

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Biociências
Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

Associação entre Hormônios Tiroideanos e Temperamento

Autora
Luiza Wilges Kist

Orientador
Dr. Diogo Rizzato Lara

Porto Alegre, RS
Fevereiro 2009

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Biociências
Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

Associação entre Hormônios Tiroideanos e Temperamento

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Biologia Celular e Molecular,
como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre.

Porto Alegre, RS
2009

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo incentivo, compreensão, carinho, paciência e sacrifício em mais essa etapa da minha vida.

Ao meu orientador Diogo Rizzato Lara, pela sabedoria, atenção, apoio e auxílio prestado durante a realização deste trabalho.

A colega Taise M. Lorenzi pela grande ajuda na realização deste trabalho.

Ao colega Gustavo Dutra, pela coleta em seu laboratório dos dados desta pesquisa.

Às minhas queridas amigas pela amizade e estímulo.

Enfim, a todos que me ajudaram de uma forma ou outra para que esse trabalho se concretizasse.

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
1 TEMPERAMENTO	7
1.1 Os modelos de Cloninger e Akiskal de temperamento	7
1.2 O modelo bidimensional de Medo e Raiva/Vontade ou de Ativação-Inibição	9
2 HORMÔNIOS DA TIREOIDE	12
2.1 O que são, como agem e fisiologia.....	12
2.2 Doenças da Tireoide.....	14
2.3 Hormônios da Tireoide e Cérebro.....	16
2.4 Hormônios da Tireoide e Transtornos Mentais	17
2.4.1 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide e Aspectos Psiquiátricos	17
2.4.2 Anormalidades no Eixo HPT e Transtornos do Comportamento.....	18
2.4.3 Alterações no Eixo HPT e as Monoaminas Cerebrais.....	21
2.4.4 Disfunções Tireoideanas Subclínicas e Aspectos Psiquiátricos.....	22
OBJETIVOS	24
Objetivo Geral	24
Objetivo específico	24
Hipótese	24
ARTIGO CIENTÍFICO	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXO I	45
Escala de Temperamento Afetivo e Emocional (ETAFE).....	45
ANEXO II	52
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	52
ANEXO III	54
Comprovante de submissão do artigo.....	54

RESUMO

O temperamento é o viés automático no terreno das emoções e da motivação, influenciando humor, comportamento e o desenvolvimento da personalidade. A disfunção da tireoide é mais prevalente em pacientes com transtorno de humor e pode interferir na resposta ao tratamento. No entanto, a relação entre a função da tireoide e o temperamento tem sido pouco estudada. *Métodos:* 143 sujeitos (103 mulheres) preencheram a Escala de Temperamento Afetivo e Emocional (ETAFE) e foram avaliados os níveis séricos de TSH, T₄ livre e T₃ livre. *Resultados:* Houve uma proporção significativamente maior de ciclotímicos do que eutímicos no grupo com TSH elevado (>4 mIU/L, p<0.05). Mulheres com TSH<4 mIU/L tiveram escores significativamente maiores de temperamento ansioso e menores de temperamento irritável. Entre voluntários com TSH<4 mIU/L, houve uma correlação positiva de T₄ livre com escores de temperamento apático (r=0.23, p<0.01). Esta correlação persistiu em homens (r=0.33, p=0.037) e em mulheres (r=0.22, p=0.026) e na análise incluindo somente voluntários sem qualquer medicação (r=0.23, p=0.015, n=108). *Conclusão:* Os hormônios tireoideanos parecem estar associados com o temperamento de modo não linear. Achados em pacientes com transtornos de humor e hipotireoidismo subclínico não podem ser generalizados para o entendimento do papel fisiológico dos hormônios tireoideanos nos temperamentos afetivos e emocionais.

Palavras-chave: temperamento, hormônios tireoideanos.

ABSTRACT

Temperament is the automatic emotional and motivational bias, influencing mood, behavior and personality development. Thyroid dysfunction is more prevalent in patients with mood disorder and may interfere with treatment responsiveness, but the relationship between thyroid function and temperament has been less studied.

Methods: 143 subjects (103 females) who completed the Combined Emotional and Affective Temperament Scale were evaluated for TSH, free T₄ and free T₃ levels.

Results: There was a significantly higher proportion of cyclothymics than euthymics in the high TSH group (>4 mIU/L, $p < 0.05$). Female volunteers with TSH < 4 mIU/L had significantly higher scores for anxious and lower scores for irritable temperaments. Among volunteers with TSH < 4 mIU/L, there was a positive correlation of free T₄ with apathetic temperament score ($r = 0.23$, $p < 0.01$). This correlation persisted in males ($r = 0.33$, $p = 0.037$) and females ($r = 0.22$, $p = 0.026$) and if only volunteers with no medication at all were included ($r = 0.23$, $p = 0.015$, $n = 108$). *Conclusion:* Thyroid hormones seem to be associated with temperament in a non-linear way. Findings in patients with mood disorders and subclinical hypothyroidism cannot be generalized to understand the physiological role of thyroid hormones on emotion and affect.

Keywords: temperament, thyroid hormones.

INTRODUÇÃO

1 TEMPERAMENTO

O temperamento é a base do humor e está ligado às sensações e motivações básicas e automáticas da pessoa no âmbito emocional. É herdado geneticamente e regulado biologicamente e pode ser observado nos primeiros meses de vida (Cloninger et al. 1993). Existem diversas maneiras para classificarmos os tipos de temperamento, e diferentes propostas já foram elaboradas para compreendê-lo (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006).

O conceito de temperamento tem como âncora histórica importante a proposta de Galeno e Hipócrates, que se baseava na predominância de líquidos ou humores biológicos. A partir daí propuseram os temperamentos colérico, melancólico, sanguíneo e fleumático (Akiskal, 2005a). Outros modelos mais atuais de temperamento incluem a proposta dos temperamentos afetivos baseada nas noções de Kraepelin (1899/1921 trans.) e de Kretschmer (1936) sobre predisposição, recuperado e ampliado por Akiskal; e o modelo psicobiológico de temperamento proposto por Cloninger e colaboradores (1993).

1.1 Os modelos de Cloninger e Akiskal de temperamento

O modelo de personalidade e temperamento de Cloninger aborda tanto a personalidade normal quanto a patológica. Entretanto, não foi criado para identificar indivíduos com alto risco para transtornos de humor e comportamento. A força principal do modelo de Cloninger é que cada dimensão do temperamento foi identificada e caracterizada como relativamente “pura”, relacionados às emoções

básicas, e interpretadas como medo, raiva, apego ou dependência emocional e ambição ou determinação (Cloninger et al., 1993).

Para Cloninger (1993), o pessimismo, medo do incerto, timidez e baixa energia ou fadiga estão relacionados à esquiva ao dano, associada ao alto medo. Já o baixo medo ou baixa esquiva ao dano está relacionado com otimismo, confiança e extroversão.

Pessoas com alta busca de novidades são impulsivas, irritáveis, curiosas e extravagantes, buscando gratificação imediata. O prazer, estimulação e a liberdade são muito valorizadas para pessoas com alta busca de novidades, sendo, portanto, muito envolvidas com o que querem (Cloninger et al., 1993). Pessoas com baixa raiva e busca de novidades são reservados, estóicos, reflexivos e pacientes, logo, mais adaptáveis à rotina. Dados têm mostrado que mulheres apresentam maior esquiva ao dano ou traços de medo do que os homens (Cloninger et al., 1994; Pelissolo e Lepine, 2000; Miettunen et al., 2004; Hariri et al., 2005).

Já Akiskal baseia seu modelo no conceito de predisposição de humor. Hipertímico, ciclotímico, irritável e depressivo foram os principais tipos propostos originalmente por Kraepelin, e mais recentemente o tipo ansioso foi adicionado por Akiskal (Akiskal, 2005a,b).

O temperamento ansioso apresenta sobreposições de características com o depressivo e o ciclotímico, assim como o irritável, com o hipertímico e o ciclotímico. O modelo de Akiskal captura o estilo afetivo básico e padrão de humor, assim como identifica indivíduos com alto risco para transtornos de humor, pois é mais prevalente em parentes de pacientes com transtorno de humor (Akiskal et al., 1998; Akiskal, 2005a; Karam et al., 2005).

Quanto aos temperamentos afetivos, o temperamento hipertímico é mais prevalente em homens, e o ciclotímico, em mulheres (Erfurth et al., 2005).

1.2 O modelo bidimensional de Medo e Raiva/Vontade ou de Ativação-Inibição

Esse modelo bidimensional é um passo para a integração dos avanços da psiquiatria com os conhecimentos neurocientíficos emergentes sobre emoções, comportamento e personalidade de modo integrado nas diversas áreas de estudo (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006).

O humor não pode ser modulado por um único fator ou mudar em um único eixo, ou seja, não é unidimensional, porque entre os pólos eufórico e triste, há a eutímia e os estados mistos. Nesse modelo, a ativação (vontade/agressividade) e a inibição (medo e cautela) são os dois fatores ou eixos envolvidos e consistem em um conjunto de características psicológicas e comportamentais, e qualquer combinação entre eles é possível. Estas combinações determinam as expressões de humor, de comportamento e de personalidade. A riqueza do mundo mental não pode se restringir a apenas medo e raiva/vontade, mas não há como concebê-lo sem compreender e reconhecer a importância e complexidade desses traços (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006).

As variadas combinações e permutações de medo e raiva/vontade podem prever a maior parte dos perfis de humor, tanto os saudáveis como os patológicos (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006).

A combinação de baixo medo e baixa vontade/raiva (temperamento lábil) pode representar uma predisposição para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). O baixo medo estaria associado ao temperamento desinibido ou hiperativo e o apático, à baixa raiva/vontade. A predisposição para eutímia resultaria da combinação de traços moderados de medo e vontade/raiva, sendo que a ativação é mais expressa com a vontade do que como raiva. Já o temperamento

ciclotímico e o hipertímico, e provavelmente o irritável, predispõem para o Transtorno Bipolar (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006).

Autores como Eysenck (1987) e Gray (1999) já propuseram modelos bidimensionais para o temperamento. O modelo desenvolvido por Lara (2006), também adota uma estrutura bidimensional (traços de medo e raiva/vontade) inspirada nas propostas de Cloninger e Akiskal, unindo as duas abordagens (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006).

Segundo esse modelo, há 10 temperamentos afetivos básicos que emergem das diversas combinações de ativação e inibição em intensidades baixa, moderada e alta (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006):

Depressivo (baixa ativação e alta inibição): tendência à tristeza e a melancolia; vê pouca graça nas coisas; tende a se desvalorizar; não gosta de mudanças; prefere ouvir a falar.

