11 anos) e 29 (para indivíduos com escolaridade superior a 11 anos)⁹.

2. Avaliação de depressão: os pacientes foram submetidos à escala de depressão geriátrica (GDS-15) durante as consultas de rotina. O score podia variar de 0 a 15 pontos e quando acima de 5 pontos era sugestivo de depressão⁷.

3. Avaliação laboratorial: a dosagem de T₄ livre e TSH séricos foram realizadas pelo método de quimioluminescência³⁰⁻³², solicitados durante as consultas de rotina no setor de Geriatria e Gerontologia.

Análise estatística

Os resultados foram compilados no programa Excel do pacote Office da Microsoft®. Os cálculos estatísticos foram feitos no programa SigmaStat. Fez-se um resumo estatístico do nível de TSH para os 3 grupos separadamente. Para a associação entre presença ou ausência de déficit cognitivo entre os 3 grupos utilizou-se o teste do Qui-quadrado³³. Para a comparação da idade, escolaridade, MEEM e GDS entre os três grupos utilizaram-se a Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis³³. Considerou-se risco $\alpha \leq 0,05$ ou 5% para a rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra a maior frequência de indivíduos do sexo feminino e a maior frequência de indivíduos pertencentes ao grupo III (eutiroidismo) na amostra.

A tabela 2 mostra a proximidade das médias de idade dos indivíduos dos 3 grupos.

A tabela 3 mostra a variação significativa do nível de escolaridade dos indivíduos pertencentes aos 3 grupos avaliados ($p = 0,042$), com os indivíduos do grupo 1 apresentando os níveis mais altos de escolaridade.

A tabela 4 mostra que os resultados dos MEEM dos indivíduos dos 3 grupos não variaram de modo significativo ($p = 0,093$). Os pacientes do grupo 2 (hipotireoidismo em tratamento) apresentaram um MEEM médio de 26,3, os do grupo II (hipotireoidismo subclínico) de 23,6 e os do grupo 3 (eutireoidismo) de 23,9.

A tabela 5 mostra que com relação a presença de déficit cognitivo não houve variação nos três grupos avaliados ($p = 0,586$).

A tabela 6 mostra que o GDS-15 também não variou nos três grupos avaliados ($p = 0,984$).

A associação da presença ou ausência de sintomas depressivos entre os grupos 1, 2 e 3 não foi possível de ser analisada.

Tabela 1 – Distribuição por sexo dos pacientes dos três grupos estudados.

Grupos	Sexo					
	Feminino	%	Masculino	%	Total	%
1	11	29,7	1	11,1	12	26,1
2	12	32,4	3	33,3	15	32,6
3	14	37,8	5	55,6	18	41,3
Total	37	100,0	9	100,0	46	100,00

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Tabela 2 - Comparação das idades entre os grupos estudados.

Idade	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	71,2	74,2	76,7	74,4
Mediana	70,5	70,0	77,0	72,0
Amplitude de variação	9	25	20	15
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Teste do Qui-quadrado = 3,554

Valor de $p = 0,169$

Tabela 3 – Comparação da escolaridade (em anos) entre os grupos estudados.

Escolaridade	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	6,4	4,4	3,6	4,6
Mediana	4,5	4,0	3,0	4,0
Amplitude de variação	9	18	11	18
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Teste do Qui-quadrado = 6,346

Valor de $p = 0,042$

Grupo 1 > Grupos 2 e 3.

Tabela 4 – Comparação do MEEM entre os grupos estudados.

MEEM	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	26,3	23,6	23,9	24,4
Mediana	26,5	24,0	24,0	25,0
Amplitude de Variação	6	11	14	14
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo; MEEM = Mini-Exame do Estado Mental.

Teste do Qui-quadrado = 4,759

Valor de $p = 0,093$

Tabela 5 – Associação da presença ou ausência de déficit cognitivo entre os grupos estudados.

Grupos	Déficit Cognitivo					
	Sim	%	Não	%	Total	%
1	5	20,0	7	33,3	12	26,1
2	9	36,0	6	28,6	15	32,6
3	11	44,0	8	38,1	19	41,3
Total	25	100,0	21	100,0	46	100,0

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Teste Qui-quadrado = 1,067

Valor de $p = 0,586$

Tabela 6 – Comparação do GDS-15 entre os Grupos Estudados.

