

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO**

**HIPOTIREOIDISMO CANINO:  
REVISÃO DE LITERATURA**

**Elaborado por: Tatiane Roesler  
Acadêmica da faculdade de Veterinária**

**Porto Alegre  
2012/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**Hipotireoidismo canino:  
Revisão de literatura**

**Autor:** Tatiane Roesler

**Trabalho apresentado como requisito  
parcial para graduação em Medicina  
Veterinária**

**Orientador:** Prof. Dr. Daniel Guimarães  
Gerardi

**Co-orientador:** Prof. Dr. Alan Gomes Pöppl

**PORTO ALEGRE**

**2012/2**

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>ANATOMIA E FISIOLOGIA.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>INCIDÊNCIA.....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>ETIOLOGIA DO HIPOTIREOIDISMO.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1</b>	<b>Hipotireoidismo primário.....</b>	<b>9</b>
4.1.1	Tireoidite linfocítica.....	9
4.1.2	Atrofia tireoidiana idiopática.....	10
<b>4.2</b>	<b>Hipotireoidismo secundário.....</b>	<b>10</b>
<b>4.3</b>	<b>Hipotireoidismo terciário.....</b>	<b>11</b>
<b>4.4</b>	<b>Hipotireoidismo congênito.....</b>	<b>11</b>
<b>4.5</b>	<b>Hipotireoidismo iatrogênico.....</b>	<b>12</b>
<b>4.6</b>	<b>Tumores.....</b>	<b>13</b>
<b>5.</b>	<b>SINAIS CLÍNICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>5.1</b>	<b>Apresentação típica.....</b>	<b>14</b>
<b>5.2</b>	<b>Manifestações dermatológicas.....</b>	<b>15</b>
<b>5.3</b>	<b>Manifestações neuromusculares.....</b>	<b>17</b>
5.3.1	Doença vestibular .....	18
5.3.2	Coma mixedematoso.....	18
5.3.3	Disfunção dos nervos periféricos.....	19
<b>5.4</b>	<b>Afecções cardiovasculares.....</b>	<b>20</b>
5.4.1	Aterosclerose.....	21
<b>5.5</b>	<b>Manifestações reprodutivas.....</b>	<b>23</b>
<b>5.6</b>	<b>Deficiência de vitamina D.....</b>	<b>23</b>
<b>5.7</b>	<b>Poliendocrinopatias autoimunes e relação com outras endocrinopatias.....</b>	<b>24</b>
<b>5.8</b>	<b>Manifestações comportamentais .....</b>	<b>25</b>
<b>6.</b>	<b>DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>27</b>
<b>6.1</b>	<b>Hemograma .....</b>	<b>27</b>
<b>6.2</b>	<b>Bioquímica.....</b>	<b>28</b>
<b>6.3</b>	<b>Diagnóstico por imagem .....</b>	<b>29</b>
6.3.1	Radiografia .....	29
6.3.2	Ultrassonografia.....	29

6.3.3	Cintilografia nuclear da tireoide.....	30
<b>6.4</b>	<b>Mensurações hormonais.....</b>	<b>31</b>
6.4.1	Concentração de T4 total.....	31
6.4.2	Concentração de T3 .....	32
6.4.3	Concentração de T4 livre.....	33
6.4.4	Concentração de TSH.....	33
6.4.5	Teste de estimulação pelo TRH .....	34
6.4.6	Teste de estimulação pelo TSH.....	35
<b>6.5</b>	<b>Anticorpos anti-tireoglobulina.....</b>	<b>35</b>
<b>6.6</b>	<b>Diagnóstico terapêutico.....</b>	<b>36</b>
<b>6.7</b>	<b>Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>36</b>
6.7.1	Síndrome do eutireoideo doente.....	36
6.7.2	Relacionados ao iodo.....	37
6.7.3	Causas hormonais.....	38
6.7.4	Interações medicamentosas.....	39
6.7.4.1	Fenobarbital.....	39
6.7.4.2	Brometo de potássio.....	40
6.7.4.3	Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.....	40
6.7.4.4	Glicocorticoides.....	40
6.7.4.5	Anestésicos.....	41
6.7.4.6	Amiodarona.....	42
6.7.4.7	Furosemida.....	42
6.7.4.8	Citocinas.....	42
6.7.4.9	Ácido oleico.....	43
6.7.4.10	Ipodato.....	43
6.7.4.11	Antidepressivos tricíclicos.....	43
6.7.4.12	Sulfonamidas.....	44
<b>7.</b>	<b>TRATAMENTO .....</b>	<b>45</b>
<b>7.1</b>	<b>Levotiroxina sódica.....</b>	<b>45</b>
<b>7.2</b>	<b>Extrato de tireoide.....</b>	<b>47</b>
<b>7.3</b>	<b>Liotironina sódica .....</b>	<b>47</b>
<b>7.4</b>	<b>Anestesia do paciente hipotireoideo.....</b>	<b>48</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>

## LISTA DE ABREVIACOES:

AINES: Anti-inflamatorios Não Esteroides  
CA-2 - Antgeno Colide tipo 2  
CAM - Concentração alveolar mnima  
CK - Creatinina Quinase  
DIT - Di-iodotirosina  
DM - Diabetes Mellitus  
ECG – Eletrocardiograma  
ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  
GnRH - Hormnio liberador da gonadotrofina  
LDL - lipoprotenas de densidade baixa  
MIT - Monoiodotirosina  
RIA - Radioimunoensaio  
SRD – Sem Raça Definida  
T3 – Triiodotironina  
T4 - Tiroxina  
TBG - Globulina ligadora de tiroxina  
TRH - Hormônio liberador de tireotropina  
TSH - Hormônio estimulador da tireoide  
VLDL - lipoproteínas de densidade muito baixa

## 1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma doença endócrina causada pela inadequada produção ou liberação dos hormônios tireoidianos. Como esses hormônios atuam sobre quase todos os tecidos corporais, a apresentação dos sintomas ocorrerá de forma generalizada, incluindo intolerância ao exercício e ao frio, ganho de peso acompanhado de diminuição do apetite, enrijecimento e perda de massa muscular, disfunção reprodutiva, alterações cardiovasculares, dermatológicas e comportamentais, entre outros, tornando necessário um conhecimento aprofundado sobre sua sintomatologia de forma a se obter um diagnóstico preciso.

O objetivo do presente trabalho é aprofundar o conhecimento clínico e diagnóstico sobre o hipotireoidismo canino através da realização de pesquisa bibliográfica, tendo em vista que o hipotireoidismo é uma doença endócrina comumente encontrada em caninos na clínica de pequenos animais, porém seu diagnóstico demonstra-se por vezes de difícil execução pela ampla variedade de sintomas e interações possíveis com outros hormônios e substâncias sintéticas, além da apresentação de sintomatologia subclínica que raramente é diagnosticada.

## 2. ANATOMIA E FISIOLOGIA

Na maioria dos mamíferos, a glândula tireoide esta localizada na altura do primeiro ou segundo anel traqueal. A glândula tireoide dos cães apresenta dois lobos, cada um deles repousando lateralmente do quinto ao oitavo anel da traquéia. Uma cápsula fibrosa recobre a superfície externa e se insinua no parênquima, dividindo-a em dois lóbulos. Microscopicamente o parênquima é composto de lóbulos que, por sua vez, formam várias cavidades (CUNNINGHAM, 2008; PATEL, 2011).

O peso da tireoide em um cão adulto pode variar de 40 a 400mg/Kg. Sua irrigação sanguínea é feita pela artéria tireóidea cranial, um ramo da carótida comum, porém pode também ser irrigada pela artéria tireóidea caudal quando este ramo da artéria braquicefálica está presente. A drenagem é feita pelas veias tireóidea caudal e cranial e por um sistema linfático. Fibras nervosas da porção simpática do gânglio cervical da traqueia e do nervo laríngeo cervical inervam esse órgão (SMITHCORS, 1968).

O tecido glandular possui células arranjadas em formato circular, denominado folículo (CUNNINGHAM, 2008). O folículo é a unidade funcional básica da glândula tireoide (PATEL, 2011). As células foliculares são cubóides quando a secreção é basal, e alongadas quando estimuladas para liberação hormonal (CUNNINGHAM, 2008). O centro de cada folículo é composto de uma substância homogênea viscosa, o colóide, rico em tiroglobulina (PATEL, 2011).

O mecanismo de formação e secreção do hormônio da tireoide é complexo. Iodeto, o principal componente base dos hormônios da tireoide, é ativamente transportado do fluido extracelular (capilares) para células foliculares da tireoide. Nas células, o iodeto inorgânico é oxidado pela enzima tireoide peroxidase na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, em um intermediário reativo que é incorporado em resíduos de tirosina da tiroglobulina para formar moniodotirosina (MIT) ou di-iodotirosina (DIT). Esta adição de iodo na tiroglobulina ocorre na margem folicular (apical) da célula; MIT e DIT são transportadas ao colóide por meio de exocitose (PATEL, 2011).

O mecanismo de excreção dos hormônios da tireoide envolve a absorção de tiroglobulina contendo MIT e DIT pelas células epiteliais por meio de endocitose de gotículas de colóide, que são processadas e degradadas por enzimas proteolíticas e originam os hormônios da tireoide tiroxina (T<sub>4</sub>) e triiodotironina (T<sub>3</sub>). O T<sub>4</sub> é formado pela união de duas moléculas de DIT e o T<sub>3</sub> pela união de uma molécula de DIT com uma molécula de MIT. A

tireoide favorece a produção de tiroxina; no entanto, no caso de deficiência de iodo ou na insuficiência da tireoide produz-se, de preferência, T3 (PATEL, 2011).

A concentração de tiroxina na circulação regula a função da tireoide por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa que envolve o hipotálamo e a parte distal da hipófise. O hormônio liberador de tiotropina (TRH), produzido pelo hipotálamo, de modo tônico, induz a transcrição e secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela parte distal da hipófise. Além disso, o TSH também é secretado por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa direto, em resposta à menor concentração de T4 na circulação. O TSH estimula a síntese e secreção de hormônio da tireoide. Também, promove o crescimento de tirócitos e a desiodinação de T4 a T3. O T3 apresenta ação metabólica três a quatro vezes maior que o T4 e 80% das moléculas de T4 secretadas são desiodinadas para formar T3 nos tecidos periféricos (PATEL, 2011).

A manutenção do teor circulatório de hormônio da tireoide envolve interações complexas entre produção, secreção, distribuição, metabolismo e excreção do hormônio. Desse modo, qualquer fator que influencie este mecanismo por fim interfere na concentração sérica de tiroxina. No soro, 99% do conteúdo de hormônios da tireoide (T3 e T4) estão ligados à globulina ligadora de tiroxina (TBG) e outras proteínas. Os fatores que influenciam a concentração de TBG também influenciam a concentração sérica total do hormônio da tireoide. Esses fatores incluem uma variedade de doenças e agentes farmacológicos (PATEL, 2011).

### **3. INCIDÊNCIA**

Chastain e Panciera (1997) afirmaram que o hipotireoidismo é a endocrinopatia mais comumente diagnosticada no cão nos Estados Unidos e Panciera (2007) estimou que sua incidência permanecesse entre 0,2% e 0,8% da população canina.

Mais do que 95% dos casos de hipotireoidismo canino são de natureza primária, resultando de um processo destrutivo envolvendo a tireoide, em geral, é o resultado da tireoide linfocítica ou atrofia tireoidiana idiopática (HOSKINS, 2008).

As raças predispostas ao hipotireoidismo são Boxer, Dachshund, Dobermann Pinscher, Dogue Alemão, Golden Retriever, Setter Irlandes, Schnauzer Miniatura, Poodle, Old English Sheepdog, Pastor de Shetland, Cocker Spaniel e Airedale (HOSKINS, 2008 e MCGAVIN, 2009). Panciera (2007) afirma que Golden Retrievers e Dobermann Pinschers são os mais propensos a essa doença.



Segundo Chastain e Panciera (1997), cães sem raça definida e da raça Pastor Alemão possuem baixo risco para a doença.

Quanto à idade, Cunningham (2008) cita que os cães das raças de alto risco manifestam os sintomas precocemente, geralmente com 2 a 3 anos de idade, e nas raças de baixo risco os sintomas se manifestam em idade um pouco mais avançada (4-6 anos). Segundo Chastain e Panciera (1997), são os cães de meia-idade pertencentes a raças de porte médio até de grande porte que estão sob maior risco. Nas raças grandes e gigantes, o aparecimento é precoce, entre 2 e 3 anos de idade (SCOTT, 2001). Somente 3,6 % a 11,5% dos casos ocorre em animais com menos de um ano de idade (FOIL, 1993).

Não foi demonstrada predileção por sexo (HOSKINS, 2008). Mas cadelas e cães castrados podem estar sob maior risco (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Em recente trabalho realizado na Clínica Médica do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Guarulhos, De Marco (2012) encontrou características epidemiológicas e clínicas dos cães hipotiroideos, compatíveis com a literatura veterinária internacional acometendo com maior frequência animais entre 4 e 8 anos de idade, uma discreta predisposição para fêmeas (56,7%, n=17/30), destacando-se as raças Golden retriever, Cocker e Maltês, dentre outras.

Ramadinha (2002) refere que, em estudos retrospectivos dos casos atendidos no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período entre 1998 e 2002, o número de casos de hipotireoidismo foi da ordem de 12,66%.

Sonne (2002) relatou a prevalência de casos de hipotireoidismo em cães necropsiados pelo Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul entre os anos de 1999 a 2002, durante os quais foram diagnosticados 15 casos baseados no histórico, sinais clínicos e exames laboratoriais complementares como a dosagem sérica de colesterol, mensuração da concentração sérica de T3 e T4, teste de estimulação da tireoide através de TSH. À necropsia esses cães apresentaram acúmulo excessivo de gordura, dilatação cardíaca, trombose e uma marcada diminuição do tamanho da glândula tireoide. Histologicamente havia ausência de colóide em folículos da tireoide, infiltração gordurosa em diferentes órgãos parenquimatosos e aterosclerose.