Ansioso (média ativação e alta inibição): muito cauteloso; frequentemente inseguro e apreensivo; imagina que coisas ruins estão prestes a acontecer; tenta evitar situações de risco; está sempre alerta e vigilante.

Ciclotímico (alta ativação e alta inibição): humor imprevisível e instável (altos e baixos), que muda rapidamente ou de maneira desproporcional aos fatos; tem fases de grande energia, entusiasmo e agilidade que se alternam com lentidão, perda de interesse e desânimo.

Disfórico (alta ativação e média inibição): forte tendência a sentir-se agitado, ansioso e irritado ao mesmo tempo, sem períodos claros de alta energia e entusiasmo.

Apático (baixa ativação e média inibição): pacífico, com pouca iniciativa, com frequência se desliga do que os outros estão dizendo ou fazendo, muitas vezes não conclui o que começou e tende à lentidão.

Eutímico (média ativação e média inibição): humor equilibrado e previsível, que costuma mudar só à frente de um motivo claro; é bem disposto e, em geral, se sente de bem com a vida.

Irritável (alta ativação e média inibição): muito sincero, direto e determinado, mas também irritado, explosivo e desconfiado.

Lábil (baixa ativação e baixa inibição): inquieto e dispersivo; com frequência se desliga do que os outros estão dizendo ou fazendo; muitas vezes pode agir sem pensar nas consequências; às vezes pode ser inconveniente sem se dar conta no momento; muda de humor ou de interesse rapidamente, não conclui muitas coisas que começa; tende a ser explosivo, mas quando se irrita, logo fica bem de novo.

Hiperativo ou Desinibido (média ativação e baixa inibição): muito ativo, espontâneo e distraído; também age muitas vezes sem pensar e toma atitudes inconsequentes quando se irrita, logo fica bem de novo.

Hipertímico (alta ativação e baixa inibição): sente-se muito confiante e determinado, está sempre de bom humor; diverte-se facilmente, adora novidades e está sempre pronto para novas atividades; faz várias coisas sem cansar; quando quer alguma coisa, vai atrás e consegue conquistá-las; tem forte tendência à liderança.

2 HORMÔNIOS DA TIREOIDE

2.1 O que são, como agem e fisiologia

Os hormônios tireoideanos T_3 (triiodotironina) e T_4 (tetraiodotironina ou tiroxina) são secretados pela tireoide e são essenciais para o crescimento e maturação de diversos tecidos-alvo, incluindo sistema nervoso (Bauer et al., 2002; Gilbert e Sui, 2006; Samuels et al., 2007).

Dois fatores são indispensáveis para a biossíntese hormonal: o hormônio tireoestimulante (TSH) e a disponibilidade de iodo (Gentile et al., 1995). É no hipotálamo onde ocorre a síntese do Hormônio Liberador de Tireotrofina, o TRH. Este hormônio tem por função liberar o TSH produzido pela adeno-hipófise. Através do sistema porta-hipofisário o TRH atinge a hipófise anterior que secretará o hormônio tireoestimulante, o TSH (Gentile et al., 1995; Zoeller e Crofton, 2000).

A secreção de TSH e sua estimulação pelo TRH são moduladas pelos níveis de cortisol, esteróides sexuais e hormônio do crescimento. A secreção do TRH pelos neurônios hipotalâmicos é modulada por serotonina, noradrenalina e histamina (Scanlon e Hall, 1995).

O TSH hipofisário liga-se a receptores nos folículos da tireoide e estimula a sua atividade. As células foliculares da tireoide captam e oxidam as moléculas de iodo presentes na circulação e a acumulam em seu interior para a síntese e iodação da tireoglobulina e das iodotironinas T_3 e T_4 . Dentro destas células o iodo é combinado com proteínas para formar os hormônios tireoideanos T_3 e T_4 (Zoeller e Crofton, 2000; Rodrigues, 2003).

Após ocorrer a iodetação dos resíduos de tironina ocorre a formação da MIT (monoiodotironina) e da DIT (diiodotironina). Quando dois resíduos de DIT se ligam

forma-se o T_4 . A ligação de um resíduo de DIT e outro de MIT forma o T_3 (Gentile et al., 1995).

Toda a produção e liberação de hormônios tireoideanos encontra-se sob regulação de um engenhoso sistema de *feedback*. O *feedback* negativo da liberação de TSH e de TRH depende da concentração de hormônios tireoideanos livres. O *feedback* negativo ocorre quando a secreção de hormônios é excessiva e, como consequência ocorre a inibição da secreção destes hormônios (Scanlon e Hall, 1995; Zoeller e Crofton, 2000; Rodrigues, 2003).

O hipotálamo e a hipófise são sensíveis aos níveis plasmáticos de T_3 e T_4 . Quando os níveis de hormônios tireoideanos diminuem, o hipotálamo aumenta a secreção do TRH, que age sobre a hipófise estimulando a secreção de TSH. O TSH é então secretado na circulação e atua na glândula tireoide estimulando a captação de iodo, a produção de hormônios tireoideanos e a sua liberação (Refetoff e Nicoloff, 1995). Este sistema auto-regulado mantém os níveis de T_3 e T_4 dentro da normalidade.

Uma pequena fração de T_3 e T_4 encontra-se na forma livre e esta fração é que tem ação em praticamente todo o corpo, regulando o metabolismo das células de diferentes órgãos (Refetoff e Nicoloff, 1995; Rodrigues, 2003).

O T_4 e T_3 entram nas células-alvo por transporte ativo. As células-alvo armazenam concentrações de T_3 e T_4 dez vezes superiores às da circulação. Os hormônios captados pelo fígado são glicuronados e excretados na bile (Refetoff e Nicoloff, 1995; Zoeller e Crofton, 2000).

2.2 Doenças da Tireoide

Quando os níveis hormonais sofrem alterações podem ocorrer diferentes patologias. Os principais distúrbios que afetam a função da tireoide são o hipertireoidismo (excesso de função) e o hipotireoidismo (diminuição da função). Em pacientes com hipertireoidismo não tratado observa-se níveis de TSH abaixo do normal com níveis de T₃ e T₄ livres elevados ou até mesmo normais nos casos mais leves. Já no hipotireoidismo não tratado os níveis de TSH estão elevados e os hormônios tireoideanos podem estar baixos ou normais (Nicoloff e Lopresti, 1995).

A alteração mais frequente de função da tireoide é o hipotireoidismo, em que a tireoide produz pouca quantidade de hormônio. Existem várias causas, mas todas elas produzem um quadro semelhante: o metabolismo diminui e as funções do organismo, tanto físicas como mentais, ficam mais lentas. Manifestações clínicas como fadiga, fraqueza, intolerância ao frio, constipação intestinal, ganho de peso, unhas quebradiças, câibras musculares, depressão, dificuldade de concentração, irregularidades menstruais e infertilidade podem estar presentes no hipotireoidismo (Utiger, 1995).

O hipotireoidismo em crianças e lactentes resulta em uma lentificação acentuada do crescimento e do desenvolvimento, com graves consequências, como retardo mental (Haddow et al., 1999; Chan e Kilby, 2000; Gilbert e Sui, 2006).

A diminuição da ação dos hormônios sobre os tecidos pode ser causada principalmente por (Utiger, 1995):

- Tireoidite Auto-imune: é provavelmente a causa mais comum de hipotireoidismo. Nesta patologia, o sistema imunológico desenvolve uma resposta imune contra a tireoide causando danos a essa glândula e comprometendo a sua capacidade de produzir hormônios tireoideanos.

- Tratamentos que reduzem a capacidade da tireoide de produzir hormônios, como no uso de iodo radioativo, para tratamento de hipertireoidismo, ou cirurgia com retirada parcial ou total da glândula tireoide.

- Cretinismo: defeito funcional da tireoide no período neonatal. Causas raras de hipotireoidismo neonatal são a administração durante a gravidez de iodetos, drogas anti-tireoideas ou iodo radioativo.

O hipotireoidismo é tratado com reposição hormonal de levotiroxina sódica. A dose ideal varia para cada paciente, e o objetivo da reposição hormonal é a obtenção de níveis normais de TSH, levando o paciente ao estado eutireoideo (Utiger, 1995).

O hipertireoidismo ocorre quando a tireoide produz mais hormônios que o normal. Isso faz com que o organismo aumente o metabolismo. Uma das principais causas é a Doença de Graves, também conhecida como Bócio Tóxico Difuso, onde os anticorpos agem contra os receptores de TSH resultando na hipersecreção de T_3 e T_4 (Mckenzie e Zakarija, 1995).

Outras causas frequentes são o Bócio Multinodular Tóxico (Doença de Plummer), o adenoma hiperfuncionante único e administração excessiva de hormônios tireoideanos. O hipertireoidismo ocorre de quatro a oito vezes mais em indivíduos do sexo feminino do que em indivíduos do sexo masculino. Os sintomas clássicos do hipertireoidismo são intolerância ao calor, taquicardia, fraqueza muscular, tremores, labilidade emocional, emagrecimento acompanhado por aumento do apetite, sudorese, insônia, diarreia, fadiga persistente, dispnéia de esforço e palpitações. Os sintomas psiquiátricos no hipertireoidismo caracterizam-se, em geral, por um quadro depressivo, do tipo agitado e com alto grau de ansiedade. A associação entre fadiga e insônia é frequente, enquanto que transtornos psicóticos manifestam-se apenas nas crises agudas ou estágios avançados de

hipertireoidismo. O aspecto apático, a instabilidade de humor e a ansiedade são frequentes em idosos. Habitualmente, os sintomas neuropsiquiátricos desaparecem com tratamento com anti-tireoideanos, mas devemos estar atentos para a presença de sintomas psicóticos e avaliar a necessidade de implementar antipsicóticos ao tratamento (Juruena e Martins, 2001).

O tratamento do hipertireoidismo tem como objetivo a normalização dos níveis séricos de T₃ e T₄. Isto pode ser obtido através da retirada da glândula tireoide por cirurgia ou administração de radioiodo (Mckenzie e Zakarija, 1995).

2.3 Hormônios da Tireoide e Cérebro

O cérebro é um importante órgão alvo para ação dos hormônios tireoideanos. Os hormônios tireoideanos estão em altas concentrações no tecido cerebral e exercem vários efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) (Bauer et al., 2002; Samuels et al., 2007).