GDS-15	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	4,8	5,5	5,2	5,2
Mediana	4,0	4,0	4,0	4,0
Amplitude de variação	11	14	14	14
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo; GDS-15 = Escala de Depressão Geriátrica.

Teste Qui-quadrado = 0,032

Valor de $p = 0,984$

DISCUSSÃO

Vários estudos revelam o aumento da prevalência de hipotireoidismo ou hipotireoidismo subclínico em mulheres com avançar da idade³⁴.

O envelhecimento da população acompanhado da solidão em idosos facilita o aparecimento da depressão. Esta doença é provavelmente a principal causa de sofrimento do idoso e ocorre diminuição considerável na qualidade de vida³⁵.

Apesar de na literatura o hipotireoidismo estar classicamente associado a distúrbios do humor, na prática clínica nem sempre esse fato recebe a devida atenção³⁶.

A depressão é uma das principais síndromes geriátricas. É uma doença crônica ou recorrente que tem consequências devastadoras no idoso. A prevalência difere segundo o método e a referência utilizada, mas pode ser de 10% a 27%³⁵.

Chueire, Romaldini e Ward observaram que depressão foi mais frequente entre indivíduos com hipotireoidismo subclínico que entre indivíduos com hipotireoidismo clínico tratado. Hipotireoidismo subclínico aumentou o risco para um paciente apresentar depressão em mais de quatro vezes¹¹.

Oliveira e col. verificaram que 12,8% dos pacientes hipotireoideos apresentavam diagnóstico de depressão estabelecido por especialista³⁶.

Apolinário e col. constataram que os pacientes com hipotireoidismo subclínico, comparados com indivíduos normais, evidenciaram um aumento estatisticamente significativo dos sintomas depressivos e ansiosos¹².

Almeida e col. encontraram prevalência aumentada de transtornos psiquiátricos no hipotireoidismo subclínico em comparação ao grupo de indivíduos normais, sendo o transtorno do humor o de maior frequência. Sintomas de depressão foram 2,3 vezes menos frequentes entre os eutireoideos, quando o instrumento utilizado foi a escala de Beck¹³.

Teixeira e col. encontraram nível médio de TSH, no hipotireoidismo subclínico, de $7,76 \pm 2,9$ μ UI/mL e $1,66 \pm 0,6$ μ UI/mL nos eutireoideos. O nível de T4L foi menor no hipotireoidismo subclínico, apresentando correlação linear negativa com TSH. Ocorreu maior frequência de escore clínico anormal, de sintomas de depressão, pela escala de Beck no hipotireoidismo subclínico. A presença de sintomas de depressão e ansiedade associou-se de forma positiva com pontuação no escore clínico e níveis de TSH. Não houve associação entre achados clínicos ou psiquiátricos e etiologia do hipotireoidismo subclínico, idade ou menopausa¹⁴.

A alta frequência de sintomas depressivos em uma amostra pode estar exacerbada pela predominância de pacientes do sexo feminino. Depressão ocorre na população geral numa relação de 2 a 3 mulheres para 1 homem³⁷.

Gussekloo e col. verificaram que em idosos acima de 85 anos, não existe relação entre níveis séricos de TSH e limitações nas atividades de vida diária, na ocorrência de sintomas depressivos e deterioração cognitiva³⁸.

Distúrbios da memória ou perdas cognitivas com comprometimento da memória estão entre os problemas mais comuns trazidos pelo idoso ao consultório médico³⁹. Esta queixa pode ser o que se denominam de queixa subjetiva de memória quando descartada possibilidade de doenças, como a depressão, que pode causar declínio cognitivo reversível a partir do momento em que se controla a depressão, ou até mesmo o quadro inicial das diferentes demências⁴⁰.

A depressão e a demência constituem duas das enfermidades mais prevalentes em psicogeriatría. Com frequência se associam, ou mesmo uma pode simular a outra, o que ocasiona dificuldades diagnósticas⁴¹.