## **4. ETIOLOGIA DO HIPOTIREOIDISMO**

### **4.1 Hipotireoidismo primário**

Segundo Hoskins (2008), mais do que 95% dos casos de hipotireoidismo canino são de natureza primária, resultando de um processo destrutivo envolvendo a tireoide. A grande maioria dos casos de hipotireoidismo primário é causada por tireoidite linfocítica ou atrofia da glândula tireoide idiopática (PANCIERA, 2007).

#### **4.1.1 Tireoidite linfocítica**

Dentre os distúrbios que afetam a tireoide e causam disfunção na regulação hormonal da mesma, a tireoidite linfocítica é considerada a principal causa de hipotireoidismo primário. (PORTO, 2008) De acordo com Catharine (2004), a tireoidite linfocítica está associada a mais de 50% dos casos de hipotireoidismo primário.

A tireoidite linfocítica é um distúrbio autoimune, caracterizado por infiltrado difuso de linfócitos, plasmócitos e macrófagos no parênquima tireoidiano (PORTO, 2008). À medida que a tireoidite progride, o parênquima é destruído e substituído por tecido conjuntivo fibroso (CATHARINE, 2004).

Há grande similaridade entre a tireoidite linfocítica canina e a tireoidite de Hashimoto em humanos, tendo características histológicas semelhantes, com ambas apresentando auto anticorpos para tiroglobulina na corrente circulatória, reforçando a teoria de enfermidade autoimune (PORTO, 2008).

Evidências atuais sugerem que a destruição da célula folicular deve-se à ligação de auto-anticorpos antitireoideos à membrana plasmática das células foliculares e à subsequente citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (CATHARINE, 2004). As biópsias de tireoide, obtidas durante estágios agudos da tireoide linfocítica mostram um infiltrado celular composto por linfócitos e plasmócitos e foram encontrados anticorpos contra a tiroglobulina, antígenos microssomais CA-2 e um antígeno de superfície celular (HOSKINS, 2008).

Hoskins (2008) descreveu a tireoidite linfocítica familiar na raça Borzoi e segundo Catharine (2004), a tireoidite é hereditária no Beagle e no Borzoi e os cães das raças Golden

Retriever e os Old English Sheepdog possuem prevalência aumentada de anticorpos antitiroglobulina.

#### 4.1.2 Atrofia tireoidiana idiopática

A atrofia tireoidiana idiopática se caracteriza por perda do parênquima normal da tireoide, o qual é substituído por tecido adiposo (HOSKINS, 2008). Não ocorre infiltrado inflamatório, mesmo nas áreas onde pequenos folículos ou remanescentes foliculares estão presentes (NELSON, 2011). Ocorre degeneração de células foliculares individuais, com esfoliação de células no colóide (CATHARINE, 2004).

A diminuição das concentrações séricas dos hormônios da tireoide e o subsequente desenvolvimento dos sinais clínicos é geralmente um processo gradual, frequentemente levando de um a três anos para se desenvolver. Os sinais clínicos não se tornam evidentes até que mais de 75% da glândula seja destruída (NELSON, 2011).

A etiologia é desconhecida, mas pode ser por um distúrbio degenerativo primário ou também pode representar o estágio final de uma tireoidite linfocítica autoimune (NELSON, 2006).

## 4.2 Hipotireoidismo secundário

O hipotireoidismo secundário resulta de uma falha no desenvolvimento dos tireotrofos pituitários ou de uma disfunção das células tróficas pituitárias, causando comprometimento da secreção do hormônio tireoestimulante e uma deficiência secundária na síntese e secreção dos hormônios da tireoide (NELSON, 2011).

Lesões que impeçam a liberação de TSH ou TRH levam a uma discreta redução de volume da glândula tireoide e esta apresenta folículos distendidos pelo coloide delimitados por células foliculares achatadas (McGAVIN, 2009).

Segundo Chastain e Panciera (1997), em animais adultos, é geralmente causado por adenomas-hipofisários, o que segundo Nelson (2006) é bastante raro. Também pode ser um efeito secundário a radioterapia ou à ingestão de glicocorticoides endógenos ou exógenos (CUNNINGHAM, 2008).

O hipotireoidismo secundário adquirido é incomum em cães e gatos (TILLEY, 2008). Segundo Catharine (2004), isso provavelmente ocorre porque até pouco tempo atrás não havia um teste para TSH canino disponível.

Os sinais clínicos em jovens podem estar acompanhados por diversas deficiências hormonais adeno-hipofisárias. A deficiência do hormônio do crescimento está sempre concomitantemente presente, graças à compressão da hipófise ou à deficiência do efeito permissivo da tiroxina sobre a secreção do hormônio do crescimento (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

No hipotireoidismo secundário canino com surgimento no animal adulto, os sinais clínicos são sugestivos de hipotireoidismo concomitante com sinais de afecção intracraniana, sendo esperadas deficiências hormonais adeno-hipofisárias, além de deficiências de TSH e anormalidades neurológicas progressivas (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

#### **4.3 Hipotireoidismo terciário**

O hipotireoidismo terciário é uma deficiência na secreção do hormônio liberador de tireotrofina pelos neurônios peptidérgicos nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo (NELSON, 2011).

O hipotireoidismo terciário pode ser adquirido, como nos casos de tumores hipotalâmicos ou congênito, como resultado de deficiências do TRH ou seus receptores (CUNNINGHAM, 2008).

A secreção insuficiente de TSH pode resultar em hipotireoidismo secundário, que foi relatada em um Boxer por Nelson (2006) e em uma família de Schnauzers Gigantes por Chastain e Panciera (1997).

#### **4.4 Hipotireoidismo congênito**

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o crescimento musculoesquelético normal. O hipotireoidismo congênito ou de surgimento juvenil não tratado resultara num crescimento físico retardado (CHASTAIN e PANCIERA, 1997), denominado cretinismo (NELSON, 2006).

Cães com cretinismo tem tamanho de corpo desproporcional: corpo largo, cabeças menores, projeção da língua, tronco adaptado e membros menores. Isso está em contraste com o nanismo proporcional causado pela deficiência do hormônio de crescimento (NELSON, 2011). Outros sinais físicos incluem estado mental subnormal, alopecia, hipotermia, bradicardia, astenia muscular e bócio (CHASTAIN e PANCIERA, 1997). Além de

locomoção anormal, luxação de patela, cifose, retardo na idade dentária, macroglossia, exoftalmia, estrabismo lateral e expressão trágica (CHASTAIN, 2003).

As duas formas mais comuns são disgenesia e disormonogênese tireoidianas. A disormonogênese geralmente resulta da incapacidade de organificação do iodo, porém também pode se apresentar por anormalidades do transporte sérico, deficiência congênita do TSH, agentes bociogênicos e deficiência grave de iodo (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Chastain e Panciera (1997) relataram que o cretinismo canino congênito bociogênico, causado por defeito na organificação, foi identificado pela primeira vez em um cão mestiço de Pastor Alemão e São Bernardo em 1983 e que o cretinismo congênito não bociogênico em decorrência de aparente disgenesia tireoidiana foi relatado em um cão Pastor Alemão, um cão Alaskan Malamute e em Scottish Deerhounds.

O cretinismo congênito ou juvenil não bociogênico em decorrência de causas não confirmadas também foi relatado em um Bull Mastiff, em Boxer e Schnauzers gigantes (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Segundo Medleau (2003), o hipotireoidismo congênito é extremamente raro.

#### **4.5 Hipotireoidismo iatrogênico**

As causas iatrogênicas do hipotireoidismo incluem a tireoidectomia e a administração equivocada de levotiroxina por longo período, além da administração excessiva de drogas antitireoidianas como metimazol e propiltiouracil no tratamento de hipertireoidismo.

Segundo Friguglietti (2003), o hipotireoidismo iatrogênico é referido mais frequentemente em animais que foram submetidos à paratireoidectomia do que à tireoidectomia; nesse procedimento o cirurgião pode retirar acidentalmente a glândula tireoide ou parte desta, juntamente com a glândula paratireoide.

Em estudo retrospectivo de 105 humanos submetidos à tireoidectomia, Kulcsar (2008) reportou que o desenvolvimento do hipotireoidismo ocorreu 50% dos pacientes submetidos à tireoidectomia não total, além de outras complicações como hipocalcemia definitiva, paralisia transitória e definitiva do nervo laríngeo recorrente e hematoma com posterior necessidade de reabordagem.

Em pesquisa, Gomes (1997) afirmou que o propiltiouracil se mostrou eficiente na indução do hipotireoidismo canino levando a alterações dermatológicas após 65 dias de tratamento oral. E segundo Passos (2003), os fármacos antitireoidianos como o metimazol e o

propiltiouracil são muito utilizadas para induzir o hipotireoidismo em ratos, onde este status é obtido entre duas e quatro semanas.

Reis (2006) avaliou a administração de metimazol em cinco cães por 120 dias e relatou que a concentração de T4 livre diminuiu após 120 dias, enquanto que a concentração de TSH aumentou em 60 dias e a de T4 total permaneceu inalterada. E com isso concluiu que o hipotireoidismo pode ser induzido farmacologicamente em cães através da utilização de metimazol.

Segundo Panciera (1990), uma situação comum de ser encontrada na rotina prática é a avaliação funcional da tireoide em animais que foram tratados empiricamente com levotiroxina sem os exames apropriados para diagnosticar o hipotireoidismo. A administração de levotiroxina a um cão eutireoideo causará queda na produção de TSH e, conseqüentemente, queda da produção endógena de hormônios tireoidianos e ocorre risco na utilização prolongada, pois esta pode gerar atrofia pituitária e tireoidiana. (PANCIERA,1990)

Após oito semanas de administração de levotiroxina a função tireoidiana ficará suprimida por, ao menos, quatro semanas (PANCIERA, 1990).

Atualmente a recomendação para testar a função tireoidiana em animais tratados com levotiroxina, é a descontinuação do tratamento por oito semanas e a medição de T4 total e livre e TSH. Porém se a suplementação foi administrada por muitos meses, uma atrofia tireoidiana significativa pode ter ocorrido, e a recuperação dos níveis hormonais normais pode levar muito mais de oito semanas (GULIKERS, 2002).

Em humanos, a recuperação do uso prolongado de levotiroxina pode levar mais de um ano e durante este período o paciente deverá permanecer hipotireoideo (BERTHEZENE,1976). Portanto, para cães que receberam levotiroxina por mais de um ano, as vantagens e desvantagens da descontinuação do tratamento e reestabelecimento das funções tireoidianas normais devem ser cautelosamente consideradas (GULIKERS, 2002).

#### **4.6 Tumores**

McGavin (2009) cita o neoplasma bilateral não funcional de células foliculares como causa rara de hipotireoidismo. E Dória (2008) refere que este pode provocar disfunção da tireoide e interferir nos testes da glândula.

Segundo Kempainen (1994), a maioria dos tumores da tireoide canina resulta em hipotireoidismo e não hipertireoidismo. Em seu estudo de 92 cães com tumores na tireoide,

ele diagnosticou 6 com hipertireoidismo, 37 com hipotireoidismo e os demais apresentaram funcionamento normal da tireoide. A tireoidite linfocítica foi identificada como fator de risco para neoplasia tireoidiana por Catharine (2004).

## 5. SINAIS CLÍNICOS

### 5.1. Apresentação típica

Os sinais clínicos mais comuns em cães hipotiróideos são: alopecia bilateral com ou sem hiperpigmentação e pelagem ressecada ou seborréica. As áreas primeiramente afetadas são, geralmente, a extremidade da cauda, a base das orelhas e a região lombar lateral. Outros sinais clínicos são: letargia física, embotamento mental, intolerância ao frio, frequência cardíaca baixa, infertilidade em machos e fêmeas, constipação e ganho de peso. O mixedema da pele pode ser evidente na cabeça, particularmente sobre os olhos e ombros (CHASTAIN e PANCIERA, 1997), conhecido como “face trágica”.

Figura 1: Mixedema facial em Labrador



Fonte: Dr. Mark E. Peterson, [2012].

A ocorrência da deficiência primária de hormônios tireoidianos é lenta e insidiosa. Os sinais clínicos e achados laboratoriais podem ser inespecíficos. As apresentações ocultas também podem resultar de sinais clínicos atípicos, como os associados à miopatia, neuropatia,

estado de deficiência mental, crescimento retardado, sangramento e sinais de afecções endócrinas concomitantes (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Panciera (1994) analisou a frequência do aparecimento dos sinais clínicos gerais de 66 cães com hipotireoidismo e observou como mais comuns obesidade (41%), seborreia (39%), alopecia (26%), fraqueza (21%), letargia (20%), bradicardia (14%) e piodermas (11%). Como achados clínico-patológicos comuns observou a hipercolesterolemia (73%), anemia arregenerativa (32%), aumento da atividade da fosfatase alcalina (30%) e creatina quinase (18%). A concentração de T3 estava dentro da faixa normal em 15% dos animais estudados (MORAES, 1998).

## 5.2. Manifestações dermatológicas

Os hormônios da tireoide exercem um papel essencial no crescimento e desenvolvimento de muitos órgãos, inclusive a pele, e pode resultar em uma variedade de sinais e lesões sistêmicos e cutâneos (McGAVIN, 2009).

Os hormônios tireoidianos são importantes para a estimulação da síntese proteica e aumento do consumo de oxigênio tissular e sugere-se que tenha ação na diferenciação e maturação da pele dos mamíferos assim como na manutenção da função cutânea normal. Assim sendo, o hipotireoidismo resulta em atrofia epidérmica e queratinização anormal associados com melanose epidérmica e atrofia das glândulas sebáceas (MULLER, 1985).