O SNC tem papel fundamental na regulação do sistema endócrino. O cérebro é alvo de diversos hormônios que podem alterar o humor e o comportamento (Espósito et al., 1997). Os hormônios tireoideanos são essenciais para o desenvolvimento e o funcionamento normal do cérebro, sendo absolutamente necessários para a maturação do cérebro fetal. Deficiência da glândula tireoide durante o período pré-natal resulta em dano irreversível ao cérebro e retardo mental (Haddow et al., 1999; Chan e Kilby, 2000; Gilbert e Sui, 2006). Os hormônios tireoideanos atuam no processamento e integração neuronal, na proliferação das células gliais, na mielinização, e na síntese de enzimas chaves requeridas para a síntese de neurotransmissores (Bauer et al., 2002; Desouza et al., 2005).

2.4 Hormônios da Tireoide e Transtornos Mentais

Existe uma relação direta e clara entre alterações das funções da tireoide e transtornos afetivos, embora não existam estudos relacionando os hormônios tireoideanos com o temperamento (Marangell et al., 1997; Kupka et al., 2002). A maioria dos pacientes com transtornos afetivos apresentam respostas normais aos testes de função tireoideana e uma minoria significativa possui graus variáveis de hipotireoidismo (Juruena e Martins, 2001).

Disfunções da tireoide frequentemente estão associadas com sintomas psiquiátricos (Schreckenberger et al., 2006; Vallortigara et al., 2008) e anormalidades na função da tireoide são mais prevalentes em pacientes com transtornos de humor do que na população geral (Kupka et al., 2002).

A maioria dos estudos concorda que existe um relativo aumento nas medidas de T₄ dentro dos valores de referência em pacientes depressivos. Vários tratamentos utilizados nos transtornos afetivos interferem nos testes da função tireoideana (Espósito et al., 1997; Hendrick et al., 1998; Kirkegaard e Faber, 1998; Jackson e Asamoah, 1999; Larsen et al., 2004).

2.4.1 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide e Aspectos Psiquiátricos

A investigação dos eixos neuroendócrinos tem sido uma das metodologias mais utilizadas na pesquisa biológica em psiquiatria. Os dois eixos mais amplamente estudados são o hipotálamo-hipófise-tiróide (HPT) e o hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). O eixo HPT tem sido especialmente implicado em transtornos de ansiedade, e o eixo HPA tem sido pesquisado tanto em transtornos de humor como de ansiedade (Kirkegaard e Faber, 1998; Jackson e Asamoah, 1999; Kupka et al.,

2002; Frey et al., 2007). Tais estudos começaram a ser aprofundados associando pacientes com mixedema ao desenvolvimento de sintomas de insanidade (Espósito et al., 1997).

Pacientes com doenças endócrinas têm alta prevalência de transtornos de humor e, em particular, de depressão maior. A prevalência de sintomas depressivos no hipotireoidismo é de aproximadamente 50% e no hipertireoidismo alcança até 28% dos casos (Cleare et al., 1995; Boswell et al., 1997; Espósito et al., 1997). Já em populações psiquiátricas a taxa de hipotireoidismo clínico está entre 0,5 e 8%. Cabe ressaltar ainda que 50% dos pacientes com depressão refratária apresentam hipotireoidismo (Targum et al., 1984; Howland, 1993).

A associação do hipotireoidismo com a insanidade e a reversão do quadro de melancolia em pacientes com hipotireoidismo através da utilização dos hormônios tireoideanos encorajaram os clínicos a testarem a eficácia do tratamento em pacientes com depressão. Outro aspecto a se destacar é que tratamentos psiquiátricos podem melhorar a função da tireoide alterada e vice-versa. A associação de antidepressivos e hormônios tireoideanos para o tratamento rápido de depressões resistentes tem sido bem fundamentada (Cooper-Kazaz et al., 2007). Além disso, foi encontrada relação entre os níveis desses hormônios e o tempo de recorrência da depressão (Cleare et al., 1995; Jackson e Asamoah, 1999; Kupka et al., 2002).

2.4.2 Anormalidades no Eixo HPT e Transtornos do Comportamento

Nos distúrbios do eixo HPT, o comportamento está frequentemente alterado. Sintomas como fraqueza, fadiga, labilidade emocional, irritabilidade, inquietude e transtornos do sono são queixas frequentes. Hipervigilância, déficits cognitivos,

diminuição da atenção e prejuízo intelectual também são ressaltados e contribuem com a caracterização das alterações comportamentais (Juruena e Martins, 2001).

Com o propósito de esclarecer a maneira como os transtornos psiquiátricos estão relacionados aos distúrbios hormonais precisamos entender primeiramente o que ocorre com cada um dos hormônios T_3 , T_4 e TSH. A maioria dos estudos relata níveis normais de T_3 em pacientes deprimidos (Kirkegaard e Faber, 1998; Larsen et al., 2004). Apesar da elevação de T_4 , acredita-se que nos transtornos psiquiátricos a deiodinização de T_4 para T_3 , pela enzima 5' desiodase, seja menor, provavelmente por uma redução da atividade enzimática (Kirkegaard e Faber, 1998).

Níveis de T_3 são influenciados por numerosos fatores: inanição, enfermidade somática concomitante, medicamentos e aumento em níveis de cortisol. Devido aos poucos estudos sobre as alterações do T_3 , fica difícil relacioná-las individualmente em relação aos aspectos psiquiátricos (Kirkegaard e Faber, 1998).

A dosagem de T_4 ocupa papel central na avaliação do estado metabólico dos pacientes com distúrbios da função tireoideana. Cerca de 25% dos pacientes deprimidos apresentam nível de T_4 plasmático, total e livre, acima do normal. Contudo, mesmo dentro da faixa normal, os níveis diminuem na remissão da depressão, reforçando a relação com a resposta antidepressiva (Kirkegaard e Faber, 1998).

A potencialização de antidepressivos convencionais com altas doses de T_4 tem um excelente efeito antidepressivo em aproximadamente 50% dos pacientes com depressão resistente à terapia (Bauer et al., 1998; Rudas et al., 1999). Entretanto, o tratamento com altas doses de T_4 é efetivo somente quando administrado junto com antidepressivos convencionais ou medicação profilática (Rudas et al., 1999).

Transtornos psiquiátricos como síndrome do pânico, depressão e risco de demência são mais comuns em indivíduos com hipotireoidismo subclínico. Assim, para uma resposta satisfatória a estes casos, é preciso que os pacientes estejam recebendo tratamento com levotiroxina sódica. Outro dado que impulsiona a implementação do tratamento é a frequência de casos de hipotireoidismo subclínico que progridem para hipotireoidismo franco, já que a taxa é de até 5% ao ano (Volpato et al., 2002; Wilson e Curry, 2005).

A dosagem de TSH plasmático é o teste mais recomendado para avaliar a função tireoideana, e possui valores de referência entre 0,35 e 5,5 $\mu\text{UI/mL}$. Algumas pesquisas mostram que o TSH parece estar diminuído em pacientes deprimidos, embora ainda dentro da escala normal (Maes et al., 1993; Larsen et al., 2004). Entretanto, a maioria das pesquisas aponta que pacientes deprimidos possuem níveis de TSH aumentados, sugerindo uma secreção inapropriada de TSH (Kirkegaard et al., 1990). A gravidade crescente dos sintomas de humor parece estar associada com resposta reduzida ao TSH (Larsen et al., 2004). Uma provável hipótese para o aumento de TSH sérico é a influencia da somatostatina, que inibe a sua liberação pela hipófise (Mazza et al., 1994; Mannavola et al., 2005).

Para a confirmação do aumento dos níveis de TSH, os pesquisadores preferem basear-se no estudo do ciclo circadiano. Em pessoas normais os níveis de TSH tendem a aumentar no período próximo à meia-noite, o que não ocorre para os casos de pacientes com depressão (Kjellman et al., 1984; Bolk et al., 2007).

Quanto à perturbação do nível circadiano de TSH, pode-se dizer que diversos pesquisadores já tentaram determinar a resposta de TSH mediante o Teste de Estimulação com TRH (Bunavicius et al., 1994; Bunavicius et al., 1996; Larsen et al., 2004). O TSH é um hormônio produzido e liberado pelas células hipofisárias, e está sob controle do hipotálamo e hormônios tireoideanos. Assim, o Teste de

Estimulação com TRH consiste na administração de TRH endovenoso para avaliação do eixo HPT (Bunevicius et al., 1996; Larsen et al., 2004). Pode-se observar que a resposta do TSH à estimulação do TRH encontra-se reduzida em paciente com depressão maior (Larsen et al., 2004).

2.4.3 Alterações no Eixo HPT e as Monoaminas Cerebrais

As monoaminas cerebrais dividem-se nas catecolaminas dopamina (DA) e noradrenalina (NE), e na indolamina serotonina (5HT). A hipótese das monoaminas baseia-se no conceito da deficiência das aminas como a causa das depressões. As monoaminas representam um papel importante na modulação do humor (Fregly et al., 1975; Bilezikian e Loeb, 1983; Kirkegaard e Faber, 1998; Bauer et al., 2002).

Hormônios tireoideanos parecem regular a função noradrenérgica central e foi sugerido que disfunção tireoidiana possa estar ligada com anormalidades na neurotransmissão noradrenérgica central (Bauer et al., 2002). A disponibilidade de noradrenalina é essencial na transformação de T₄ em T₃ cerebral, sendo que o T₃ concentra-se em locais de transmissão noradrenérgica (Levitt e Moore, 1978; Gordon et al., 1999). Alguns autores sugerem que o T₃ funciona como um co-transmissor de noradrenalina cerebral (Gordon et al., 1999). Outros, entretanto, sugerem que o T₃ potencializa os efeitos da noradrenalina por aumentar a expressão dos receptores. Isto explica porque o T₃ é eficaz na potencialização da atividade antidepressiva, inclusive em indivíduos eutireoideos (Whybrow e Prange, 1981). Quando disfunções tireoideanas estão presentes também é reduzido o funcionamento destes receptores, prejudicando a neurotransmissão noradrenérgica (Hendrick et al., 1998).

Deste modo, fica claro que em doenças tireoideanas ocorrem alterações noradrenérgicas, sendo que pacientes com hipertireoidismo apresentam número aumentado de receptores noradrenérgicos e aqueles com hipotireoidismo um número reduzido (Fregly et al., 1975; Bilezikian e Loeb, 1983).

O nível plasmático de serotonina no hipertireoidismo está aumentado, ou havendo uma correlação direta da serotonina com os níveis de T₃ (Cleare et al., 1995). A redução dos níveis hormonais após tratamento é acompanhada do declínio nos níveis séricos da serotonina. Um grupo de pesquisadores desenvolveram um estudo que demonstrou que a função serotoninérgica normaliza com a reposição de hormônios tireoideanos e isso reforça a idéia de que a neurotransmissão serotoninérgica pode estar diminuída no hipotireoidismo e que a baixa responsividade da serotonina pode ser revertida por meio de tratamento com hormônios tireoideanos (Cleare et al., 1996).