Estima-se que a prevalência de depressão maior associada à demência do tipo Alzheimer se situe na faixa de 20% e 25%,

e a da depressão menor e outras síndromes depressivas na faixa de 20% a 30%^{42,43}, embora estudos epidemiológicos que utilizaram critérios metodológicos distintos reportem taxas de prevalência muito variáveis entre 0% e 87%⁴⁴.

Alterações comportamentais estão comprovadamente associadas ao hipotireoidismo há mais de 50 anos⁴⁵. As alterações descritas são distúrbios do humor incluindo ansiedade grave com agitação (loucura mixedematosa) e depressão, e alterações cognitivas, incluindo déficit de memória e atenção, perturbação da linguagem e agitação psicomotora¹.

Em recente revisão da literatura, entre 2.781 pacientes com demência, detectou-se apenas um caso de demência associada ao hipotireoidismo, reversível com a reposição hormonal⁴⁶.

O hipotireoidismo clínico também se associa à comprometimento na aprendizagem, fluência verbal, habilidade visoespacial e alguns aspectos de atenção e velocidade motora⁴⁷. O hipotireoidismo tem sintomas semelhantes aos da depressão como: lentificação da fala, diminuição do rendimento intelectual, fadiga, diminuição do apetite e apatia⁴⁸; e sintomas semelhantes aos da demência como: diminuição da memória, diminuição do rendimento intelectual. Com o tratamento do hipotireoidismo pode haver melhora dessas manifestações clínicas⁴⁹.

A depressão associada ao hipotireoidismo usualmente responde a levotiroxina⁵⁰, porém pode haver apenas melhora parcial de recuperação da função neurocognitiva com a reposição hormonal¹.

Del Ser Quijano, encontrou pior desempenho cognitivo em pacientes com hipotireoidismo moderado a grave, em comparação com hipotireoidismo leve e subclínico, desempenho esse que melhorou após a reposição hormonal²⁴.

Estudos iniciais sugeriram uma melhora da demência com o uso de Levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo. Porém, estudos posteriores mostraram resultados contraditórios⁵.

Os dados obtidos neste estudo não diferem da literatura, demonstrando que não há associação entre hipotireoidismo subclínico, depressão e declínio cognitivo. Possivelmente não há relação fisiopatológica dos mecanismos hormonais tireoideos com estas enfermidades⁶.

A falta de relação fisiopatológica hormonal pode justificar a ausência de resposta do tratamento do hipotireoidismo na melhora clínica da depressão e demência.

Entretanto, devem-se considerar os casos de hipotireoidismo que desenvolvem demência ou depressão ao longo de seu curso clínico, e os casos de depressão ou demência em que o hipotireoidismo pode coexistir como uma segunda doença não diagnosticada.