Figura 2: Hiperqueratose e hiperpigmentação em akita com hipotireoidismo



Fonte: CEPAV [2009]



Nos cães, considera-se que o folículo piloso é um importante alvo para os hormônios da tireoide. Uma falha no novo crescimento dos pêlos, secundária à interrupção na fase anagênica, leva a alopecia simétrica progressiva. Em geral, o padrão de perda de pêlos é bilateral e simétrico, especialmente nos flancos, pescoço ventral, cauda dorsal e pontos de pressão (HOSKINS, 2008). A cobertura pilosa é opaca, seca, facilmente destacável e não cresce após tosa (McGAVIN, 2009).

A alopecia torácica marcadamente simétrica é rara nos cães com hipotireoidismo e quando presente, afeta as partes ventrais do tórax e do abdome sendo mais comum observar escassez difusa de cobertura de pelos devido à perda do bulbo capilar. É frequente o aparecimento da alopecia completa ou parcial da cauda, conhecida como Cauda de Rato (BEALE, 1993). Em alguns cães há alopecia nasal dorsal e a pele alopécica pode se apresentar fria à palpação (MEDLEAU, 2003). Pode-se constatar espessamento cutâneo facial devido à mucinose dérmica, seborréia seca ou oleosa crônica (MEDLEAU, 2003).

Figura 3: Cauda de rato em cão com hipotireoidismo



Fonte: CEPAV [2009]

Normalmente as dermatoses desta natureza são do tipo não pruriginosa, mas deve-se ressaltar que com a evolução da doença pode surgir o prurido. Isto se deve a quebra da barreira de proteção imunológica da pele, surgindo a partir de então piodermite secundária e seborreia frequentemente pruriginosa (RHODES, 1990).

A pele pode estar hiperpigmentada e, ocasionalmente, espessada, em virtude de mixedema. O prurido pode ser observado com a ocorrência de dermatopatias secundárias

como seborreia, dermatite por *Malassezia* e piodermatite estafilocócica. O trauma em razão de arranhadura da pele também pode contribuir para a liquenificação e hiperpigmentação. Alguns animais podem apresentar piodermatite estafilocócica recorrente como queixa principal. Em casos muito raros, pode-se observar hipertricose (HOSKINS, 2008). Uma otite externa recorrente, do tipo ceruminosa, também pode ser observada (BEALE, 1993).

Hirata (2012) relatou o caso de um canino, fêmea de um ano e dez meses de idade, da raça fila brasileiro, que foi encaminhado ao Hospital Veterinário da Unesp de Araçatuba com histórico de áreas alopecicas, hiperpigmentadas e não pruriginosas em região dorsal de tronco, lombossacra e lesão cutânea do tipo cauda-de-rato, com evolução de quatro meses e posteriormente diagnosticado com hipotireoidismo.

Souza, 2009 estudou a prevalência das dermatopatias não-tumorais que acometem cães do município de Santa Maria, Rio Grande do Sul, e relatou uma prevalência de hipotireoidismo de 1%, totalizando cinco casos.

#### 5.2.1. Achados histopatológicos

No hipotireoidismo, microscopicamente, os folículos pilosos primários normalmente estão no estagio telógeno do ciclo pilosos e as antigas hastes pilosas primárias estão retidas na luz folicular. Há um número aumentado de folículos pilosos secundários no estagio telógeno do ciclo, mas esses folículos geralmente perderam suas antigas hastes pilosas secundárias (McGAVIN, 2009).

A hiperqueratose folicular infundibular com a obstrução da abertura folicular também está presente. Outras alterações histológicas atribuídas ao hipotireoidismo incluem acantose da epiderme e do epitélio folicular infundibular, aumento na mucina dérmica (mixedema), que resulta em espessamento e músculos eretores do pelo vacuolizados e hipertrópicos (MEDLEAU, 2003).

### 5.3. Manifestações neuromusculares

O hipotireoidismo com sequelas neuropáticas é de ocorrência rara (SALIBA, 2011) com exceção do coma do mixedematoso (HIGGINS, 2006). Diversas manifestações neurológicas já foram descritas, incluindo neuropatias craniais, sinais no sistema nervoso central e neuropatias periféricas generalizadas, sendo que dessas, a neuropatia periférica foi relatada com maior frequência (VITALE, 2007).

Chastain e Panciera (1997) ainda acrescentam que um estado de deficiência mental, resultante da associação de aterosclerose, mixedema cerebral ou tumor hipotalâmico ou hipofisário, pode ser sinal de apresentação para o hipotireoidismo.

A depressão mental também pode ocorrer devido ao funcionamento metabólico prejudicado no sistema nervoso central ou em decorrência da redução de atividade da Na-K ATPase. Frequentemente ocorre melhora dos sinais neurológicos em seguida ao tratamento com levotiroxina (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

### 5.3.1. Doença vestibular

Segundo Higgins (2006), lesões no sistema vestibular central, associados ao hipotireoidismo, causam manifestações neurológicas e apesar de existirem muitos relatos, é difícil estabelecer uma relação causal entre as manifestações neurológicas e o hipotireoidismo.

Existem pesquisas que comprovam que o hipotireoidismo primário provoca vários distúrbios neurológicos devido a disfunções dos componentes do sistema vestibular central. Os sinais clínicos que acompanham esses distúrbios são: inclinação de cabeça, nistagmo, ataxia vestibular assimétrica, nistagmo associado à alteração na posição da cabeça, déficit de reações proprioceptivas ou posturais, tetra ou hemiparesia e diminuição do nível de consciência (HIGGINS, 2006).

### 5.3.2. Coma mixedematoso

Coma mixedematoso é uma condição clínica, rara, que se manifesta em pacientes com hipotireoidismo primário ou secundário, de longa duração, e não tratados (MACIEL, 2003) e representa a seqüela mais perigosa possível do hipotireoidismo grave, com mortalidade associada elevada (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Em humanos, trata-se de emergência metabólica e cardiovascular que, quando não prontamente diagnosticada e tratada, está associada à mortalidade superior a 50% (NICKERSON, 2006).

O hipotireoidismo grave pode causar estado mental de embotamento, estupor e, em seguida coma. A hipotermia, geralmente desacompanhada de tremores, é sinal cardinal de

coma mixedematoso iminente ou em curso. Outros efeitos são a hipoventilação, hipotensão e bradicardia (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Pode ocorrer secreção deficiente do hormônio adrenocorticotrófico gerando hipoadrenocorticismo secundário e aumento da secreção do hormônio antidiurético, conhecida como síndrome do ADH inadequado (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Em humanos, o quadro pode ser precipitado por condições diversas, como exposição ao frio, infecção, trauma, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, hemorragias gastrointestinais, hipoglicemia ou drogas como tranquilizantes, sedativos, anestésicos, analgésicos, narcóticos, amiodarona e lítio (MACIEL, 2003). De acordo com Chastain e Panciera (1997), muitos dos casos identificados envolvem Pinschers.

### 5.3.3. Disfunção dos nervos periféricos

A neuropatia periférica generalizada causa sinais clínicos de claudicação, arrastamento de patas, tetraparesia, lesões auditivas ou nistagmo. A velocidade dos nervos motores pode estar reduzida, e os reflexos tendinosos podem estar subjetivamente retardados (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

As lesões nos cães afetados incluem desmielinização segmentar, encarceramento dos nervos periféricos em decorrência do mixedema no tecido mole circunjacente e acidentes vasculares no SNC, resultantes de aterosclerose (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Suraniti (2008) relatou que seis Dobermans Pinscher, entre seis e oito anos de idade, diagnosticados com hipotireoidismo foram avaliados no Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Veterinárias da Universidade de Buenos Aires apresentando tetraparesia com incapacidade para andar, diminuição do tono muscular e de reflexos miotáticos. Após suplementação oral com levotiroxina, todos os pacientes tiveram melhora clínica duas semanas após o início do tratamento e, dentro de um mês a locomoção, o tono muscular e os reflexos medulares tornaram-se normais.

Jaggy (1994) relatou disfunções dos nervos periféricos em 29 cães com hipotireoidismo e afirmou que, destes, onze cães apresentavam problemas relacionados ao neurônio motor inferior, nove tinham déficit vestibular periférico, quatro apresentaram megaesôfago e cinco paralisia laringiana.

Romão (2012) relatou o caso de uma cadela Pitbull que apresentou paralisia do nervo facial esquerdo, com ptose palpebral e assimetria facial devido ao hipotireoidismo. E afirmou

que após 40 dias de tratamento com levotiroxina houve melhora neurológica, com retorno do movimento e da simetria facial.

Figura 4: Assimetria facial devido à paralisia do nervo facial esquerdo em Pitbull



Fonte: Felipe Gazza Romão [2012]

O hipotireoidismo grave pode provocar profunda astenia muscular, na qual alguns cães exibem locomoção rígida e lenta. Os cães afetados podem apresentar-se com valores elevados para creatinina quinase (CK) sérica, e em geral, hipercolesterolemia (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

#### **5.4. Afecções cardiovasculares**

Sabe-se que alterações dos hormônios tireoidianos geram efeitos sobre o sistema cardiovascular e influenciam a contratilidade e a função elétrica do coração. Também desempenham papel importante na regulação das funções sistólicas e diastólicas, na frequência e no débito cardíaco (KLEIN, 1990). Porém as anormalidades eletrocardiográficas podem não fazer boa correlação com a presença ou gravidade de outros sinais clínicos do hipotireoidismo (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

A eletrocardiografia pode revelar potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas. As alterações eletrocardiográficas associadas ao hipotireoidismo são a bradicardia sinusal e a redução na amplitude das ondas P e R (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Em 75% dos casos, ocorre a diminuição da onda R para menos de 1,5 mV. (PANCIERA, 2007) Muitos pacientes possuem o intervalo QT prolongado, refletindo um potencial de ação ventricular prologado devido ao remodelamento elétrico (BOSCH, 1999).

Podem ser obtidas evidencias ecocardiográficas de hipocontratilidade do ventrículo esquerdo, com alterações do intervalo de tempo sistólicos. O achado mais comum nos cães afetados é a disfunção metabólica nas fibras do tipo II, levando à atrofia destas fibras. São achados adicionais: descargas de alta frequência na eletromiografia e atrofia das miofibras do tipo I (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Entretanto, os achados miopáticos em cães com hipotireoidismo e anormalidades neuromusculares são inconsistentes, variando com a gravidade da deficiência hormonal (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

A bradicardia é o sinal cardiovascular mais facilmente detectado em foi encontrado em 5 a 26% dos casos de hipotireoidismo canino (PANCIERA, 1994). Estudos sobre a eletrofisiologia cardíaca revelaram que a bradicardia sinusal associada ao hipotireoidismo pode ser diretamente relacionada aos efeitos dos hormônios da tireoide na taxa de despolarização nas células do nodo atrial (SUN, 2000).

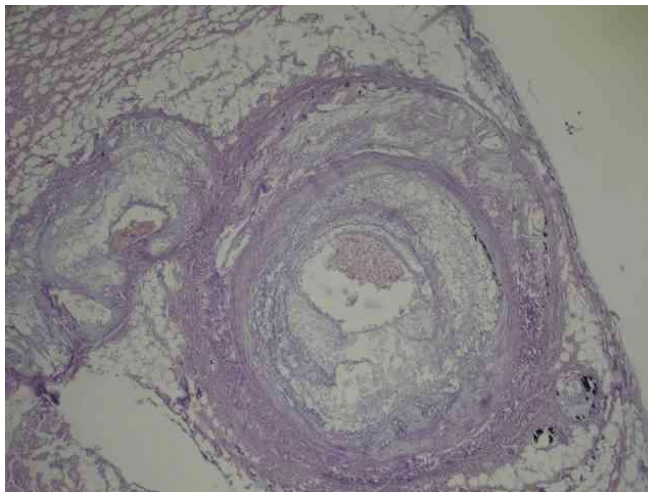
Silva (2011) descreveu um caso de hipotireoidismo relacionado à insuficiência cardíaca congestiva em um cão da raça Cocker Spaniel, no qual se observou no exame radiográfico a elevação dorsal da traqueia com aumento generalizado da silhueta cardíaca e o pulmão apresentou congestão e calcificações de brônquios. No ECG, na derivação II (50m/s), foi observado arritmia sinusal sugerindo aumento ventricular esquerdo e na necropsia foi observado endocardiose de tricúspide. A reposição hormonal resolve estas anormalidades na maioria dos cães dentro de oito semanas (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

#### 5.4.1. Aterosclerose

A aterosclerose pode levar ao infarto cerebral, convulsões, desorientação, coma, ambulacão em círculos, inclinação da cabeça e amaurose (CHASTAIN e PANCIERA, 1997). Liu (1986) observou que os sinais clínicos mais comuns presentes em casos de aterosclerose associada ao hipotireoidismo que levaram à eutanásia de cães entre os anos de 1970 e 1983 no

Animal Medical Center em San José, Califórnia, foram letargia, anorexia, fraqueza, dispneia, desmaios e vômito frequentes.

Figura 5: Aterosclerose em canino



Fonte: David Driemeier [2008]

A ocorrência de uma aterosclerose moderada a grave, principalmente nas artérias coronárias e renais, foi observada em Beagles hipotiróideos aparentados (CHASTAIN e PANCIERA, 1997). Liu (1986) reportou que o hipotireoidismo foi a doença mais frequentemente diagnosticada a associada à aterosclerose durante a necropsia em 21 cães em um período de 14 anos no Animal Medical Center em San José, Califórnia. E que as três raças mais comuns foram o Schnauzer miniatura, Doberman Pinscher e Labrador Retriever.

Nessa mesma pesquisa, Liu (1986) afirmou que a necropsia revelou que as artérias afetadas, incluindo as artérias cerebrais, tireóideas, carótidas e renais, entre outras, estavam amarelo-esbranquiçada, finas e nodulares e com o lumem diminuído, e histologicamente apresentavam vacúolos, espaços císticos, material mineralizado, detritos com ou sem erosão da túnica íntima e degeneração das células musculares.