Mudanças em neurotransmissores serotoninérgicos foram repetidamente associadas com a resposta terapêutica a antidepressivos e medicações estabilizadoras de humor. Quase todos os tratamentos empregados atualmente para depressão, incluindo os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRI), os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), e lítio, direta ou indiretamente aumentam a neurotransmissão serotoninérgica (Bauer et al., 2002).

2.4.4 Disfunções Tireoideanas Subclínicas e Aspectos Psiquiátricos

Atualmente, devido à disponibilidade do exame laboratorial do TSH, a identificação das disfunções tireoideanas subclínicas têm aumentado significativamente. As disfunções tireoideanas subclínicas ocorrem

predominantemente em indivíduos acima de 50 anos, apesar de também terem sido descritas em crianças. Pacientes com disfunção tireoideana subclínica têm ansiedade aumentada e mudanças de humor devido à disfunção tireoideana subclínica podem ter um importante impacto na vida destes pacientes (Gönen et al., 2004).

Define-se o hipertireoidismo subclínico como a condição em que os níveis plasmáticos de TSH estão suprimidos, porém com concentrações de T₃ e T₄ livres normais (Wilson e Curry, 2005).

O hipotireoidismo subclínico é assintomático e corresponde ao estágio inicial do hipotireoidismo, sendo caracterizado laboratorialmente por um aumento nos níveis plasmáticos de TSH e concentrações de T₃ e T₄ normais (Rodrigues et al., 2003). Um estudo realizado por Chueire et al. (2007) concluiu que o hipotireoidismo subclínico aumenta o risco de depressão em idosos e enfatiza a importância de testes de rastreamento de TSH para a identificação do hipotireoidismo subclínico nestes indivíduos.

Sintomas como fadiga, perda de memória e raciocínio lento estão presentes em 1/3 dos pacientes com hipotireoidismo subclínico. Sintomas como indisposição, perda de energia e queda na auto-estima indicam o envolvimento do hipotireoidismo subclínico nos casos de depressão (Gulseren et al., 2006; Teixeira et al., 2006).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar a correlação entre os níveis de hormônios tireoideanos e as medidas de temperamento.

Objetivo específico

Avaliar os voluntários com a Escala de Temperamento Emocional e Afetivo e níveis de T₃ livre, T₄ livre e TSH sanguíneo.

Hipótese

Já que os hormônios tireoideanos afetam o cérebro e estão envolvidos nos transtornos de humor, e o temperamento é a base do humor e do comportamento, nossa hipótese é de que há uma associação entre os hormônios tireoideanos e o temperamento, mesmo em indivíduos eutireoideos.

ARTIGO CIENTÍFICO

Manuscrito submetido para o Journal of Affective Disorders.

THYROID HORMONES ARE ASSOCIATED WITH AFFECTIVE AND EMOTIONAL TEMPERAMENT

Luiza W. Kist¹, Taise M. Lorenzi¹, Diogo R. Lara¹

1. Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,
Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Diogo R. Lara

Faculdade de Biociências – PUCRS

Av. Ipiranga, 6681 – Pd12A

Porto Alegre, RS

Brazil

90619-900

FAX +55 51 33203612

diogorlara@gmail.com

ABSTRACT

Temperament is the automatic emotional and motivational bias, influencing mood, behavior and personality development. Thyroid dysfunction is more prevalent in patients with mood disorder and may interfere with treatment responsiveness, but the relationship between thyroid function and temperament has been less studied. *Methods:* 143 subjects (103 females) who completed the Combined Emotional and Affective Temperament Scale were evaluated for TSH, free T₄ and free T₃ levels. *Results:* There was a significantly higher proportion of cyclothymics than euthymics in the high TSH group (>4 mIU/L, p<0.05). Female volunteers with TSH<4 mIU/L had significantly higher scores for anxious and lower scores for irritable temperaments. Among volunteers with TSH<4 mIU/L, there was a positive correlation of free T₄ with apathetic temperament score (r=0.23, p<0.01). This correlation persisted in males (r=0.33, p=0.037) and females (r=0.22, p=0.026) and if only volunteers with no medication at all were included (r=0.23, p=0.015, n=108). *Conclusion:* Thyroid hormones seem to be associated with temperament in a non-linear way. Findings in patients with mood disorders and subclinical hypothyroidism cannot be generalized to understand the physiological role of thyroid hormones on emotion and affect.

INTRODUCTION

Temperament is the automatic emotional and motivational bias, influencing mood, behavior and personality development. Temperament has a strong genetic and biological basis, can be identified in early stages of development and is relatively stable over time. Several models for temperament have been proposed, such as Hippocrates' and Galen's concepts based on humours, Kraepelin's (1899/1921 trans.) and Kretschmer's (1936) works on fundamental states and predisposition, recently brought into a new perspective by Akiskal (2005a,b) and the psychobiological model of Cloninger et al. (1993). Based on these concepts, an integrative model of emotional and affective temperament constructs with clinical (Lara et al., 2006), neurobiological and treatment implications (Lara and Akiskal, 2006) has been proposed. This model is based on the principle that activation (anger and drive/pleasure) and inhibition (fear) are the two main *emotional* forces, which are integrated by the control system (attention and duty). Their combination would result in the main *affective* temperaments, characterized as depressive, anxious, apathetic, cyclothymic, dysphoric, euthymic, irritable, labile, disinhibited and hyperthymic (Lara et al., 2006). Extreme traits of mental activation and inhibition (e.g. high fear or high

anger) are unusual in euthymic temperament and predispose to several psychiatric disorders, depending on the kind of variation of temperament.

Thyroid hormones are crucial for the development, maturation and maintenance of several target tissues, including the brain (Bauer et al., 2002; Gilbert and Sui, 2006; Samuels et al., 2007). Thyroid hormones and mood disorders have complex relationships. Thyroid dysfunction is frequently associated with mood disorders (Bauer et al., 2008; Schreckenberger et al., 2006) and abnormalities in thyroid function are more prevalent in patients with mood disorder than in the general population and may interfere with treatment responsiveness (Kupka et al., 2002). Moreover, thyroid hormones (T_3 and T_4) are effective for mood disorders, both of unipolar and bipolar subtypes (Rudas et al., 1999; Bauer et al., 2002; Nierenberg et al., 2006; Cooper-Kazaz et al., 2007).

The relationship between temperament or personality and thyroid function has been less studied. Frey et al. (2007) showed a negative correlation of TSH serum concentrations, but not free T_3 or T_4 levels, and neuroticism in healthy volunteers, suggesting an association between low TSH levels and vulnerability to depression. In addition, Formann-Hoffman and Philibert (2006) compared thyroid hormones with current depressive symptoms and history of depression in a large sample. Their findings showed that current depressive symptoms were associated with higher T_4 levels in males and females, and low TSH in males.

Recently Lara et al. (2008) have developed and validated the Combined Emotional and Affective Temperament Scale (CEATS), which integrates emotional and affective temperament constructs in a single scale. In this study, we assessed the relationship between free T_4 , free T_3 and TSH levels and temperament variables in a sample from the general population.

MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the IRB of Hospital São Lucas of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). The research goals and procedures were explained to all volunteers, who signed an informed consent form.

Temperament was assessed with the CEATS. Demographic data and general health were evaluated with a structured self-applied questionnaire. Blood samples were collected with a vacutainer system in a laboratory of clinical analysis, centrifuged at 3.000 rpm at 37°C for 15 min, and serum of free T_4 , free T_3 and TSH was determined using the a chemoluminescence method for the analyses.

To be included, volunteers had to be between 18 and 60 years old and sign the informed consent form. Exclusion criteria were clinical acute and chronic diseases assessed by a self-report form and current treatment with drugs that may affect free T₄, free T₃ and TSH levels, such as lithium, sertraline and treatments targeting the thyroid system (Dong et al., 2000; Eker, 2008).

Statistical analysis

The correlation between free T₄, free T₃, TSH levels and dimensional temperament variables was performed with Pearson correlation test. Distribution of the categorical affective temperaments between groups according to thyroid status was compared with Chi-square test. Alpha level for significance was $p < 0.05$. All tests were conducted with the software SPSS 15.0.

RESULTS

The sample consisted of 143 volunteers with TSH < 4 mIU/L, being 103 females (age = 36.5 ± 10.8 years) and 40 males (age = 25.5 ± 9.7 years) and 21 (17 females of 43.6 ± 8.8 years, 4 males of 40.0 ± 7.3 years) with TSH > 4 mIU/L. In the whole sample, significant correlations were found between free T₄, free T₃ and TSH (r for T₄ × T₃ = 0.41; T₄ × TSH = -0.46 and T₃ × TSH = -0.17, $p < 0.05$). Among those with TSH < 4 mIU/L, T₃ was correlated with T₄ ($r = 0.33$, $p < 0.001$) and T₄ was negatively correlated with TSH ($r = -0.19$, $p < 0.05$).

The prevalence of categorical affective temperaments in women is shown in Figure 1. There was a significantly higher proportion of cyclothymics than euthymics in the TSH > 4 group (chi-square, $P < 0.05$). Female volunteers with TSH > 4 mIU/L had significantly higher scores for anxious and lower scores for irritable temperaments (Figure 2), but no difference was found in the emotional scores of the CEATS.

Among volunteers with TSH < 4 mIU/L, free T₄, free T₃ and TSH were not correlated with emotional or affective temperaments, except for a positive correlation of free T₄ with apathetic temperament score ($r = 0.23$, $p < 0.01$). This correlation persisted both in males ($r = 0.33$, $p = 0.037$) and females ($r = 0.22$, $p = 0.026$) and if only volunteers with no medication at all were included ($r = 0.23$, $p = 0.015$, $n = 108$).

We divided those with TSH < 4 mIU/L in two groups according to the median level of free T₄ (1.06 ng/dL). Again, only apathetic score was higher in volunteers with higher T₄ levels compared to those with lower T₄ levels ($p = 0.025$).

Free T₄ levels were also correlated with problem scores in the whole sample ($r=0.27$, $p=0.001$), for males only ($r=0.32$, $P=0.04$) and females only ($r=0.23$, $p=0.02$), but not with advantages associated with temperament. In the whole sample, those with low free T₄ (<0.7 ng/dL, $n=5$) had higher anger than those with $T_4>0.7$ ng/dL and <1.06 ng/dL and those with $T_4>1.06$ ng/dL ($p<0.05$, ANOVA).