CONCLUSÃO

No presente estudo, em que foi avaliada a prevalência de depressão e déficit cognitivo entre os pacientes hipotireoideos clínico e subclínico, e comparou-se com os pacientes sem hipotireoidismo, não houve diferença entre os grupos. Sugere-se a realização de outros estudos com maior número de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 1998; 158:1413-1418.
2. Almeida C, Brasil MA, Reis FA, et al. Hipotireoidismo subclínico e alterações neuropsiquiátricas: uma revisão. *J Bras Psiquiatr* 2004;53:100-108.
3. Liberman S. Doenças da Tireóide e Paratireóide. In: Freitas EV, Cançado FAX, Doll J, et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 2ª Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006;787-788.
4. Davis JD, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly. *Curr Psychiatry Rep*, 2003;5:384-390.
5. Fylkesnes SI, Nygaard HA. Dementia and hypothyroidism. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:905-957.
6. Saéz JG, Martínez FC, Fernández PG, et al. Updating on subclinical hypothyroidism. *Rev Cuba Endocrinol*, 2005;16.
7. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 1983;17:37-49.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975;12:189-198.
9. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, et al. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003;61(3-B):777-781.
10. Jameson JL, Weetman AP. Distúrbios da Glândula Tireóide. In: Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison Medicina Interna*. 15ª Ed, Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002;52-55.
11. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007;44:21-28.
12. Appolinario JC, Fontenelle LF, Rodrigues ALC, et al. Symptoms of depression and anxiety among patients with subclinical hypothyroidism. *J Bras Psiquiatr*, 2005;54:94-97.
13. Almeida C, Brasil MA, Costa AJ, et al. Subclinical hypothyroidism: psychiatric and symptoms. *Rev Bras Psiquiatr*, 2007;29:157-159.
14. Teixeira Pde F, Reuters VS, Almeida CP, et al. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in sub clinical hypothyroidismo. *Rev Assoc Med Bras*, 2006;52:222-228.
15. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression?. *Am J Psychiatry*, 1993;150:508-510.
16. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997;21:925-935.
17. Guimarães JMN. Níveis de TSH e sintomas depressivos em mulheres acima de 35 anos do município do Rio de Janeiro (dissertação). Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2007
18. Constant EL, Adam S, Seron X, et al. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc*, 2005;11:535-544.
19. Demet MM, Ozmen B, Deveci A, et al. Depression and anxiety in hypothyroidism. *West Indian Med J*, 2003;52:223-227.
20. Nyström E, Caidahl K, Fager G, et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63-75.
21. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig*, 1993;71:367-371.
22. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med*, 1996;11:744-749.
23. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, et al. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul*, 2002;36:115-122.
24. del Ser Quijano T, Delgado C, Martínez Espinosa S, et al. Cognitive deficiency in mild hypothyroidism. *Neurologia*, 2000;15:193-198.
25. Bono G, Fancellu R, Blandini F, et al. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand*, 2004;110:59-66.
26. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*, 2001;323(7318):891-895.
27. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med*, 2001;112:348-354.
28. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:145-153.
29. Eskelinen SI, Vahlberg TJ, Isoaho RE, et al. Associations of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly adults. *Endocr Pract*, 2007;13:451-457.
30. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem*, 1995;41:367-374.
31. Witherspoon LR, el Shami AS, Shuler SE, et al. Chemically blocked analog assays for free thyronines. I. The effect of chemical blockers on T4 analog and T4 binding by albumin and by thyroxin-binding globulin, *Clin*

- Chem, 1988;34:9-16.
32. Witherspoon LR, el Shami AS, Shuler SE, et al. Chemically blocked analog assays for free thyronines. II. Use of equilibrium dialysis to optimize the displacement by chemical blockers of T4 analog and T3 analog from albumin while avoiding displacement of T4 and T3 from thyroxin-binding globulin. *Clin Chem*, 1988;34:17-23
 33. Siegel S, Castellan Jr NJ. *Non Parametric Statistics*. 2nd Ed, Mew York: McGraw-Hill Internacional Editions, McGraw-Hill Press; 1988.
 34. Morganti S, Ceda GP, Saccani M, et al. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest*, 2005;28(Suppl11):101-104.
 35. Navarro AS, Ávila-Funes JA. La depresión: particularidades clínicas y consecuencias en el adulto mayor. *Gac Med Mex*, 2007;143:141-148.
 36. Oliveira MC, Pereira Filho AA, Schuch T, et al. Sinais e Sintomas Sugestivos de Depressão em Adultos com Hipotireoidismo Primário. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2001;45:570-575.
 37. American Psychiatric Association: *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4^a Ed, Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
 38. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the "Leiden 85-plus Study". *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2006;150:90-96.
 39. Ramos LR, Montañó MBMM. Distúrbios da memória e demência no idoso. *Rev Bras Med*, 2005;62:29-37.
 40. Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, et al. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. *Psychol Med*, 1995;25:105-120.
 41. Cunha UGV, Valle EA, Melo RA, et al. Tratamento farmacológico da depressão associada à demência. *J Bras Psiquiatr*, 2005;54:236-241.
 42. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002;10:125-128.
 43. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002;10:129-141.
 44. Porsteinsson AP, Tariot PN, Schneider LS. Mood disturbances in Alzheimer's disease. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1997;2:265-275.
 45. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J*, 1949;2:555-562.
 46. Clarnette RM, Patterson CJ. Hypothyroidism: does treatment cure dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994;7:23-27.
 47. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN, et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc*, 1992;40:325-335.
 48. Ballone GJ. Tireóides e Emoções; in *PsiquWeb*, Internet, disponível em <http://www.psiqweb.med.br>, revisto em 2005.
 49. Vaisman M, Reis FAA. Hipotireoidismo. *Rev Bras Med*, 2000;57:169-175.
 50. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid*, 1998;8:951-956.