Segundo Chastain e Panciera (1997), geralmente os triglicerídeos séricos estão elevados, e os níveis séricos de colesterol comumente excedem 400 mg/dl. Convulsões, desorientação e andar em círculos podem ocorrer por hiperlipidemia grave ou aterosclerose cerebral. (LIU, 2006). A hipercolesterolemia predispõe a aterosclerose, aumento da viscosidade sanguínea e eventos tromboembólicos (VITALE, 2007). Também podem estar presentes outros efeitos da aterosclerose, como a hipertensão, retinopatia e insuficiência renal (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

## 5.5. Manifestações reprodutivas

Nos cães hipotireoideos, a falta de libido, subfertilidade e infertilidade são distúrbios reprodutivos comuns a ambos os sexos (JOHNSON, 1999).

O hipotireoidismo é uma causa em potencial para falha na ciclicidade da cadela (DAVIDSON, 2006). Cios fracos e irregulares, sangramento persistente após o cio, anestro contínuo, partos prematuros, natimortos, galactorréia e pseudociese são as alterações mais comuns (JOHNSON, 1999). Segundo McGavin (2009) fêmeas intactas também podem apresentar anestro, infertilidade e aborto.

Cadelas com hipotireoidismo devem ser suplementadas com tiroxina e geralmente apresentam ciclo estral em até seis meses após o estabelecimento de concentrações normais de hormônios tireoidianos (DAVIDSON, 2006).

O hipotireoidismo primário resulta em um aumento da secreção de TRH que, por sua vez, provoca aumento na produção de prolactina. A hiperprolactinemia resultante pode causar galactorréia inadequada em até 25% das cadelas hipotiróideas sexualmente intactas (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

A galactorréia induzida pelo hipotireoidismo depende das mamas terem sido adequadamente preparadas para a lactação. Este fenômeno deve ser diferenciado de outras causas possíveis de galactorréia, particularmente a gestação, pseudociese e traumatismo mamário (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

A hiperprolactinemia também pode ser parcialmente responsável pela infertilidade em cães com hipotireoidismo grave, porque a prolactina pode interferir com o hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) ou diretamente com a produção gonadal de esteróides (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Nos machos, o hipotireoidismo causa perda da libido, atrofia testicular, e oligospermia ou azospermia (JOHNSON, 1994). As principais manifestações nos machos são a má qualidade do sêmen, apresentando espermatozoides malformados e com a motilidade diminuída, quantidade reduzida do sêmen, testículos pequenos e flácidos e prepúcio pendular (JOHNSON, 1999).

## 5.6. Deficiência de vitamina D



Indivíduos hipotireoideos possuem baixos níveis de vitamina D devido à má absorção intestinal ou incapacidade de ativação e, por isso, devem ter uma dieta que contenha no mínimo de 2000 UI desse composto por dia, o que evita o aparecimento de patologias ósseas (BIJSLMA, 1983).

A deficiência dos hormônios tireoidianos reduz o metabolismo geral e afeta diretamente o recrutamento, a diferenciação, a maturação e o metabolismo das células responsáveis pela aposição, mineralização e reabsorção ósseas (BANAVOC & KOREN, 2000). Cães jovens que ingerem dietas muito ricas em iodo desenvolvem, dentro de poucos meses, osteopatia metabólica determinada pelo hipotireoidismo (CASTILLO, 2002).

### **5.7. Poliendocrinopatias autoimune e relação com outras endocrinopatias**

Nelson (2011), afirmou que em humanos ocorrem síndromes autoimunes poliendócrinas que são incomuns nos cães, mas devem ser suspeitadas em um cão que apresenta múltiplos problemas de glândulas endócrinas. Nessas síndromes, o hipotireoidismo aparece associado ao hipoadrenocorticismo, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo e orquite linfocítica (NELSON, 2011).

Na maioria dos cães acometidos, cada endocrinopatia manifesta-se separadamente, com distúrbios sucedendo um a um, após períodos variáveis (semanas a meses). Os testes diagnósticos e o tratamento são direcionados para cada distúrbio, à medida que forem reconhecidos, pois não é possível prever com certeza, ou prevenir qualquer um desses problemas (NELSON, 2011).

Segundo Silva (2005) associação entre diabetes mellitus (DM) e doença tireoidiana é amplamente conhecida em humanos. Os distúrbios metabólicos observados na DM podem interferir nos níveis sanguíneos de T4 e T3 livres, assim como nos de TSH, e as disfunções tireoidianas também podem influenciar o controle glicêmico (MOURADIAN, 1983).

As condições de obesidade e hiperlipidemia secundárias ao hipotireoidismo representam um fator adicional de risco para o desenvolvimento de diabetes e de resistência à insulina ao longo do tratamento em pacientes diabéticos (FELDMAN e NELSON, 2004).

Pöppl (2006) demonstrou que o controle dos sinais clínicos e laboratoriais de diabetes mellitus tratada com insulina suína lenta foi menos eficiente em casos nos quais os pacientes apresentavam hipotireoidismo intercorrente.

Em casos de DM, o tratamento preconizado com levotiroxina deve ser alterado e iniciar com doses menores, sendo recomendado doses iniciais de 0,005 mg/Kg com aumento gradativo ao logo de três ou quatro semanas (PATEL, 2011).

A prevalência da disfunção tireoidiana em populações de diabéticos em humanos varia entre os estudos, mas é maior que a observada na população geral (UMPIERREZ, 2003).

## **5.8. Manifestações comportamentais**

Na América do Norte, o principal motivo para a eutanásia de animais de estimação não advém de doença, mas do comportamento indesejável (DODDS, 1999).

O comportamento é o fenótipo mais complexo existente, porque reflete não apenas o funcionamento de todo o organismo, mas também é dinâmico e muda em resposta às influências ambientais (DODDS, 1999).

Em cães, assim como em humanos, o hipotireoidismo se apresenta como uma diminuição na função mental, fazendo com que o comportamento racional seja substituído por respostas de pânico. Os problemas comportamentais são mais facilmente percebidos quando o animal está submetido a stress fisiológico ou psicológico (ARONSON, 2005).

Os sinais clínicos típicos incluem agressão não provocada para outros animais e/ou pessoas, início súbito de doença convulsiva na idade adulta, desorientação, mau humor, temperamento errático, períodos de hiperatividade, falta de atenção, depressão, medo e fobias, ansiedade, submissão, passividade, compulsões e irritabilidade (DODDS, 1999).

Outros sinais incluem lamentos incessantes, nervosismo em situações novas ou em torno de estranhos, podendo apresentar hiperventilação. Alguns cães desenvolvem comportamentos obsessivos, como perseguir o rabo e andar constante (ARONSON, 2005).

Cães que desenvolvem hipotireoidismo antes dos seis meses apresentam pouco ou nenhum apego a seus proprietários e são difíceis de adestrar, pois incrementos são perdidos de uma sessão de treinamento para a próxima. Esses cães podem apresentar fixação em uma única atividade e apenas valorizar a presença do proprietário quando esta atividade é fornecida (ARONSON, 2005).

Em jovens adultos, ocorre alteração súbita de personalidade que tende a se intensificar conforme o cão envelhece. Ao contrário de serem letárgicos e obesos estes cães estão muitas vezes abaixo do peso e hiperativo. Eles podem ter alergias sazonais, infecções recorrentes de pele, ouvido e pés, além de problemas gastrointestinais crônicos. Nestes cães, a castração apresenta pouco ou nenhum efeito sobre o comportamento (ARONSON, 2005).

Em cães adultos ansiedade de separação pode ocorrer subitamente, assim como fobia a barulhos, em especial a trovões, comportamento supersticioso, como observar constantemente o teto ou parede sem uma razão aparente e se recusarem a caminhar em superfícies ou locais específicos. Episódios de descontrole episódico e outras crises comportamentais parciais também são vistos (ARONSON, 2005).

Cães idosos podem apresentar irritabilidade e agressão repentinas, assim como proteger alimentos e outras manifestações não compatíveis com seu temperamento. Eles dormem mais, procuram por fontes de calor e apresentam redução da acuidade olfativa, auditivas e visuais, que desaparecem com o início do tratamento (ARONSON, 2005).

Segundo Fatjó (2002), o hipotireoidismo afeta o *turnover* da serotonina, um neurotransmissor envolvido no controle da agressividade. Baixos níveis de serotonina têm sido relacionados com a agressão impulsionada por dominância em cães.

A agressividade relacionada ao hipotireoidismo deve ser considerada como um tipo específico de agressão, pois o histórico que agressão é único, por exemplo, o cão late para uma pessoa passando, mas permite que a se sente com ele no sofá (BEAVER, 2003).

Estudos em andamento conectaram a agressividade e problemas comportamentais no Akita ao hipotireoidismo (BOUYET, 2002). Após os episódios, a maioria dos animais se comporta como se estivessem saindo de um estado de transe e não estavam cientes de seu comportamento anterior (DODDS, 1999).

Aronson (2005) pesquisou 1500 cães com problemas comportamentais, destes 921, o equivalente a 61%, apresentavam hipotireoidismo clínico ou subclínico. A análise estatística dos primeiros 499 casos demonstrou relação entre disfunção tireoidiana e agressão à humanos e a outros cães. Após o início do tratamento, 62% dos cães apresentaram uma melhora de mais de 50% no comportamento, 36% apresentaram uma melhora entre 75% e total resolução do problema, 25% apresentaram uma melhora entre 25 e 50%, 10% não apresentaram melhora clínica e 2% apresentaram maior agressividade após o tratamento.

Dodman (2012) realizou um estudo em 634 cães com agressividade aberrante que demonstrou uma resposta favorável à terapia de reposição tireoidiana na primeira semana de tratamento. A reversão dramática de comportamento, com a retomada de problemas anteriores, ocorreu em alguns casos se apenas uma única dose da medicação não foi administrada. Em ambos os estudos, a melhora comportamental foi percebida, na maioria dos casos, na primeira semana de tratamento, e o déficit metabólico foi normalizado, em média, na terceira semana.

## 6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipotireoidismo canino pode não ser simples devido a características inerentes à doença, bem como à inexistência de testes de avaliação da função tireóidea completamente eficazes. Assim, o sucesso no diagnóstico reside numa correta avaliação da história pregressa, sintomatologia, análises sanguíneas e testes de função tireoidea (SEITA, 2009).

### 6.1. Hemograma

As alterações hematológicas encontradas no hipotireoidismo estão bem definidas (NELSON, 2011) e, embora não forneçam o diagnóstico definitivo, são essenciais para complementar a suspeita clínica.

Anemia normocítica normocrômica não regenerativa é um achado comum (HOSKINS, 2008) e, segundo Chastain e Panciera (1997), afeta de 25 a 40% dos cães com hipotireoidismo. De acordo com Panciera (1994), anemia não regenerativa moderada está presente em aproximadamente 25% dos cães hipotireoideos. Anemias mais intensas geralmente refletem a presença do hipotireoidismo não tratado por um período de tempo mais longo.

A produção dos eritrócitos sofre retardo causado pelo hipotireoidismo, a tal nível que termina evitando a reposição adequada dos eritrócitos que se perdem pelo envelhecimento e remoção da circulação pelo baço (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Anemia resultante de uma deficiência de eritropoietina, redução da atividade da medula óssea, redução dos íons séricos e da capacidade de ligação a íons, é observadas em aproximadamente 25 a 30% dos casos (CUNNINGHAM, 2008).

A contagem leucocitária é variável (SEITA, 2009). A presença de leucocitose está normalmente associada a uma infecção concomitante, como o caso de uma piodermite (NELSON, 2006).

A contagem de plaquetas está aumentada e o volume plaquetário médio está diminuído (COMAR, 2009). Existe tendência ao sangramento, devido à disfunção em plaquetas ou defeitos em fatores da coagulação (SCOTT, 2001).

Considerando que a T4 é importante para a produção do fator VIII e do antígeno relacionado ao fator VIII, o hipotireoidismo poderia induzir a distúrbios da coagulação, mimetizando a doença de von Willebrand (SCOTT, 2001). Embora se acreditasse que o hipotireoidismo poderia causar a doença de von Willebrand diretamente, estudos feitos por

Pancierera (2001) desmentem o fato. Mas vale salientar que algumas raças como o Dobermann são predispostas tanto ao hipotireoidismo quanto à doença de von Willebrand (DAMINET, 2005).

## 6.2. Bioquímica

Pancierera (1994) afirmou que hipercolesterolemia é a anormalidade bioquímica mais frequente, ocorrendo em 75% dos casos.

Embora a síntese de colesterol esteja prejudicada em casos de hipotireoidismo, um decréscimo na lipólise das lipoproteínas e redução dos receptores de LDL resulta num aumento das LDL e VLDL. Portanto, ocorrem hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (HOSKINS, 2008), sendo que 66 a 75% dos cães apresentam níveis séricos elevados de colesterol (CHASTAIN e PANCIERA, 1997). A hipercolesterolemia também pode ocorrer devido à menor excreção fecal de colesterol e à menor conversão de lipídeos em ácidos biliares (CUNNINGHAM, 2008).

Hiponatremia, aumento da fosfatase alcalina, da alanina aminotransferase e da creatina quinase (CK) ocorrem menos frequentemente (PANCIERA, 1994). A hiponatremia uma alteração comum em humanos com hipotireoidismo e foi observada em um estudo em cães como uma leve redução no sódio sérico, de cerca de 30%. É causada por um aumento na quantidade total de água no organismo, resultante do comprometimento da excreção renal desta substância e da retenção de água por depósitos hidrofílicos nos tecidos (CUNNINGHAM, 2008).

Pode haver um ligeiro aumento na concentração sérica das enzimas Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase e da Fosfatase Alcalina Sérica, associados à miopatia ou lipidose hepática. Contudo estas alterações são inconsistentes e podem não estar diretamente relacionadas com o hipotireoidismo (NELSON, 2011).

Hipercalcemia moderada (até 3,04 nmol/kg) foi descrita em cães filhotes com hipotireoidismo congênito e, se não tratados, podem apresentar níveis elevados na fase adulta (GRECO, 1985). A hipercalcemia foi recentemente diagnosticada pela primeira vez em cães que desenvolveram o hipotireoidismo na fase adulta por Lobetti (2011) em uma fêmea Beagle castrada, que apresentava níveis elevados de cálcio no sangue acompanhado de níveis baixos de PTH, supostamente por mecanismo compensatório. Tirotoxicose é muitas vezes acompanhada de hipercalcemia em seres humanos ou em animais (PÉREZ, 2007).