DISCUSSION

This study showed an association between thyroid profile and temperaments. Thyroid status may influence the temperament or some temperaments are more associated with particular thyroid profiles. Comparing those with high versus normal TSH, the major difference was the lower prevalence of euthymic and higher prevalence of cyclothymic temperaments in women with high TSH. This group also scored higher in anxious and lower in irritable temperaments compared to those with normal TSH. Interestingly, free T₄ levels were modestly but positively correlated with apathetic temperament, both in males and females. Free T₄ was also correlated with temperament problems and higher anger was found in those with hypothyroidism ($T_4<0.07$ ng/dL).

Subjects with subclinical thyroid dysfunction had higher anxiety scores than euthyroid subjects in previous studies (Gönen et al., 2004; Almeida et al., 2007). Depression and anxiety symptoms were also accentuated in subjects with high TSH (Chueire et al., 2003; Teixeira et al., 2006). These results are in general agreement with our findings of less frequent euthymic temperament and higher anxiety scores, but lower score of irritable temperament in this group has not been reported. Also, our results show that women in the high TSH group chose the categorical cyclothymic temperament more often. This can be interpreted as a shift in temperament due to chronic mild thyroid dysfunction, or that cyclothymics more often have mild thyroid dysfunction. However, it is notable that the depressive temperament was not particularly prevalent in the high TSH group. The hyperthymic temperament was perhaps overrepresented in the high TSH group, since it was chosen by nearly 30% of women, compared to 17% among low TSH group and 15% in females from the general population from the same Brazilian state (Lara et al. 2008). These results may be associated with the findings of better response to treatment with a high dose of l-thyroxin in bipolar than unipolar depression (Bauer et al., 2002), since cyclothymic and hyperthymic temperament are more common among bipolar patients (Akiskal, 2005a).

Our finding of a positive correlation of free T_4 levels with apathetic temperament, both in males and females, is somewhat surprising considering clinical data, but is in line with other studies in the general population or in euthyroid subjects. Frey et al. (2007) showed a negative correlation between TSH serum concentrations and neuroticism in healthy volunteers. More importantly, in a large population, Formann-Hoffman and Philibert (2006) found that higher T_4 levels were associated with more current depressive symptoms in both males and females. Interestingly, response to antidepressant treatment has been associated with a decline in free T_4 plasma concentrations and FT_4 and FT_3 baseline levels correlated positively with improvement of depression (Rao et al., 1996). Taken together, these results from the general population suggest that higher thyroid function is associated with internalized temperament and vulnerability to depression. Also, higher T_3 and lower thyroxine (T_4) concentrations have been reported in subjects with antisocial behaviour and psychopathy (Alm et al., 1996; Stalenheim and Von Knorring, 1998; Stalenheim, 2004). This finding is in only partial agreement with our results of higher anger in those with very low T_4 levels (<0.7 ng/dL), but sample characteristics are very different to adequately address this issue.

Thyroid hormones have multiple effects on the central nervous system, particularly on the limbic system. The influence of the thyroid system on neurotransmitters (particularly serotonin and norepinephrine) that putatively play a major role in the regulation of mood and behavior, may contribute to the mechanisms of mood modulation (Bauer et al., 2003). Cleare et al. (1996) have shown low serotonergic responsiveness in patients with hypothyroidism and T_3 hormone may play a role in the modulation of intracerebral serotonin concentration and expression of serotonin autoreceptors (Lifschytz et al., 2006). Besides, brain serotonin levels decreased in hypothyroidism and increased in hyperthyroidism, and reduced serotonergic activity would subsequently lower the threshold for developing depression (Cleare et al., 1995). In rats, surgically induced hypothyroidism reduces 5-HT₂ receptors, which is normalized by treatment with l-thyroxine (Kulikov et al., 1999). A functional brain imaging study using positron emission tomography (PET) with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose demonstrated that thyroid hormone treatment with levothyroxine restores regional brain metabolism and symptoms in patients with bipolar depression (Bauer et al., 2005). Iosifescu et al. (2008) recently showed that brain ATP increases and phosphocreatine, which buffers ATP, decreases significantly in patients with major depression responding to T_3 augmentation compared with treatment

nonresponders. These studies strongly suggest that thyroid hormones are active in modulating metabolic function in the mature adult brain.

In conclusion, thyroid hormones seem to be associated with affective temperament in a non-linear way, with particular relevance for apathetic temperaments within normal T₄ levels and cyclothymic temperament among women with high TSH. The findings in patients with mood disorders and subclinical hypothyroidism cannot be generalized to understand the physiological role of thyroid hormones on emotion and affect. Further studies are needed with emphasis on both normal traits and pathological states.

REFERENCES

Akiskal, H.S., 2005a. Mood disorders: historical introduction, in: Kaplan and Sandcock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ed. VIII. Lippincott William and Wilkins. Philadelphia, USA, pp. 1559–1575.

Akiskal, H.S., 2005b. Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the “red sign,” the “rule of three” and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J. Affect. Disord.* 84, 279-290.

Alm, P.O., af Klinteberg, B., Humble, K., Leppert, J., Sørensen, S., Tegelman, R., et al., 1996. Criminality and psychopathy as related to thyroid activity in former juvenile delinquents. *Acta Psychiatr Scand* 94, 112–117.

Almeida, C., Brasil, M.A., Costa, A.J.L., Reis, F.A.A., Reuters, V., Teixeira, P., Ferreira, M., Marques, A.M., Melo, B.A., Teixeira, L.B.B de M., Buescu, A., Vaisman, M., 2007. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. *Rev Bras Psiquiatr.* 29,157-159.

Bauer, M., Berghöfer, A., Bschor, T., Baumgartner, A., Kiesslinger, U., Hellweg, R. et al., 2002. Supraphysiological doses of l-thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 27, 620-628.

Bauer, M., London, E.D., Silverman, D.H.S., Rasgon, N., Kirchheiner, J., Whybrow, P.C., 2003. Thyroid, Brain and Mood Modulation in Affective Disorder: Insights from Molecular Research and Functional Brain Imaging. *Pharmacopsychiatry* 36, 215-221.

Bauer, M., London, E.D., Rasgon, N., Berman, S.M., Frye, M.A., Altshuler, L.L., Mandelkern, M.A., Bramen, J., Voytek, B., Woods, R., Mazziotta, J.C., Whybrow, P.C., 2005. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol Psychiatry*. 10(5), 456-469.

Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., Whybrow, P.C., 2008. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 20(10), 1101-1114.

Chueire, V.B., Silva, E.T.B., Perotta, E., Romaldini, J.H., Ward, L.S., 2003. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 36, 281-288.

Cleare, A.J., McGregor, A., O'Keane, V., 1995. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol*. 43, 713-719.

Cleare, A.J., McGregor, A., Chambers, S.M., Dawling, S., O'Keane, V., 1996. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 64, 65-69.

Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., Przybeck, T.R., 1993. A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 975-990.

Cooper-Kazaz, R., Apter, J.T., Cohen, R., Karagichev, L., Muhammed-Moussa, S., Grupper, D., Drori, T., Newman, ME., Sackeim, H.A., Glaser, B., Lerer, B., 2007. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 64(6), 679-688.

Dong, B.J., 2000. How medications affect thyroid function. *West J Med*. 172(2), 102-106.

Eker, S.S., Akkaya, C., Sarandol, A., Cangur, S., Sarandol, E., Kirli, S., 2008. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, 955–961.

Forman-Hoffman, V., Philibert, R.A., 2006. Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. *Acta Psychiatr Scand.* 114, 132-139.

Frey, A., Lampert, A., Dietz, K., Striebich, S., Locher, C., Fedorenko, O., et al. 2007. Thyrotropin Serum Concentrations in Healthy Volunteers Are Associated with Depression-Related Personality Traits. *Neuropsychobiology.* 56. 123-126.

Gilbert, M.E., Sui, L., 2006. Dose-dependent reductions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adult rats following developmental thyroid hormone insufficiency. *Brain Research* 1069, 10-22.

Gönen, M.S., Kisakol, G., Cilli, A.S., Dikbas, O., Gungor, K., Inal, A., Kaya, A., 2003. Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocrine Journal* 51, 311-315.

Iosifescu, D.V., Bolo, N.R., Nierenberg, A.A., Jensen, J.E., Fava, M., Renshaw, P.F., 2008. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 63(12), 1127-1134.

Kraepelin, E., 1921. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia.* E&S Livingstone, Edinburgh.

Kretschmer, E., 1936. *Physique and Character,* 2nd ed. Routledge, London.

Kulikov, A., Moreau, X., Jeanningros, R., 1999. Effects of experimental hypothyroidism on 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} receptors, 5-HT uptake sites and tryptophan hydroxylase activity in mature rat brain. *Neuroendocrinology* 69(6), 453-459.

Kupka, R.W., Nolen, W.A., Post, R.M., McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Denicoff, K.D., et al., 2002. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry* 51, 305-311.

Lara, D.R., Pinto, O., Akiskal, K., Akiskal, H.S., 2006. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: I. Clinical implications. *J. Affect. Disord.* 94, 67-87.

Lara, D.R., Akiskal H.S., 2006. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. *J Affect. Disord.* 94, 89-103.

Lara, D.R., Lorenzi, T.M., Borba, D.L., Silveira, L.C.L., Reppold, C.T., 2008. Development and validation of the Combined Emotional and Affective Temperament Scale (CEATS): Towards a brief self-rated instrument. *J. Affect. Disord.* 111, 320-333.

Lifschytz, T., Segman, R., Shalom, G., Lerer, B., Gur, E., Golzer, T., Newman, M.E., 2006. Basic mechanisms of augmentation of antidepressant effects with thyroid hormone. *Curr. Drug Targets.* 7, 203-210.

Nierenberg, A.A., Fava, M., Trivedi, M.H., et al., 2006. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry.* 163(9), 1519-1530.

Rao, M.L., Ruhrmann, S., Retey, B., Liappis, N., Fuger, J., Kraemer, M., Kasper, S., Moller, H.J., 1996. Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 29, 180–186.

Rudas, S., Schmitz, M., Pichler, P., Baumgartner, A., 1999. Treatment of refractory chronic depression and dysthymia with high-dose thyroxine. *Biol Psychiatry* 45, 229-233.

Samuels, M.H., Schuff, K.G., Carison, N.E., Carello, P., Janowsky, J.S., 2007. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*. 7, 249-258.

Schreckenberger, M.F., Egle, U.T., Drecker, S., Buchholz, H.G., Weber, M.M., Bartenstein, P., Kahaly, G.J., 2006. Positron emission tomography reveals correlations between brain metabolism and mood changes in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 91, 4786-4791.