Os casos avançados de hipotireoidismo acompanhados de miopatia podem apresentar atividade sérica elevada para CK, isso ocorre devido ao aumento da liberação de CK pelos músculos esqueléticos frente à lesão. Os níveis séricos de CK também aumentam em decorrência da diminuição da eliminação causada pelo hipotireoidismo, em afecções concomitantes e por administração de medicamentos (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

### **6.3. Diagnóstico por imagem**

#### **6.3.1. Radiografia**

A tireoide não é visualizada em radiografia simples até que se torne aumentada, quando passa a deslocar a traqueia em uma variedade de formas, dependendo da localização do aumento (KEALY, 2012). Porém apenas aumentos de origem tumoral causam deslocamento traqueal.

Anormalidades radiográficas no hipotireoidismo congênito incluem disgenesia epifisária e pobre ossificação epifisária resultando em vertebrae curtas, vertebrae e ossos pobremente calcificados e atraso no crescimento das epífises dos ossos longos (PANCIERA, 2007). A evidência radiográfica de disgenesia epifisária (epífises denteadas, com poucos focos de calcificação) é pantognomônica para o hipotireoidismo congênito (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Outros achados radiográficos incluem corpos vertebrais encurtados, deformidades das articulações cranianas abertas, cifose e artrite (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Lieb (2008) documentou uma fratura vertebral que causou tetraparesia num cão adulto de quatro anos com hipotireoidismo congênito. À avaliação radiográfica este cão apresentava atraso no desenvolvimento ósseo, com as placas de crescimento abertas e displasia epifisária nos ossos compridos e vértebras.

#### **6.3.2. Ultrassonografia**

A ultrassonografia da tireoide é indicada na identificação das massas, diferenciação de lesões sólidas e císticas e determinação da extensão das mesmas. Ela fornece informações anatômicas, porém não funcionais da tireoide (CARVALHO, 2004).

Com relação às modalidades de diagnóstico por imagem que podem ser utilizadas para acessar a glândula tireoide, no que diz respeito ao tamanho, à forma, à presença de lesões

císticas, sólidas e calcificações, o exame ultrassonográfico é um meio diagnóstico bastante explorado (FELDMAN e NELSON, 2004).

Em medicina veterinária, seu uso pode propiciar importantes elementos anatomo-topográficos, empregados para a elucidação diagnóstica do hipotireoidismo, bem como auxiliar no diagnóstico diferencial da síndrome do eutireoideo doente (FELDMAN e NELSON, 2004).

De Marco (2006) avaliou a ultrassonografia das glândulas tireoides em animais com hipotireoidismo primário utilizando 10 cães eutireoideos e 10 cães hipotiroideos, e constatou que a ultrassonografia cervical revelou nítida redução do volume total da glândula tireoide em todos os animais hipotireoideos em comparação aos animais eutireoideos, denotando, assim, a existência de atrofia glandular secundária ao hipotireoidismo.

Ainda no mesmo estudo, De Marco (2006) descreveu que a média do volume total da glândula tireoide de animais com hipotireoidismo foi de 0,28 cm<sup>3</sup>, equivalente a metade do valor da média dos animais hígidos, 0,54 cm<sup>3</sup>, demonstrando inequivocamente a presença de atrofia glandular e acrescentou que a ultrassonografia das glândulas tireoides mostrou-se exequível, provando ser meio semiológico indireto de grande valia no auxílio do diagnóstico de tireoidepatias caninas.

Nos quadros de hipotireoidismo primário, o ultrassom poderá revelar redução do tamanho dos lobos tireoidianos e, ainda, alterações de ecogenicidade ou de forma, quando comparados a um lobo tireoidiano normal (FELDMAN e NELSON, 2004).

A glândula tireoide, num plano longitudinal, apresenta-se como estrutura fusiforme homogênea, e num plano transversal como estrutura triangular, localizado medialmente à artéria carótida comum e caudal à laringe na região cervical cranial. Sua ecogenicidade é inferior à adventícia que a circunda, mas superior à musculatura cervical (WISNER, 1998).

### 6.3.3. Cintilografia nuclear da tireoide

A cintilografia tireoidea é um exame ao mesmo tempo de imagem e funcional. Em conjunto com a ecografia, a cintilografia está indicada para avaliação do hipotireoidismo congênito, uma vez que consegue detectar (CASTILLO, 2011), com o uso de marcadores radioativos a base de iodo ou tecnécio (KEALY, 2012), tecido tireóideo ectópico ou atrófico (CASTILLO, 2011).

Trata-se de um dado importante, uma vez que a ausência de migração, aponta para um desenvolvimento deficiente da glândula e indicar alterações genéticas herdadas dos progenitores (CASTILLO, 2002).

#### **6.4. Mensurações hormonais**

A mensuração da concentração de T4 pode ser o teste de triagem inicial para o hipotireoidismo ou ser parte de um painel tireoidiano contendo T4, T4I, TSH e teste de anticorpo para a tireoidite linfocítica ou alguma combinação destes testes (NELSON, 2011).

Hormônios tireoidianos mantidos em tubos de plástico permanecem estáveis por cinco dias à temperatura ambiente e podem ser congelados por anos. As concentrações sanguíneas totais de tiroxina livre aumentam se mantidas em tubos de vidro por cinco dias a uma temperatura de 37°C. Hemólise e lipidemia não interferem na medição dos hormônios tireoidianos por radioimunoensaio (RIA) (BEHEND, 1998).

##### **6.4.1. Concentração de T4 total**

A concentração sérica basal de T4, ou T4 total, é a soma da porção ligada à proteína e livre circulantes no sangue. (NELSON, 2011) Sua mensuração é sensível, mas não é um teste específico para o diagnóstico de hipotireoidismo canino (PANCIERA, 2007).

Vários fatores interferem com o teste, como a presença de anticorpos contra T4, drogas como sulfonamidas, fenobarbital e glicocorticoides, e a presença de doenças não tireóideas (PANCIERA, 2007), sendo melhor evitar a avaliação da função nesses casos.

Os anticorpos contra T4, presentes em 10% dos cães com hipotireoidismo, causarão aumento na T4. Este aumento pode ser discreto, elevando a T4 de cães com hipotireoidismo para valores normais, ou pode ser aumentado, levando a T4 sérica para valores compatíveis com hipertireoidismo (PANCIERA, 1995).

Em 90% dos cães hipotiroideos a concentração sérica de T4 está abaixo do valor de referência, porém de 20 a 25% dos cães eutireoideos com algum sintoma clínico de hipotireoidismo também apresentam níveis baixos do hormônio (PANCIERA, 2007).

Atualmente os laboratórios de química clínica usam uma técnica de RIA ou imunoensaio enzimático para a mensuração do T4. Os testes ELISA portáteis para a mensuração do T4 também estão disponíveis, são econômicos, rápidos e de fácil realização, e



permitem ao clínico fazer recomendações no mesmo dia em que o cão é avaliado (NELSON, 2011).

Em estudo recente, as concentrações séricas de T4 determinadas em cães e gatos por RIA, enzima imunoensaio quimioluminescente e ELISA portátil forneceram resultados semelhantes e consistentes (NELSON, 2011).

A concentração sanguínea de T4 total em cães é equivalente a 10 a 25% da observada em humanos, portanto é preferível a utilização de kits caninos para realizar a medição (THACKER, 1992).

Ocorre muita divergência entre autores para a definição intervalo de referência da concentração sanguínea total de T4. Segundo Chastain e Panciera (1997) as concentrações séricas normais de T4 em cães são de aproximadamente 1 a 4 µg/dl. Para Toniollo (1998) esses valores ficam entre 1,3 e 3,6 µg/dl e para McGavin (2009) de 1,5 a 3,4 µg/dl.

De acordo com Nelson (2011), o limite inferior da faixa de referência do T4 sérico em cães é de aproximadamente 0,8 a 1,0 µg /dL e McGavin (2009) recomenda a utilização de um limite inferior de 0,8 µg/dL. Nelson (2011) ainda afirma que em algumas raças a faixa normal possa se estender para valores mais baixos, como 0,5 µg/dL. Se a concentração sérica de T4 estiver entre 0,5 e 1,5 µg/dL, outros testes diagnósticos da função da glândula tireoide são indicados (NELSON, 2011).

As concentrações séricas de T4 ao nascimento são similares às dos cães adultos, mas as concentrações aumentam até mais do dobro na primeira semana de vida e permanecem relativamente elevadas durante os primeiros três meses (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Estudos em envelhecimento indicam a ocorrência de ligeiros decréscimos no T4 basal, em torno de 0,1 µg/dl/ano. As diminuições podem ocorrer devido à redução da ligação às proteínas plasmáticas, decréscimo na produção de T4, aumento da eliminação de T4 ou da afinidade pelos receptores (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

#### 6.4.2. Concentração de T3

A concentração sérica de T3 não é uma boa medida da função da glândula tireoide, pois se localiza predominantemente dentro das células e a quantidade secretada pela glândula é mínima em comparação com a quantidade de T4 secretado (NELSON, 2011).

Segundo McGavin (2009) as concentrações T3 se encontram abaixo de 50 µg/dl em animais com hipotireoidismo e ainda relata que os valores normais relacionados a estes hormônios seriam de 48 a 150 µg/dl.

As concentrações séricas de T3 no nascimento representam menos de 20% das concentrações adultas normais, permanecendo baixas por pelo menos três semanas (CHASTAIN e PANCIERA, 1997). De acordo com Panciera (2007), os níveis de T3 sérica estão normais em 50% dos cães hipotiróideos, tornando esse exame pouco sensível.

#### 6.4.3. Concentração de T4 livre

A concentração de T4 livre é um teste relativamente específico e sensível para diagnosticar o hipotireoidismo (PANCIERA, 2007), porém por si só não confirma a doença (NELSON, 2011). Sua vantagem se restringe a realização da técnica de dialise de equilíbrio por radioimunoensaio, porém com outras técnicas não apresenta vantagens sobre o T4 total (PANCIERA, 2007). Geralmente é mensurada em cães com resultado não diagnóstico dos testes de T4 total e TSH (NELSON, 2011).

Este teste pode ser utilizado para determinar a normalidade da glândula tireoide, pois valores acima de 1,5 µg/dL excluem o diagnóstico de hipotireoidismo, exceto em casos de tireoidite linfocítica, que apresentam auto anticorpos contra T4 que interferem no RIA (NELSON, 2011).

A sensibilidade da T4 livre sérica é similar à T4 total, diminuindo 90 a 98% em cães hipotiroideos. A especificidade é maior que outros testes funcionais da tireoide porque é menos propensa aos efeitos de doenças não tireóideas e sofre menos interação por algumas das drogas que interferem com a T4 total, porém é afetada por sulfonamidas, glicocorticoides e fenobarbital, assim como doenças graves e hiperadrenocorticismos (PANCIERA, 2001).

#### 6.4.4. Concentração de TSH

A concentração sérica de TSH geralmente é um componente comum do painel tireoidiano canino, pois fornece mais evidências a favor ou contra o diagnóstico (NELSON, 2011). A concentração normal de TSH não exclui o hipotireoidismo, e este pode estar elevado em doença não tireóidea, o que poderia levar a um falso diagnóstico (PANCIERA, 2007).

A concentração de TSH é controlada pelo *feedback* negativo de T3 e T4 na glândula hipofisária. Com a diminuição do hormônio tireoideo no hipotireoidismo primário, a secreção de TSH aumenta. Isso resulta na normalização da concentração do T4 na presença do TSH plasmático elevado. Com a destruição progressiva da tireoide, a secreção de T4 eventualmente se torna inadequada, apesar da concentração de TSH elevada. A elevação de TSH é uma marca do hipotireoidismo primário no cão e no homem (PANCIERA, 2007).

A concentração de TSH está aumentada em 65 a 75% dos cães com hipotireoidismo e de 8 a 15% dos cães eutireoideos com doença não tireoidea e sintomas clínicos compatíveis com hipotireoidismo (PANCIERA, 1994).

Na ausência de doença não tireoidea, a elevada concentração sérica de TSH associada a baixos níveis de T4 total e livre é diagnosticada como hipotireoidismo (PANCIERA, 2007). Mas resultados falso-positivo e falso-negativo são comuns na mensuração de TSH sérico, portanto este não deve ser utilizado por si só para diagnosticar o hipotireoidismo (NELSON, 2011).

Quando as medições de T4 e TSH forem contraditórias se recomenda repetir o teste após quatro ou oito semanas (DAMINET, 2005). É necessário utilizar para diagnóstico o TSH canino, pois o TSH humano oferece pouca sensibilidade.

#### 6.4.5. Teste de estimulação pelo TRH

A administração de TRH estimula a liberação de TSH que por sua vez estimula a secreção de T4 (PANCIERA, 2007). As respostas do T4 sérico estimuladas pelo TSH e TRH declinam ligeiramente com a idade (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Alguns cães saudáveis não apresentam aumento de T4 em resposta ao TRH, portanto um diagnóstico de hipotireoidismo não pode ser confirmado usando este teste, porém pode ser usado para excluir o diagnóstico em um cão com resposta normal ao teste (PANCIERA, 1990).

Um estudo feito por Frank (2011) mostrou que o teste de estimulação por TRH não era efetivo em cães. Porém é um teste útil para diagnóstico de hipotireoidismo secundário (DAMINET, 2005). No Brasil esse teste não é utilizado.

O animal pode defecar, urinar, apresentar depressão, sialorréia e emese transitoriamente após a administração de TRH (PANCIERA, 2007). E Daminet (2005) também menciona vômitos, diarreia e taquicardia como efeitos colaterais do teste.