Stalenheim, E.G., Von Knorring, L., Wide, L., 1998. Serum levels of thyroid hormones as biological markers in a Swedish forensic psychiatric population. *Biol Psychiatry*. 43(10), 755-761.

Stalenheim, E.G., 2004. Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6-8 years after forensic psychiatric investigation. *Psychiatry Res*. 121(3), 281-291.

Teixeira, P.F.S., Reuters, V.S., Almeida, C. P., Ferreira, M.M., Wagman, M.B., Reis F.A.A. et al., 2006. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in subclinical hypothyroidism. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 52, 222-228.

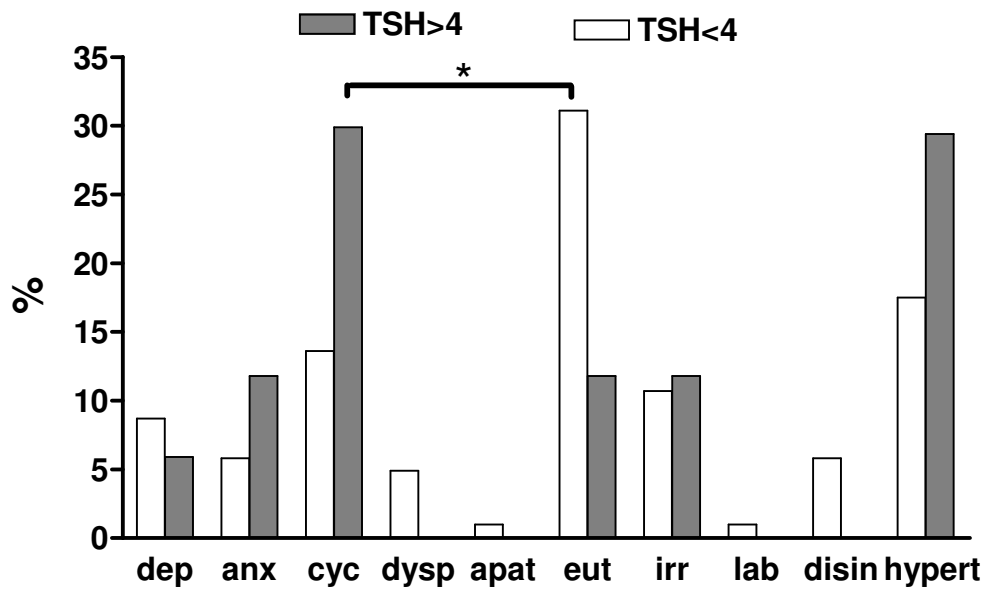


Figure 1. Prevalence of categorical affective temperaments in females subjects with TSH>4 and <4 mIU/L (n=103). *denotes significant differences between euthymic and cyclothymic temperaments (chi-square, $p<0.05$)

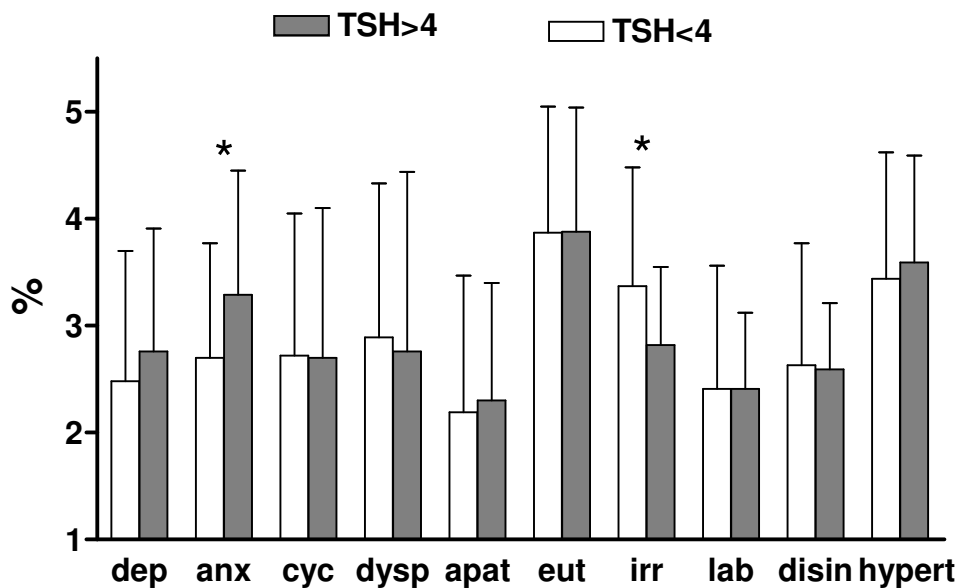


Figure 2. Dimensional scores of affective subjects with TSH>4 and <4 mIU/L (n=143). * denotes significant differences ($p<0.05$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo investigamos a associação entre os níveis de T_4 livre, T_3 livre, TSH e temperamento na população em geral.

Os hormônios tireoideanos têm grande influência no comportamento e humor (Bauer et al., 2002), mas a maioria dos estudos de associação de hormônios tireoideanos e humor são comparando pacientes com transtorno de humor com voluntários saudáveis.

Nosso estudo mostrou uma associação entre o perfil tireoideo e temperamento. Em mulheres com TSH baixo prevaleceu o eutímico e em mulheres com TSH elevado prevaleceu o temperamento ciclotímico. Mulheres com TSH elevado comparadas com aquelas com TSH normal tiveram altos escores para ansiedade e baixos escores para temperamentos irritáveis. Em voluntários de ambos os sexos com altos níveis de TSH pode-se observar uma correlação positiva entre T_4 livre e o temperamento apático. Também houve correlação entre T_4 livre com problemas, entretanto com vantagens não houve correlação.

A correlação positiva dos níveis de T_4 livre em homens e mulheres com o temperamento apático é um pouco surpreendente, entretanto está de acordo com estudos na população em geral ou em indivíduos eutireoideos. Frey et al. (2007) mostraram uma correlação negativa entre níveis de TSH e neuroticismo em voluntários sadios. Já Formann-Hoffman e Philibert (2006), em uma amostra numerosa, mostraram que altos níveis de T_4 estão associados com sintomas depressivos em homens e mulheres. Interessantemente, resposta ao tratamento com antidepressivos foi associada com um declínio nas concentrações plasmáticas de T_4 livre e níveis basais de T_4 e T_3 livres correlacionaram positivamente com a melhoria da depressão (Rao et al., 1996). Em conjunto, estes resultados na

população em geral sugerem que a função tireoideana elevada está associada com temperamentos internalizados e vulnerabilidade para sintomas depressivos.

Indivíduos com disfunção tireoideana subclínica possuem escores elevados de ansiedade em relação a indivíduos eutireoideos. Sintomas de depressão e ansiedade também estão acentuados em indivíduos com altos níveis séricos de TSH (Chueire et al., 2003; Gönen et al., 2004; Teixeira et al., 2006; Almeida et al., 2007; Davis e Tremont, 2007). Um estudo recente evidencia a prevalência aumentada de transtornos psiquiátricos no hipotireoidismo subclínico em comparação ao grupo eutireoideano (45,7% vs 25,6%; $p = 0,025$), sendo o transtorno do humor o de maior frequência (Almeida et al., 2007).

Em conclusão, os hormônios tireoideanos parecem estar associados com os temperamentos afetivos de modo não-linear. Nosso estudo aponta para maior importância dos hormônios tireoideanos nos temperamentos apático dentro das faixas normais de T_4 e ciclotímico em mulheres com TSH alto. Os achados em pacientes com transtornos de humor não podem ser generalizados para entender o papel fisiológico dos hormônios da tireoide nas emoções e no afeto. Mais estudos são necessários com ênfase tanto em traços normais de personalidade como estados mentais patológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J. Affect. Disord.* 1998;50:175-186.

Akiskal HS. Mood disorders: historical introduction. In: Kaplan and Sandock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ed. VIII. Lippincott William and Wilkins. Philadelphia, USA. 2005a. p. 1559–1575.

Akiskal HS. Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the “red sign,” the “rule of three” and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J. Affect. Disord.* 2005b;84:279-290.

Almeida C, Brasil MA, Costa AJL, Reis FAA, Reuters V, Teixeira P, et al. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:157-159.

Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18(6):444-455.

Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Molecular Psychiatry.* 2002;7:140-156.

Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev.* 1983;4:378-388.

Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, Domburg RTV, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinology.* 2007;66:43-48.

Boswell EB, Anfinson TH, Nemeroff CB. Depression associated with endocrine disorders. In: Robertson MM, Katona CLE, eds. *Depression and physical illness.* England: Wiley, Chichester; 1997. p. 256-292.

Bunevicius R, Kazanavicius G, Telksnys A. Thyrotropin response to TRH stimulation in depressed patients with autoimmune thyroiditis. *Biol Psychiatry.* 1994;36:543-547.

Bunevicius R, Lasas L, Kazanavicius G, Prange Jr AJ. Pituitary responses to thyrotropin releasing hormone stimulation in depressed women with thyroid gland disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 1996;21(7):631-639.

Chan S, Kilby MD. Thyroid hormones and central nervous system development. *J of Endocrin.* 2000;165:1-8.

Chueire VB, Silva ETB, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36:281-288.

- Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2007;44:21-28.
- Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol*. 1995;43:713-719.
- Cleare AJ, McGregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 1996;64:65-69.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993;50:975-990.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. *The Temperament and Character Inventory, a Guide to its Development and Use*. Missouri: Center for Psychobiology of Personality. Washington University, St. Louis. 1994.
- Cooper-Kazaz R, Apter JT, Cohen R, Karagichev L, Muhammed-Moussa S, Grupper D. et al. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6); 679-688.
- Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatry aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol* 2007;32;49-65.
- Desouza LA, Ladiwala U, Daniel SM, Agashe S, Vaidya RA, Vaidya VA. Thyroid hormones regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Mol. Cell. Neurosci*. 2005;29:414-426.
- Erfurth A, Gerlach AL, Hellweg I, Boenigk I, Michael N, Akiskal HS. Studies on a German (Munster) version of the temperament autoquestionnaire TEMPS-A: construction and validation of the brief TEMPS-M. *J. Affect. Disord*. 2005;85:53-69.
- Espósito S, Prange AJ Jr, Golden RN. The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacology Bulletin*. 1997;33(2):205-217.
- Eysenck HJ. The definition of personality disorders and the criteria appropriate for their description. *J. Pers. Disord*. 1987;1:211-219.
- Forman-Hoffman V, Philibert RA. Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:132-139.
- Fregly MJ, Nelson EL Jr, Resch GE, Field FP, Lutherer LO. Reduced beta-adrenergic responsiveness in hypothyroid rats. *Am J Physiol*. 1975;229(4):916-924.
- Frey A, Lampert A, Dietz K, Striebich S, Locher C, Fedorenko O, et al. Thyrotropin Serum Concentrations in Healthy Volunteers Are Associated with Depression-Related Personality Traits. *Neuropsychobiology*. 2007;56:123-126.