O protocolo envolve obter amostra sanguínea para mensurar a T4 antes e 4h após a administração intravenosa de TRH na dose de 200 $\mu$ g (PANCIERA, 2007). Quanto à interpretação, uma concentração de T4 pós-RTH maior que 25 nmol/L é considerada normal (PANCIERA, 2007).

#### 6.4.6. Teste de estimulação pelo TSH

A administração de TSH causa secreção dos hormônios tireoidianos. O teste de resposta ao TSH é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de hipotireoidismo em cães e gatos, porém raramente é necessário para o diagnóstico do mesmo (PANCIERA, 2007).

O TSH bovino não está mais disponível no mercado e o TSH humano recombinante é muito caro (PANCIERA, 2007). Segundo Wolfsheimer (2011), o custo do TSH varia entre 160,00 a 220,00 dólares por 10 unidades, e ainda afirma que são necessárias de 1 a 5 unidades por teste. No Brasil o teste não está disponível no mercado.

O protocolo envolve obter uma amostra de sangue para mensuração da T4 sérica antes e seis horas após a administração IV de 0,1UI/Kg até, no máximo, cinco unidades de TSH bovino ou 50 $\mu$ g de TSH recombinante humano (PANCIERA, 2007). Quanto à interpretação, uma concentração sérica de T4 maior que 30 nmol/L é considerada normal. A maioria dos cães com hipotireoidismo tem pouco aumento nos valores de T4 após a administração e tipicamente apresentam a concentração de T4 pré e pós-TSH menos que 20 nmol/L (PANCIERA, 2007).

### 6.5. Anticorpos anti-tireoglobulina

A mensuração de anticorpos não é um teste da função da tireoide, mas um método sorológico marcador da tireoidite autoimune, sendo útil para identificar cães com tireoidite, mas não ajuda no diagnóstico de hipotireoidismo (PANCIERA, 1995).

A importância dos anticorpos reside na sua habilidade de interferir com a mensuração da T3 e/ou T4 sérica, normalmente resultando em uma elevação de T3 e T4 sem causar hipertireoidismo (PANCIERA, 2007).

A mensuração da T4 livre por diálise deve ser usada para avaliar a função tireoidea na presença de auto anticorpos de T4 (PANCIERA, 2007). Um resultado positivo é forte

evidência de doença tireoidiana, um resultado negativo a não exclui definitivamente. (MOONEY, 2007)

Thacker (1992) avaliou a medição de anticorpos anti-tireoglobulina como ferramenta diagnóstica e concluiu que apresentava um grande percentual de falso-positivos, especialmente em cães com doenças sistêmicas associadas. Porém Nachreiner (1995) concluiu que esses anticorpos podem ser encontrados em 36 a 60% dos cães com hipotireoidismo, e em apenas 5% dos cães eutireoideos.

## **6.6. Diagnóstico terapêutico**

Em algumas situações justifica-se um ensaio terapêutico com suplementação de tiroxina, contudo, a resposta à terapia não é específica em razão de sua natureza anabólica, pois a suplementação pode criar um efeito positivo em alguns pacientes sem disfunção da tireoide (HOSKINS, 2008).

A administração de fenobarbital pode diminuir a concentração de T4 total, interferindo com o resultado do teste, porém sua interrupção acarreta riscos à saúde do paciente. Se sinais clínicos e exames forem compatíveis com hipotireoidismo, uma prova terapêutica com levotiroxina pode ser justificada (GULIKERS, 2002).

Nos cães com hipotireoidismo adequadamente suplementados, o nível de atividade deve aumentar em 10 dias, mas o crescimento completo dos pelos pode demorar de 4 a 6 meses. O hormônio da tireoide causa um estímulo razoável para o crescimento dos pelos em todos os cães, a despeito da tireoide (HOSKINS, 2008).

Se todos os sinais clínicos desaparecerem completamente e recorrerem quando a suplementação for interrompida, então o diagnóstico de hipotireoidismo provavelmente é adequado (HOSKINS, 2008).

## **6.7. Diagnóstico diferencial**

### **6.7.1. Síndrome do eutireoideo doente**

O termo síndrome do eutireoideo doente ou síndrome eutireoidea foi adotado para descrever os distúrbios no metabolismo tireoideo associados a doenças não relacionadas a esta glândula e ao eixo hipotalâmico-hipofisário (WARTOFSKY, 1982).

Acredita-se que a síndrome do eutireoideo doente seja um mecanismo de proteção em animais doentes que previne os efeitos catabólicos dos hormônios da tireoide metabolicamente ativos: T4 e, em particular, o T3 (PATEL, 2011).

Nessa síndrome a concentração total do hormônio tende a estar diminuído, porém a fração livre do hormônio se mantém na faixa de variação normal (PATEL, 2011). Não ocorre o aumento fisiológico da produção de TSH em resposta à diminuição da concentração sérica de T3, um fenômeno ainda não completamente esclarecido (WARTOFSKY, 1982).

O diagnóstico de hipotireoidismo com base na concentração sérica de T4 é inerentemente não confiável devido à ampla sobreposição entre suas concentrações em cães saudáveis, com síndrome do eutireoideo doente e com hipotireoidismo (PATEL, 2011).

Sabe-se que as alterações agudas do metabolismo dos hormônios tireóideos são uma das manifestações da resposta ao estresse, em conjunto com ativação de complemento, produção de citocinas e liberação de mediadores inflamatórios (PANCIERA, 1990).

A síndrome eutireoidea pode ser iniciada por várias condições clínicas, como insuficiência cardíaca congestiva, morte cerebral, neoplasias malignas, sepses e queimadura grave, infarto agudo do miocárdio e circulação extracorpórea. Em humanos, é observada em até 70% dos pacientes internados em Unidade de Tratamento Intensivo (ROBUSCH, 2007). Os pacientes que apresentam essa síndrome são eutireoideos e não se beneficiam com a suplementação do hormônio da tireoide (PATEL, 2011).

#### 7.7.2. Relacionados ao iodo

Tanto dietas com concentrações muito baixas, quanto muito altas de iodo e selênio em diferentes estágios da vida podem ser importantes para o desenvolvimento de tireoidite autoimune em cães (JOHANSON, 1999). Pois, presumivelmente, o iodo reduz o tamanho e a vascularização do tecido tireoidiano, embora isso seja controverso (MADDISON, 2010).

O Efeito de Wolff-Chaikoff ocorre por um aumento de concentração limiar de iodo, geralmente causado por excesso de ingestão, nas células da tireoide, causando a inibição da enzima peroxidase tireoidiana e, conseqüente, uma diminuição transitória da produção dos hormônios tireoidianos (PANCIERA, 2001). Esse efeito não é constante e as concentrações séricas de hormônios tireoidianos, embora muitas vezes diminuam, raramente são muito suprimidas (MADDISON, 2010).

Castillo (2011) associou o hipotireoidismo ao excesso de iodo nas dietas comerciais, esse excesso prejudicaria a biossíntese dos hormônios tireoidianos, particularmente, a etapa de iodação e acoplamento oxidativo das iodotironinas, por causar diminuição do AMP cíclico após a estimulação pelo TSH.

Em estudo, Johanson (1999) identificou que mais de 60% dos cães haviam recebido concentrações altas de iodo durante algum período de sua vida e que 9% dos cães haviam recebido produtos derivados de algas com alto conteúdo de iodo e concluiu que alguns desses cães desenvolveriam hipotireoidismo por tireoidite linfocítica.

Em experimento, Di Scala (2002) submeteu seis cadelas normais a testes com aplicações intravenosas de altas doses de iodo e estas desenvolveram hipotireoidismo. A sintomatologia apareceu entre três e oito meses após as aplicações.

### 7.7.3. Causas hormonais

O estrógeno afeta as concentrações da TBG em cães, como consequência, encontramos níveis mais elevados de T3 e T4 com níveis normais de TSH (CHASTAIN e PANCIERA, 1997). Em contraste, o androgênio diminui a concentração de TBG, e consequentemente, os níveis de T3 e T4, sem alterar os níveis de TSH (GROSS, 1971).

Cães com hipotireoidismo em fase inicial e num quadro de hiperestrogenismo podem ter seus níveis séricos de T4 dentro da faixa de normalidade devido ao aumento da ligação às proteínas e pela atenuação da resposta ao TSH (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Nelson (2004) afirmou que, na fase folicular em cadelas durante o estro e na fase luteínica da gestação, observa-se acréscimo das concentrações séricas totais de T3 e T4, por aumentar a afinidade de ligação das proteínas plasmáticas para os hormônios da tireoide (MONTY, 2009).

Após ovariectomia na cadela, os níveis de estradiol caem dentro de duas semanas, seguidos por decréscimos dos níveis de T4 por 3 a 5 semanas (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Em cerca de 70% dos casos, os cães com hiperadrenocorticismo apresentam as concentrações sanguíneas basais de T3 e T4 inferiores ao normal. O excesso de cortisol atua sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário exercendo uma retro inibição sobre TRH e TSH. Adicionalmente, o cortisol aumenta o metabolismo da T4, reduz a sua desiodinação e leva a uma diminuição da quantidade e capacidade da TBG (FELDMAN e NELSON, 1996).

Zayed (1998) tratou cães com estrógeno sintético e natural e encontrou focos de metaplasia escamosa não queratinizada na glândula tireoide de metade dos cães tratados.

Neste mesmo estudo Zayed (1998) reportou que numerosos focos foram encontrados relacionados aos folículos e aparecem como uma cúpula de epitélio escamoso estratificado dentro do lúmen folicular, com transição abrupta para epitélio folicular normal. Folículos foram, por vezes, completamente preenchidos por epitélio escamoso. Esta lesão foi encontrada pela primeira vez em um cão macho tratado com 2 mg/kg de estradiol sintético, o cão foi encontrado morto no dia 69 do experimento. A alteração mais pronunciada foi encontrada em um cão macho recebendo 1mg/kg de estradiol sintético que foi encontrado morto no dia 133. Ninhos multifocais de epitélio escamoso foram encontrados em toda a glândula tireoide neste cão.

#### 7.7.4. Interações medicamentosas

##### 7.7.4.1. Fenobarbital

A concentração de T4 pode ser reduzida em cães pela administração de fenobarbital (CHASTAIN e PANCIERA, 1997), pois o fenobarbital acelera a eliminação hepática da tiroxina livre, interferindo em sua concentração sanguínea, porém não possui efeito direto sobre a glândula tireoide (MULLER, 2000).

Schubert (2005) relatou que, em teste clínico, o nível sérico de T4 diminuiu em 50% na 27ª semana de terapia com fenobarbital em cães adultos, mas os animais não apresentaram sinais clínicos. A dose não foi relacionada com a concentração de T4.

Cury (2009) pesquisou as consequências da longa utilização de fenobarbital em 12 filhotes SRDs e concluiu que os níveis de tiroxina livre não foram alterados até a 16ª semana de experimento, mas, após 24 semanas, estavam abaixo do valor normal para cães filhotes (1,6 - 3,41 ng/dl) e abaixo do valor médio obtido dos animais do grupo controle. Apesar do valor baixo de T4 livre, os animais não apresentaram manifestações clínicas de hipotireoidismo.

Após a retirada do fenobarbital, a função tireoidiana normaliza-se em quatro semanas (GIEGER, 2000) indicando que esta possa ser a forma mais apropriada para testar o funcionamento da glândula tireoide. Entretanto, cessar a administração de fenobarbital pode acarretar em riscos que tornam essa recomendação inapropriada, portanto se sinais clínicos e exames forem compatíveis com hipotireoidismo, uma prova terapêutica com levotiroxina pode ser justificada (GULIKERS, 2002).



#### 7.7.4.2. Brometo de potássio

O brometo de potássio é usado extensivamente para tratar epilepsia canina, como terapia alternativa ou adjunta ao fenobarbital. Esse fármaco pode afetar a função tireoidiana, pois brometo é um haleto semelhante ao iodeto (GULIKERS, 2002).

Em um pequeno estudo, cães epiléticos que receberam brometo de potássio por uma média de 14,5 meses não apresentaram alterações nos exames da função tireoidiana (KANTROWITZ, 1999). Esses achados foram confirmados por Paull (2000) que administrou brometo de potássio a cães saudáveis por seis meses, após os quais as concentrações séricas de T4 e TSH permaneceram inalteradas.

#### 7.7.4.3. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

Embora AINES diminuam a concentração sérica de T4, tanto em humanos quanto em cães a magnitude da diminuição é pequena não causando usualmente o hipotireoidismo (GULIKERS, 2002).

A circulação dos hormônios tireoidianos está altamente conectada as proteínas plasmáticas e muitos AINES podem desloca-los do seu sítio de ligação às proteínas, resultando em um aumento transitório de T4 livre (GULIKERS, 2002). A elevação do T4 livre induz o *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise, resultando numa diminuição da concentração de T4 total com manutenção de níveis normais de T4 livre (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

O que foi confirmado por Ferguson (1999) em experimento onde demonstrou que a utilização de carprofeno por cinco semanas resultou em uma pequena, porém significativa, diminuição na concentração de T4 e TSH. Segundo Chastain e Panciera (1997), AINES como os salicilatos e o flunixin comprovadamente reduzem os níveis séricos de T4.

A fenilbutazona inibe a ligação de T4 às proteínas plasmáticas, aumentando a percentagem de T4 livre e causando a redução de T4 total, sem diminuir a resposta à estimulação pelo TSH (GULIKERS, 2002). Mas seu principal efeito se dá através da supressão direta do funcionamento da tireoide (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

#### 7.7.4.4. Glicocorticoides

Os níveis séricos de T3 e T4 podem ser diminuídos por administração de doses de glicocorticoides repetidas diariamente ou em dias alternados, porém, segundo Chastain e

Pancierera (1997), uma única aplicação de curta duração não provoca a supressão dos níveis séricos de T3 e T4.

Beale (1993) aponta para o perigo de erro de diagnóstico, pois os animais são muitas vezes tratados com glicocorticoides com vistas às lesões de pele que normalmente apresentam.

Prednisona, na dose de 1 mg/Kg, diminui os níveis séricos basais de T3, T4 e T4 livre, além da resposta do T4 sérico pela estimulação por TSH (PANCIERA, 2007). Doses anti-inflamatórias de prednisona resultam num aumento da ligação de T4 às proteínas plasmáticas, aumentando a ligação do T4 aos tecidos, particularmente nos tecidos de lento equilíbrio, como musculo esquelético, tecido adiposo e pele (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Torres (1991) reportou que cães tratados por via oral com 1,1 mg/Kg de prednisolona duas vezes ao dia, apresentaram um decréscimo de 33% na concentração sérica de T4 e de 40% na concentração sérica de T3 já no primeiro dia após o tratamento. Segundo Chastain e Panciera (1997), a redução do T3 sérico ocorre dentro de 8 horas de administração, devido à inibição da desiodinação periférica.

Doses imunossupressoras de glicocorticoides (1 a 2 mg/Kg) aplicadas duas vezes ao dia, resultam em decréscimos rápidos, consistentes e substanciais nas concentrações de T3 e T4 total e livre, porém devem retornar a normalidade em uma semana, se utilizados por menos de três semanas (GULIKERS, 2002).

Se o tratamento for prolongado, a duração da supressão da glândula tireoide terá maior duração, e o cão poderá se tornar hipotireoideo. Porém a suplementação não é recomendada, pois o animal retornará ao estado eutireoideo com a descontinuação do tratamento (GULIKERS, 2002).

#### 7.7.4.5. Anestésicos

A anestesia com halotano, tiopental e metoxiflurano deprime significativamente os níveis séricos de T4, 30 horas após sua administração. Aparentemente isso se deve à supressão da secreção de TSH. O tiopental pode ser mais supressivo que o metoxiflurano (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

Em estudo, Prange (1966) alimentou camundongos com extrato de tireoide e propiltiouracil, e posteriormente sedou ambos os grupos com tiopental e pentobarbital. Nesse estudo, os animais que receberam extrato de tireoide apresentaram respostas mais duradoras à

anestesia, com aumento de mortalidade, queda na atividade motora e sono prolongado, enquanto que camundongos que receberam propiltiouracil apresentaram uma resposta mais curta ao pentobarbital, porém não ao tiopental.

#### 7.7.4.6. Amiodarona

A amiodarona é um antiarrítmico de classe III frequentemente utilizado em cães (GULIKERS, 2002). É um derivado benzofurânico estruturalmente parecido com o T<sub>4</sub>, contendo 37% de iodo em sua composição (MARTINO, 2002). A presença do iodo na droga é responsável pela elevada incidência de disfunções tireoidianas, associadas ao seu uso crônico (DICKSTEIN, 1984).

A amiodarona inibe a entrada de T<sub>4</sub> nos tecidos por competir pelos receptores de T<sub>3</sub>, além de reduzir a resposta celular ao TSH e sua síntese e secreção pela pituitária (MARTINO, 2002).

A tirotoxicose ocorre devido à ação citotóxica direta causada pela amiodarona ou pela superprodução hormonal induzida pelo excesso de liberação de iodo pela medicação (MARTINO, 2002).

Liu (1986) demonstrou que a administração de amiodarona a cães normais por quatro semanas, nas doses de 22 a 36mg/kg, equivalente a 2,5 a 3 vezes a dose recomendada, resultou em um aumento de 50% na concentração sérica de T<sub>4</sub>.

#### 7.7.4.7. Furosemida

A furosemida inibe significativamente a ligação da tiroxina às proteínas plasmáticas *in vitro*, sendo talvez responsável pelos decréscimos ocorrentes na ligação às proteínas, e pelas subsequentes reduções nas concentrações séricas dos hormônios tireoidianos nos casos de enfermidades não-tireoidianas (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

#### 7.7.4.8. Citocinas

Os dois agentes mais utilizados na imunoterapia são a interleucina-2 e o interferon- $\alpha$  (GULIKERS, 2002). Esses agentes podem induzir uma disfunção tireoidiana exacerbando uma tireoidite autoimune ou pela indução de mudanças nos pacientes com síndrome do eutireoideo doente (BARTALENA, 1998).

Pancieria (1995) estudou os efeitos da administração de altas doses de interleucina-2 em quatro cães e concluiu que houve um decréscimo de 50 a 75% nas concentrações séricas de T4 e de 70 a 80% na concentração de T3. A concentração dos hormônios tireoidianos decresce tão rapidamente em cães pela infusão de interleucina-2 quanto pela síndrome do eutireoideo doente (PANCIERA, 1995).

Não é recomendado que a função tireoidiana seja testada em cães até que o tratamento imunoterápico seja completado (GULIKERS, 2002).

#### 7.7.4.9. Ácido oleico

A concentração sérica do ácido oleico aumenta com a lipólise, terapia com heparina ou em casos de enfermidades não-tireoidianas. Concentrações elevadas de oleato inibem significativamente a ligação da tiroxina às proteínas plasmáticas (CHASTAIN e PANCIERA, 1997).

#### 7.7.4.10. Ipodato

Ipodato é um corante utilizado para contraste em colecistografias (CHASTAIN e PANCIERA, 1997) que pode provocar um deslocamento do T4 dos sítios de ligação nos hepatócitos e proteínas transportadoras, e o excesso de iodo libertado pelo medicamento pode bloquear a secreção de T4 da tiroide (BRAGA, 2001).

Segundo Lauberg (1993) a inibição da desiodinação acompanhada de aumento na concentração de T4 e queda de aproximadamente 50% na concentração de T3 foi percebida por pelo menos 48 horas após a administração de uma única dose de 6 gramas de ipodato em cães normais.

A função tireoidiana não deve ser avaliada em cães que tenham recebido recentemente um agente de contraste oral para realização de colecistografia (GULIKERS, 2002).

#### 7.7.4.11. Antidepressivos tricíclicos

A clomipramina é um antidepressivo tricíclico comumente utilizado para tratar problemas de comportamento associados a ansiedade em cães (KENNETH, 2010). Gulikers (2002) estudou a administração de clomipramina a longo prazo em cães eutireoideos e

encontrou uma diminuição estatisticamente significativa de cerca de 30% nas concentrações de T4 total e livre.

#### 7.7.4.12.Sulfonamidas

Sulfonamidas são, provavelmente, as drogas antitireoidianas mais potentes comumente utilizadas (GULIKERS, 2002). Embora seu mecanismo exato de ação seja mal compreendido, supõe-se que agem por inibição da peroxidase tireoidiana (HALL, 1993).

Como a peroxidase tireoidiana medeia a organificação do iodeto e a reação de acoplamento para formar T4 e T3 a partir da tiroglobulina, o resultado da sua inibição é a diminuição sérica da secreção do hormônio tireoidiano (GULIKERS, 2002).

As sulfonamidas não apenas alteram os testes, mas podem levar ao hipotireoidismo clínico em alguns pacientes (TORRES, 1996).

Pancieria (1992) estudou a administração de Sulfadiazina + Trimetoprim por via oral em cães duas vezes ao dia, nesse estudo concluiu que com uma dose de 15 mg/kg durante quatro semanas, não houveram alterações séricas significantes. Porém Campbell (1995) administrou uma dose de 30 mg/kg por seis semanas em cães com pioderma, que resultou num decréscimo das concentrações séricas de T3 e T4 e consequente aumento do TSH. Esses estudos indicam que o efeito das sulfonamidas sejam tempo e dose dependentes (GULIKERS, 2002).

Os testes da função tireoidiana em cães que receberam sulfonamidas são indistinguíveis daqueles que apresentam hipotireoidismo espontâneo, porém a cintilografia nuclear da tireoide pode diferenciá-los (GULIKERS, 2002), pois as sulfonamidas não inibem a absorção de iodeto (HALL, 1993).

Os sinais clínicos e os níveis hormonais baixos induzidos por sulfonamidas se resolverão gradativamente quando a administração for cessada (PANCIERIA, 1992). A normalização dos testes de função tireoidiana após a interrupção da administração de sulfonamidas leva até 12 semanas, mas pode ocorrer em apenas uma semana (GOOKIN, 1999).

## 7. TRATAMENTO

O objetivo do tratamento consiste em normalizar o eixo da tiroide e a concentração de T4 na circulação. São aconselhadas doses de substituição de levotiroxina, com a finalidade de recuperar o estado eutireoideo sem suprimir o eixo. O objetivo é obter a normalização da TSH e da T4, sendo importante que os níveis desta última estejam próximos do limite superior, o que evita períodos de T4 baixa entre administrações (CASTILLO, 2011).

### 7.1. Levotiroxina sódica

O tratamento de eleição para o hipotireoidismo primário é a administração oral de hormônio tireoideo sintético, a levotiroxina sódica (NELSON, 2011), iniciando com uma dose mais baixa que vai sendo gradualmente aumentada até alcançar a concentração pretendida (CASTILLO, 2011). A levotiroxina sódica é encontrada sob a forma de comprimidos, cápsulas, e de pó liofilizado para injeção (OLIVEIRA, 2006).

A levotiroxina aumenta os níveis plasmáticos de T4, uma vez que esses produtos podem ser convertidos à forma metabolicamente ativa (T3) pelos tecidos periféricos, e promove a redução dos níveis de TSH pela retroalimentação negativa sobre a hipófise (NELSON, 2011).

A dose inicial de levotiroxina a ser aplicada pode seguir diferentes protocolos, com doses variando amplamente de 11 a 44 $\mu$ g/kg uma a duas vezes ao dia (TRAON, 2010). Scott-Moncrieff (2010) sugere doses de 20 a 22 $\mu$ g/kg a cada 12 horas, Daminet (2008) recomenda uma dose diária inicial de 20  $\mu$ g/Kg e Castillo (2011) recomenda doses diárias de 11-22 $\mu$ g/kg para o hipotireoidismo clínico e entre 3 e 10 $\mu$ g/kg para o hipotireoidismo subclínico. Todos os autores concordam que a dosagem deve ser aumentada ou diminuída baseada na resposta clínica e laboratorial.

Tal variação se deve em parte à grande variabilidade de absorção do fármaco, com biodisponibilidade oral estimada em torno de 10 a 50% apenas, e a curta meia vida plasmática do fármaco, estimada em 10 a 14 horas na espécie canina (SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

Alguns autores preconizam uma administração inicial de levotiroxina de 12 em 12 horas, progredindo depois para uma dose diária, no entanto, tendo em conta que a meia-vida

intracelular da T4 é de 24h, e os tecidos deionizam a quantidade de T4 de que necessitam, o tratamento pode ser iniciado com uma dose diária única (DIXON, 2002).

Castillo (2011) alerta que as doses iniciais devem ser adaptadas em condições especiais, como a diminuição da dosagem inicial em casos envolvendo animais geriátricos, presença de insuficiência cardíaca ou doença renal, de modo a não sobrecarregar os órgãos afetados, além de cães com doenças do foro oncológico ou infecções crônicas, em que esteja indicado o repouso metabólico. E administração de doses superiores (entre 25-50%) em casos de gestação ou proximidade do cruzamento para assegurar uma boa ovulação ou espermatogênese e evitar mortes/reabsorções embrionárias e fetais (CASTILLO, 2011).

A administração do fármaco junto com alimentos reduz sua absorção, devendo o animal ser submetido a jejum alimentar pelo menos uma a duas horas antes e após a medicação. Além disso, existem diferenças de potência e de biodisponibilidade entre os diferentes produtos comerciais a base de levotiroxina, sendo os produtos veterinários considerados superiores aos produtos humanos (SCOTT-MONCRIEFF, 2010), porém tais produtos não se encontram disponíveis no Brasil.

No caso do hipotireoidismo congênito, o tratamento deve começar o mais cedo possível, de modo a evitar danos irreversíveis no sistema nervoso central. De fato, está recomendado o tratamento imediato do hipotireoidismo congênito clinicamente suspeito, sempre que não seja possível realizar testes de diagnóstico ou tenham de ser adiados por qualquer motivo. A dosagem para cachorros com hipotireoidismo congênito ou hipotireoidismo juvenil é de 5-20 $\mu$ g/kg (CASTILLO, 2011).

De Marco (2012) estudou 30 cães com hipotireoidismo primário adquirido, com o objetivo de avaliar a posologia e a frequência de administração da levotiroxina, mais frequentemente utilizada, capaz de garantir um controle terapêutico satisfatório, além de correlacionar a dose de tiroxina empregada com o peso dos animais. E concluiu que a dose média de tiroxina utilizada em sua casuística foi de 16,9 $\pm$ 3,1 $\mu$ g/kg, que a dose média de tiroxina empregada não apresentou diferenças significativas com relação ao peso dos animais e que a frequência de administração foi 50% a cada 24 horas e 50% a cada 12 horas (De MARCO, 2012).

A dose de tiroxina não parece se correlacionar com o peso do animal, sendo imprevisível quem deverá receber dose e frequência máxima da medicação. O protocolo deve ser individualizado e o paciente devidamente monitorado (De MARCO, 2012).

A eficácia do tratamento deve ser avaliada de dois em dois meses, com coleta de amostras entre 3 e 4h após a administração de levotiroxina para avaliação de T4 e TSH no

soro. Conforme os resultados, a dosagem do hormônio deve ser gradualmente ajustada com aumentos de 25-50%, até se obter o nível de T4 pretendido (CASTILLO,2011). Em seguida, a reavaliação pode ser efetuada com uma periodicidade de 6-12 meses (DIXON, 2002). O Médico Veterinário pode também considerar a repetição da ecografia da tireoide de modo a determinar se o volume da glândula normaliza caso anteriormente se tenha apresentado aumentada (CASTILLO, 2011).

## **7.2. Extrato de tireoide**

A tireoide em pó é um opoterático em desuso, constituído pela glândula tireoide bovina, suína ou ovina, dessecadas e pulverizadas (PACE, 2011). O extrato do tecido tireoidiano foi usado como terapia de reposição dos hormônios tireoidianos. No entanto, sua relação entre T4:T3 não é fisiológica, suas concentrações variam e sua vida de uso é pequena (MADDISON, 2010).