Gentile F, Di Lauro R, Salvatore G. Biosynthesis and secretion of thyroid hormones. In: DeGroot, LJ et al. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1995. p. 517-542.

Gray JA, Pickering AD. The neuroscience of personality. In: Pervin, LA, John, OP, editors, *Handbook of personality: theory and research*, 2nd ed. New York: Guilford Press; 1999. p. 277–299.

Gilbert ME, Sui L. Dose-dependent reductions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adult rats following developmental thyroid hormone insufficiency. *Brain Research*. 2006;1069:10-22.

Gönen MS, Kisakol G, Cilli AS, Dikbas O, Gungor K, Inal A, et al. Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocrine Journal*. 2004;51:311-315.

Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, Dratman MB. 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(3):943-954.

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;37:133-139.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med*. 1999;341:549-555.

Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005;62:146-152.

Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatric. Clin. N. Am*. 1998;21(2):277-292.

Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J. Clin. Psychiatry*. 1993;54:47-54.

Jackson IMD, Asamoah EO. Thyroid function in clinical depression: insights and uncertainties. *Thyroid Today*. 1999;22(2):1-11.

Juruena MF, Martins CM. Aspectos Psiquiátricos em Endocrinologia. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, organizadores. *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 61-78.

Karam EG, Mneimnehm Z, Salamoun M, Akiskal KK, Akiskal HS. Psychometric properties of the Lebanese–Arabic TEMPS-A: a national epidemiologic study. *J. Affect. Disord*. 2005;87:169-183.

Kirkegaard C, Korner A, Faber J. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in endogenous depression. *Biol. Psychiatry*. 1990;27:472-476.

- Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *European Journal of Endocrinology*. 1998;138:1-9.
- Kjellman BF, Beck-Friss J, Ljunggren J-G, Wetterberg L. Twenty-four-hour serum levels of TSH in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1984;69:491-502.
- Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: E&S Livingstone; 1921.
- Kretschmer E. *Physique and Character*, 2nd ed. London: Routledge; 1936.
- Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry*. 2002;51:305-311.
- Lara DR, Pinto O, Akiskal K, Akiskal HS. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: I. Clinical implications. *J Affect Disord*. 2006;94(1-3):67-87.
- Lara DR, Akiskal HS. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. *J Affect Disord*. 2006;94(1-3):89-103.
- Larsen JK, Faber J, Christensen EM, Bendsen BB, Solstad K, Gjerris A, et al. Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:917-924.
- Levitt P, Moore RY. Noradrenaline neuron innervation of the neocortex in the rat. *Brain Res*. 1978;139:219-231.
- Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: Results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinol*. 1993;18:607-620.
- Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin. Endocrinology*. 2005;62:176-181.
- Marangell LB, Ketter TA, George MS, Pazzaglia PJ, Callahan AM, Parekh P, et al. Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am. J. Psychiatry*. 1997;154:224-230.
- Mazza E, Ghigo E, Boffano G, Valetto M, Maccario M, Arvat E, et al. Effects of direct and indirect acetylcholine receptor agonists on growth hormone secretion in humans. *Eur. J. Pharmacol*. 1994;254:17-20.
- Mckenzie JM, Zakarija M. Hyperthyroidism. In: DeGroot, LJ et al. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1995. p. 676-711.

Miettunen J, Kantojarvi L, Ekelund J, Veijola J, Karvonen JT, Peltonen L, et al. A large population cohort provides normative data for investigation of temperament. *Acta Psychiatr. Scand.* 2004;110:150-157.

Nicoloff JT, Lopresti JS. Nonthyroidal illness. In: DeGroot, LJ et al. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1995. p. 665-675.

Pelissolo A, Lepine JP. Normative data and factor structure of the Temperament and Character Inventory (TCI) in the French version. *Psychiatry Res.* 2000;94:67-76.

Rao ML, Ruhrmann S, Retey B, Liappis N, Fuger J, Kraemer M, et al. Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:180-186.

Refetoff S, Nicoloff JT. Thyroid hormone transport and metabolism. In: DeGroot, LJ et al. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1995. p. 560-582.

Rodrigues SG, Guerra M, Fortunato JMS. Papel das hormonas tireoideas no desenvolvimento intelectual. *Rev Portuguesa de Psicossomática.* 2003;15(2):117-125.

Rudas S, Schmitz M, Pichler P, Baumgartner A. Treatment of refractory chronic depression and dysthymia with high-dose thyroxine. *Biol Psychiatry.* 1999;45:229-233.

Samuels MH, Schuff KG, Carison NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid.* 2007;17(3):249-258.

Scanlon MF, Hall R. Thyrotropin-Releasing Hormone: basic and clinical aspects. In: DeGroot, LJ et al. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1995. p. 192-207.

Schreckenberger MF, Egle UT, Drecker S, Buchholz HG, Weber MM, Bartenstein P, et al. Positron emission tomography reveals correlations between brain metabolism and mood changes in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4786-4791.

Targum SD, Greenberg RD, Harmon RL, Kessler K, Salerian AJ, Fram DH. Thyroid hormone and the TRH stimulation test in refractory depression. *J Clin Psychiatry.* 1984;45:345-346.

Teixeira PFS, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FAA. et al. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in subclinical hypothyroidism. *Rev Assoc. Med. Bras.* 2006;52:222-228.

Utiger RD. Hypothyroidism. In: DeGroot, LJ et al. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1995. p. 752-768.

Vallortigara J, Alfons S, Micheau J, Higuieret P, Enderlin V. T3 administration in adult hypothyroid mice modulates expression of proteins involved in striatal synaptic plasticity and improves motor behavior. *Neurobiology of Disease* 2008;31:378-385.

Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology*. 2002;58:1055-1061.

Whybrow PC, Prange AJ Jr. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38:106-111.

Wilson GR, Curry RW. Subclinical Thyroid Disease. *Am Fam Physician*. 2005;72:1517-1524.

Zoeller RT, Crofton KM. Thyroid hormone action in fetal brain development and potential for disruption by environmental chemicals. *Neuro Toxicology*. 2000;21(6):1-6.

ANEXO I

Escala de Temperamento Afetivo e Emocional (ETAFE)

Curso/profissão: _____

SEXO: () M () F IDADE: _____

INSTRUÇÕES:

- 1) Em cada uma das questões abaixo, marque a alternativa que mais corresponde ao seu jeito de ser e de agir em geral.
- 2) Leia todas alternativas de cada questão antes de marcar a que mais se aproxima ao seu perfil. Responda a todas as questões e assinale somente uma alternativa.
- 3) Procure responder com atenção, mas não demore muito em cada afirmação.
- 4) Lembre-se que não existem respostas certas ou erradas. Você deve responder de acordo com o que você é, não com o que você desejaria ser.

1.

- a) Sou uma pessoa medrosa
- b) Sou um pouco mais medroso do que a maioria das pessoas
- c) Sou um pouco mais ousado do que medroso
- d) Sou ousado
- e) Sou muito ousado

2.

- a) Sou muito tímido
- b) Sou mais tímido do que a maioria das pessoas
- c) Sou um pouco mais extrovertido do que tímido
- d) Sou extrovertido
- e) Sou muito extrovertido

3.

- a) Sou bastante prudente e cauteloso; é raro eu me arriscar
- b) Sou prudente e cauteloso; me arrisco pouco
- c) Em algumas situações sou prudente e cauteloso, mas em outras me arrisco
- d) Em geral, me arrisco um pouco mais do que os outros
- e) Sou pouco prudente e cauteloso; é comum eu me arriscar

- 4.
- a) Sou muito inibido
 - b) Sou inibido; tenho alguma dificuldade em me sentir à vontade
 - c) Às vezes, sou um pouco inibido, mas, em geral, consigo me sentir à vontade
 - d) Sou desinibido e espontâneo
 - e) Sou muito desinibido e espontâneo, algumas vezes até demais
- 5.
- a) Penso demais antes de agir; demoro demais para tomar decisões
 - b) Costumo pensar muito antes de agir; raramente me precipito para tomar decisões
 - c) Penso antes de agir, mas não demoro muito para tomar decisões
 - d) Algumas vezes ajo sem ter pensado o suficiente; decido rapidamente
 - e) Muitas vezes ajo sem pensar, tomo decisões impulsivamente
- 6.
- a) Me preocupo demais com as coisas
 - b) Me preocupo com as coisas mais do que a maioria das pessoas
 - c) Me preocupo com as coisas como a maioria das pessoas
 - d) Me preocupo menos com as coisas do que as outras pessoas
 - e) Me preocupo pouco com as coisas
7. Em situações de perigo, minha reação natural é:
- a) ficar paralisado e tenso mesmo depois do perigo passar
 - b) ficar paralisado até o perigo passar
 - c) ficar paralisado no começo, mas logo consigo me soltar e agir
 - d) ter alguma reação rápida, quase não fico paralisado
 - e) ter reações rápidas, nunca fico paralisado
- 8.
- a) Sou pessimista
 - b) Sou mais pessimista do que otimista
 - c) Sou um pouco mais otimista do que pessimista
 - d) Sou otimista
 - e) Sou muito otimista
- 9.
- a) Não costumo ficar entusiasmado e excitado com novas atividades
 - b) Poucas atividades me deixam entusiasmado e excitado
 - c) É razoavelmente comum eu ficar entusiasmado e excitado com novas atividades
 - d) É comum eu ficar entusiasmado e excitado com novas atividades
 - e) É muito comum eu ficar muito entusiasmado e excitado com novas atividades
- 10.
- a) Sinto pouco a sensação de prazer
 - b) Sinto menos prazer do que a maioria das pessoas
 - c) Sinto prazer como a maioria das pessoas
 - d) Sinto mais prazer do que a maioria das pessoas
 - e) Sinto prazer de forma muito intensa

- 11.
- a) Sou triste e desanimado
 - b) Sou um pouco triste e desanimado
 - c) Sou razoavelmente alegre e animado
 - d) Sou alegre e animado
 - e) Sou muito alegre e muito animado
- 12.
- a) Meus planos são modestos, tendo a pensar pequeno
 - b) Meus planos são mais modestos do que os dos outros
 - c) Tenho alguns planos ambiciosos
 - d) Meus planos em geral são ambiciosos
 - e) Meus planos são muito ambiciosos, penso grande
- 13.
- a) Qualquer dificuldade já me desanima
 - b) É comum eu desanimar frente a dificuldades
 - c) Desanimo um pouco em algumas situações mais difíceis ou complicadas
 - d) É difícil alguma coisa me desanimar
 - e) É muito difícil alguma coisa me desanimar
- 14.
- a) Sou muito inseguro
 - b) Sou mais inseguro do que a maioria das pessoas
 - c) Me sinto razoavelmente seguro
 - d) Sou mais confiante do que os outros
 - e) Sou muito autoconfiante
- 15.
- a) Tenho poucos objetivos definidos e vou atrás de poucos deles
 - b) Tenho alguns objetivos definidos e consigo ir atrás de alguns deles
 - c) Tenho alguns objetivos definidos e vou atrás da maioria deles
 - d) Tenho vários objetivos claros e vou atrás deles
 - e) Tenho muitos objetivos, inclusive alguns muito difíceis, e vou atrás deles até o fim
- 16.
- a) Sou pouco disciplinado
 - b) Sou menos disciplinado do que a maioria das pessoas
 - c) Sou razoavelmente disciplinado
 - d) Sou mais disciplinado do que a maioria das pessoas
 - e) Sou muito disciplinado
- 17.
- a) sou pouco organizado e isso às vezes me atrapalha
 - b) sou menos organizado do que a maioria das pessoas
 - c) sou organizado em algumas coisas
 - d) sou mais organizado do que a maioria das pessoas
 - e) sou muito organizado, às vezes até demais

- 18.
- a) sou muito dispersivo e distraído, e isso frequentemente me atrapalha
 - b) sou dispersivo e distraído; às vezes isso me atrapalha
 - c) fico dispersivo e distraído por alguns momentos, mas isso não chega a me atrapalhar
 - d) sou menos dispersivo e distraído do que a maioria das pessoas
 - e) sou muito pouco dispersivo e distraído
- 19.
- a) Muitas vezes não concluo as tarefas que começo
 - b) Tenho alguma dificuldade em completar as tarefas que começo
 - c) Concluo boa parte das tarefas que começo, mas desisto de algumas mais difíceis
 - d) Costumo concluir as tarefas que inicio, inclusive algumas mais difíceis
 - e) Sempre concluo as tarefas que inicio, até mesmo as mais longas ou difíceis
- 20.
- a) Tenho dificuldade de manter a concentração e o interesse
 - b) Consigo manter a concentração somente se estou interessado
 - c) Mantenho a concentração se estou razoavelmente interessado
 - d) Mantenho a concentração mesmo estando pouco interessado
 - e) Mantenho *bem* a concentração mesmo estando pouco interessado
- 21.
- a) Sou pouco responsável
 - b) Sou menos responsável do que a maioria das pessoas
 - c) Sou razoavelmente responsável
 - d) Sou mais responsável do que a maioria das pessoas
 - e) Sou muito responsável
- 22.
- a) É raro eu me irritar com alguma coisa
 - b) Não costumo me irritar
 - c) Às vezes, me irrito, mas isso não me gera grandes problemas
 - d) Sou mais irritado (bravo) do que a maioria das pessoas
 - e) Sou muito irritado (bravo) e isso frequentemente me causa problemas
- 23.
- a) Não sou nada agressivo e isso às vezes me atrapalha
 - b) Sou pouco agressivo
 - c) Sou um pouco menos agressivo do que as outras pessoas
 - d) Sou um pouco mais agressivo do que os outros
 - e) Sou agressivo em várias situações
24. Quando me irritado, minha raiva dura:
- a) pouquíssimo tempo; é raro eu ficar muito irritado
 - b) pouco tempo, logo fico bem de novo
 - c) um pouco menos tempo do que para as outras pessoas
 - d) mais tempo do que para as outras pessoas
 - e) muito tempo (“estraga o meu dia”)

25.

- a) Nunca sou explosivo
- b) Sou menos explosivo do que os outros
- c) Às vezes, sou explosivo
- d) Sou mais explosivo do que os outros
- e) Sou muito explosivo

26. Penso que estou sendo traído ou que estão armando algo contra mim:

- a) Nunca
- b) Quase nunca
- c) Poucas vezes
- d) Algumas vezes
- e) Frequentemente

27.

- a) sou muito paciente, tolero bem esperar
- b) sou paciente
- c) sou um pouco impaciente
- d) sou impaciente
- e) sou muito impaciente, não tolero esperar

28. Marque para cada descrição abaixo a alternativa que mais corresponde a você (marque somente uma alternativa).

A) Tenho uma tendência à tristeza e à melancolia; vejo pouca graça nas coisas; tendo a me desvalorizar; não gosto muito de mudanças; prefiro ouvir a falar.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

B) Sou muito cauteloso e precavido; frequentemente me sinto inseguro e apreensivo; imagino que coisas ruins estão prestes a acontecer; tento evitar situações de risco; estou sempre alerta e vigilante.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

C) Meu humor é imprevisível e instável (altos e baixos), muda rapidamente ou de maneira desproporcional aos fatos; tenho fases de grande energia, entusiasmo e agilidade que se alternam com outras fases de lentidão, perda de interesse e desânimo.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

D) Tenho uma forte tendência a me sentir agitado, ansioso e irritado ao mesmo tempo.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

E) Tenho pouca iniciativa; com frequência me desligo do que os outros estão dizendo ou fazendo; muitas vezes não concluo o que comecei; tendo à passividade e sou um pouco lento.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

F) Meu humor é equilibrado e previsível, costuma mudar só quando há um motivo claro; tenho boa disposição e, em geral, me sinto bem comigo mesmo.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

G) Sou muito sincero, direto e determinado, mas também irritado, explosivo e desconfiado.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

H) Sou inquieto e dispersivo; com frequência me desligo do que os outros estão dizendo ou fazendo; muitas vezes ajo sem pensar nas consequências; às vezes sou inconveniente e só me dou conta tarde demais; mudo de humor ou de interesse rapidamente, e não concluo muitas coisas que começo; quando me irrita, logo fico bem de novo.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

I) Sou inquieto, ativo, espontâneo e distraído; muitas vezes ajo de maneira precipitada e inconsequente; é muito comum eu deixar para fazer as coisas na última hora; quando me irrita, logo fico bem de novo.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo

- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

J) Estou sempre de bom humor, me sinto muito confiante e me divirto facilmente; adoro novidades e estou sempre pronto para novas atividades; faço várias coisas sem me cansar; quando quero alguma coisa, vou atrás e consigo conquistá-la; tenho forte tendência à liderança.

- a) tudo a ver comigo
- b) muito a ver comigo
- c) algumas coisas a ver comigo
- d) pouco a ver comigo
- e) nada a ver comigo

29. Escolha a descrição da questão 28 acima que mais se aproxima do seu perfil (somente uma alternativa). Leia bem todas as 10 descrições antes de optar pela resposta (páginas 5 e 6).

- A)
- B)
- C)
- D)
- E)
- F)
- G)
- H)
- I)
- J)

30. Em que medida você tem ou já teve problemas ou prejuízos pessoais em função do seu jeito de ser, do seu comportamento e/ou do seu padrão de humor?

- a) nenhum problema e nada de prejuízo
- b) poucos problemas e prejuízos pequenos
- c) problemas e prejuízos moderados
- d) problemas e prejuízos sérios ou graves

31. Em que medida você tem ou já teve vantagens ou benefícios pessoais em função do seu jeito de ser, do seu comportamento e/ou do seu padrão de humor?

- a) quase nenhuma vantagem e benefícios mínimos
- b) poucas vantagens e benefícios pequenos
- c) algumas vantagens e benefícios moderados
- d) muitas vantagens e grandes benefícios

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOLÓGICOS RELACIONADOS AO TEMPERAMENTO”

I. A Justificativa da Pesquisa

Este estudo visa caracterizar as bases biológicas do comportamento humano. Para isso, procederemos uma breve entrevista clínica, seguida do preenchimento pelo próprio voluntário de uma escala de temperamento, e por fim, coleta de uma amostra de sangue. Os resultados poderão colaborar com o desenvolvimento de futuros tratamentos para os transtornos mentais.

II. Os procedimentos a serem utilizados

Os meios utilizados para realizar este trabalho consistem em um breve entrevista com pesquisadores treinados, seguida do preenchimento pelo próprio voluntário de uma escala de temperamento, e por fim, será feita a coleta de sangue para avaliação de hormônios tireoideanos.

III. Os procedimentos ou riscos esperados

A entrevista e escala não acarretarão em risco algum. A coleta de sangue por punção venosa é um procedimento invasivo corriqueiro e de risco mínimo, podendo ocorrer pequeno hematoma autolimitado em local da punção.

IV. Os benefícios que se pode obter

Os voluntários que participarem desse trabalho estarão contribuindo para uma melhor caracterização dos Transtornos Psiquiátricos, bem como para um melhor entendimento dos temperamentos normais, auxiliando assim no acúmulo de informação necessárias para que se possa reconhecer e tratar melhor os Transtornos Mentais. Caso haja alguma alteração no seu exame segundo os parâmetros considerados normais, o voluntário será avisado.

V. Garantia de resposta a qualquer pergunta

Os pesquisadores garantem que responderão a qualquer pergunta referente a esta pesquisa.

VI. Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si

O voluntário tem a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para si.

VII. Garantia de privacidade

Será mantida a privacidade do voluntário em todas as fases da pesquisa. Todos os dados coletados serão mantidos sob sigilo.

VIII. Consentimento para pesquisas futuras

Eu _____ fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do tratamento recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar. Os pesquisadores certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa referentes a mim serão confidenciais e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

Concordo em participar das seguintes etapas da pesquisa:

1) Avaliação clínica e escala de temperamento _____
(rubrica do paciente)

2) Coleta de sangue _____
(rubrica do paciente)

Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar Dr. Diogo Lara pelo telefone (51) 3320-3545 ramal 4158.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento:

Assinatura do voluntário Nome Data

Assinatura do pesquisador Nome Data

ANEXO III

Comprovante de submissão do artigo

From: Journal of Affective Disorders [mailto:JournalAD@kent.ac.uk]

Sent: Mon 1/26/2009 2:38 PM

To: Diogo Rizzato Lara

Subject: Submission Confirmation

Dear Dr. Diogo R Lara,

Your submission entitled "THYROID HORMONES ARE ASSOCIATED WITH EMOTIONAL AND AFFECTIVE TEMPERAMENT" has been received by Journal of Affective Disorders

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/jad/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

Journal of Affective Disorders