Além disso, como o material deve ser administrado cru, onde a possibilidade de transmissão de doenças é sempre considerada. Tendo em vista suas limitações e as alternativas disponíveis no mercado, não há indicações para seu uso (MADDISON, 2010).

## **7.3. Liotironina sódica**

A liotironina sódica é o sal de T3 e está disponível em comprimidos e na forma injetável apresentando-se em diversas concentrações (CAETANO, 1999). No Brasil, era comercializado sob a denominação comercial de Cynomel® 25 mcg e 50 mcg do laboratório Enila, porém em 2003 todos os medicamentos do Laboratório Enila tiveram sua produção suspensa segundo Resolução - RE nº 892, de 29 de maio de 2003 da Anvisa.

Apesar de o T3 ser o hormônio intracelular ativo, há poucas indicações específicas para o seu uso, e não há vantagens na administração de T3 para a vasta maioria dos pacientes (MADDISON, 2010).

Esse fármaco inibe o controle fisiológico normal, e desta forma, o risco de toxicidade é maior. Além disso, alguns órgãos, especialmente o córtex cerebral e a hipófise, são dependentes de um fornecimento adequado de T4, e podem permanecer deficientes se apenas o T3 for substituído (NELSON, 2011).

Sua meia-vida é menor, o que significa que a terapia de reposição adequada exige, normalmente, no mínimo três doses diárias (MADDISON, 2010). A dose inicial de liotironina



sódica é de 4 a 6 µg/kg a cada 8 horas por via oral. Uma vez controlados os sintomas, pode-se administrar a cada 12 horas. Devem ser feitos testes após 3 horas da administração do fármaco e espera-se encontrar níveis normais de T3 e baixos de T4, devido ao efeito inibitório do T3 sobre o eixo hipotalâmico (GOBELLO, 1998).

O T3 sintético é recomendado para pacientes que não podem converter adequadamente o T4 em T3, embora isso nunca tenha sido convincentemente demonstrado em cães e gatos (MADDISON, 2010).

A liotironina sódica também tem uso potencialmente benéfico em animais com doenças severas de má absorção do intestino delgado, e nessas circunstâncias as características absorptivas são melhoradas aproximadamente em 95% em humanos, quando comparado com a suplementação com T4 (MADDISON, 2010).

#### **7.4 Anestesia do paciente hipotireoideo**

Pacientes com hipotireoidismo moderado geralmente toleram bem a anestesia (GREENE, 2002). Porém podem ter respostas exageradas aos agentes anestésicos (SLATTER, 2003).

Os problemas mais comuns são recuperação lenta, devido à baixa metabolização do agente anestésico e hipotermia (GREENE, 2002). Esforços devem ser feitos para prevenir a hipotermia provendo uma fonte externa de aquecimento durante o período anestésico como o uso de cobertores aquecidos durante e após a cirurgia. Outras complicações incluem queda na habilidade respiratória, bradicardia e hipotensão (BRYANT, 2010).

A hipoventilação pode ser causada pela fraqueza muscular associada a agentes anestésicos (GREENE, 2002) e pelo fato de muitos pacientes serem obesos, o que limita sua habilidade de ventilação durante a anestesia (GREENE, 2002) devido à gordura abdominal e intratorácica, necessitando de ventilação assistida (BRYANT, 2010) que deve ser controlada para prevenir hipoventilação e consequente acidose e hipóxia (GREENE, 2002).

Pacientes hipotireoideos também podem se tornar bradicárdicos, portanto, é importante utilizar o ECG para monitorar a frequência cardíaca e controlar possíveis arritmias (BRYANT, 2010). Esses pacientes possuem baixa resposta a vasoconstritores (PASCOE, 2006).

Exames pré-anestésicos devem incluir hemograma, bioquímica e dosagem de T4 (BRYANT, 2010). Após receberem fármacos pré-anestésicos, os pacientes devem ser

monitorados atentamente (SLATTER, 2003). Sempre que possível, o paciente deve estar eutireoideo por 1 a 2 semanas antes da anestesia (BRYANT, 2010).

Doses conservativas devem ser utilizadas, e tranquilizantes potentes e não reversíveis devem ser evitados (GREENE, 2002). A escolha de fármacos de ação rápida pode ser benéfico (BRYANT, 2010). Não há evidências de que os pacientes respondam aos opióides de maneira diferente, mas sedativos e tranquilizantes podem produzir mais depressão que o normal (SLATTER, 2003).

Anestésicos injetáveis devem ser administrados até dose efetiva (GREENE, 2002). A cetamina mantém a função cardiovascular e pode ser incorporada ao protocolo de indução, por exemplo, cetamina associada ao diazepam (SLATTER, 2003).

Isoflurano é o agente inalatório de eleição, mas deve ser utilizado com um protocolo anestésico balanceado para que sua dose não exceda 1,5 CAM (1,75- 2,00 %) (GREENE, 2002).

O tempo de recuperação pode estar prolongado devido à obesidade e a falta de depuração do fármaco no tecido adiposo associado à queda no metabolismo causada pelo hipotireoidismo (BRYANT, 2010).

Animais com hipotireoidismo severo devem ser estabilizados e tratados com terapia de reposição hormonal tireoidiana até atingirem um estado eutireoideo antes da anestesia. Em casos de emergência, deve-se prestar atenção especial ao sistema cardiovascular, pois sem tratamento o hipotireoidismo severo resulta em uma diminuição nos receptores  $\beta$ -adrenérgicos do miocárdio e decréscimo na atividade da miosina ATPase. Esse efeito é potencialmente fatal, podendo levar a bradicardia, hipotensão, diminuição da contratilidade miocárdica e decréscimo no volume sistólico (GREENE, 2002).

## **8. CONCLUSÃO**

O hipotireoidismo é uma endocrinopatia comum e desafiadora nas clínicas de pequenos animais, porém sua sintomatologia é tão extensa que um diagnóstico preciso se torna muito complicado e às vezes só é obtido uma vez que a doença já esteja muito avançada, colocando em risco a vida do paciente. Além disso, a complexidade do diagnóstico torna necessário um conhecimento mais aprofundado da enfermidade; porém o tratamento se mostra simples e bastante efetivo, garantindo ao paciente um bom prognóstico.

## REFERÊNCIAS

ARONSON, L.P.; DODDS, W.J. The Effect of Hypothyroid Function on Canine Behavior. **Current Issues and Research in Veterinary Behavioral Medicine**: Papers presented at the 5<sup>th</sup> international veterinary behavior meeting, editado por: D. S. Mills, 2005. p.131 - 136.

BANOVAC, K.; KOREN, E. Triiodothyronine stimulates the release of membrane-bound alkaline phosphatase in osteoblastic cells. **Calcified Tissue International**, 2000. v.67 n. 6 p.460-465. Disponível em:

<<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002230001171?LI=true>> Acesso em: 05 de novembro de 2012.

BARTELENA L, BOGAZZI F, BROGIONI S. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. **European Journal of Endocrinology**, 1998. v.138, p.603–614.

BEALE, K.M., Dermatologic manifestation of hypothyroidism. Hypothyroidism: Diagnosis and Clinical Manifestation, U.S.A, **Daniels Pharmaceuticals**, 1993. p. 11-16.

BEAVER, B. V.; HAUG, L. I. H. Canine Behaviors Associated With Hypothyroidism. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Setembro 2003. v. 39, p.431-434

BEHREND, E. N., KEMPPAINEN, R. J. & YOUNG, D. W. Effect of storage conditions on cortisol, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in serum and plasma of dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 1998. v. 212, p.1564-1568

BERTHEZENE, F.; CHAVRIER, B.; RIOU, J.P. Thyrotropin deficiency after prolonged high levels of plasma thyroid hormones. **Biomedicine**, v.24, p.259–264, 1976.

BOLFER, L. H. G.; FANUCCHI, L.; DA SILVA, E. C. M.; LANZA, C. M. E. S.; MEYER, M.; SOTELO, A.; TEIXEIRA, R.B. Hipotireoidismo em cães – Revisão de Literatura. **Universidade Tuiuti do Paraná**. Disponível em:

<[http://www.utp.br/medicinaveterinaria/jornadaacademica/HIPOT\\_EM\\_CAES.pdf](http://www.utp.br/medicinaveterinaria/jornadaacademica/HIPOT_EM_CAES.pdf)> Acesso em: 05 de novembro de 2012.

BOUYET, B. **Akita Treasure of Japan**, 2002, vol. 2. Magnum publishing, inc. Califórnia, EUA. p. 265-271

BRAGA, M.; COOPER, D.S. Clinical review: Oral cholecystographic agents and the thyroid. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2001. v. 86 p.1853–1860,

BRYANT, S. **Anesthesia for Veterinary Technicians**, Blackwell. Iowa, USA, 2010. p. 243.

CAETANO, N. BPR – **Guia de Remédios**. 4 ed. São Paulo : BPR – Consultoria, Projetos e Comércio Ltda.; 1999. p. 218-219

CAMPBELL, K. L.; CHAMBERS, M. D.; DAVIS, C. A. Effects of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid physiology in dogs. **American College of Veterinary Dermatology**, p.55–56, 1995.

CARVALHO, C.F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.

CASTILLO, V. Hipotiroidismo canino. **Veterinary Focus**, v. 21 n. 1, 2011. Disponível em: <[http://www.ivis.org/journals/vetfocus/21\\_1/pt/1.pdf](http://www.ivis.org/journals/vetfocus/21_1/pt/1.pdf)> Acesso em: 07 de outubro de 2012.

CASTILLO, V.A.; LALIA, J.C.; JUNCO, M.; SARTORIO, G.; MARQUEZ, A.; RODRIGUEZ, M.S.; PISAREV, M.A. Changes in thyroid function in puppies a high iodine commercial diet. **The Veterinary Journal**, v. 161, n. 1, p. 1-5, 2001.

CATHARINE, R. J.; SCOTT, M.; YORAN, L.G. Hipotireoidismo In:Ettinger, S. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro, RJ. Guanabara Koogan, 2004. v.2 p. 1497-1504

CEPAV, Centro de Patologia Clínica Veterinária Ltda. Atlas Virtual de Alergia e Dermatologia, 2009. Disponível em: <[http://www.cepav.com.br/br/paginas\\_internas/cd\\_rom.html](http://www.cepav.com.br/br/paginas_internas/cd_rom.html)> Acesso em 14 de janeiro de 2013.

CHASTAIN, C.B.; MCNEEL, S.V.; GRAHAM, C.L.; PEZZANITE, S.C. Congenital hypothyroidism in a dog to an iodide organification defect. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, p. 1257-1265, 1983.

CHASTAIN, C.B.; PANCIERA, D.L. In: Ettinger S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: moléstias do cão e do gato** 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. p. 2054-2071.

COMAR, S. R.; DA SILVA, P. H. Determinação laboratorial e aplicação clínica dos parâmetros de volume plaquetário. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2009. v. 41. p. 257-265. Disponível em: <<http://www.sbac.org.br>> Acesso em: 07 de outubro de 2012.

CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4ª edição. Saunders, 2008. p. 437-442, Rio de Janeiro, RJ.

CURY, E. Z. Avaliação Clínica, laboratorial e radiológica de filhotes de cães submetidos à terapia com fenobarbital. **Dissertação de mestrado**, UFP, Curitiba, 2005. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br> > Acesso em: 07 de outubro de 2012.

DAMINET,S. Evaluation of canine thyroid function in physiological and pathological conditions. Ghent University Academic Bibliography, 2005. Bélgica. **Dissertação**. Disponível em: <[http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/000/789/942/RUG01-000789942\\_2010\\_0001\\_AC.pdf](http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/000/789/942/RUG01-000789942_2010_0001_AC.pdf)> Acesso em: 15 de novembro de 2012.

DAVIDSON A. Current concepts on infertility in the bitch. **Waltham Focus**, v.16, p.13-21, 2006.

DE MARCO, V.; LARSSON, C.E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrassonografia cervical como metodologia diagnóstica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, 2006. v. 43, n. 6, p. 747-753.

DE MARCO, V.; SILVA, R. M. T.; KARAMM M.A.; FLORIO, J.C.; LORIGRADOS, C.A.B. Avaliação terapêutica e posológica da levotiroxina sódica em cães com hipotireoidismo primário adquirido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, Oct. 2012. v.32 n.10 Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2012001000015&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2012001000015&script=sci_arttext&tlng=pt)> Acesso em: 07 de outubro de 2012.

DI SCALA, V.A.; KINNEY, M.J. Effects of mixedema on the renal dilution and concentrating mechanism. **American Journal of Medicine**, v. 50, p. 325-335, 1971.

DICKSTEIN, G.; AMIKAM, S.; RISS, E.; BARZILAI, D. Thyrotoxicosis induced by amiodarone, a new efficient antiarrhythmic drug with high iodine content. **American Journal of the Medical Sciences**, 1984. v.288 p.14-17.

DIXON, R.M.; REID, S.W.; MOONEY, C.T. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 43, p. 334-344. 2002.

DODDS, W.J.; ARONSON, L.P. Behavioral changes associated with thyroid dysfunction in dogs. **American Holistic Veterinary Medical Association Annual Conference**, 1999. p. 80-82. Disponível em: <<http://landofpuregold.com/the-pdfs/thyroid-behavioralchanges.pdf>>

DODMAN, N.H.; COTTAM, N.; ARONSON, L.; DODDS, W.J. THE effect of thyroid replacement in dogs with suboptimal thyroid function on owner-directed aggression: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Veterinary Behavior**, v.15 p. 79-81, 2012.

DÓRIA, R. G. S.; CANOLA, P. A.; RIBEIRO, G.; Di FILIPO, P. A.; DIAS, D. P. M.; VALADÃO, C. A. A. Hipotireoidismo Iatrogênico em Equino Decorrente de Excesso de Iodo: Relato de Caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.3, p.521-524, 2008.

DRIEMEIER, D. Atlas de Histopatologia do Laboratório de Anatomia Patológica da UFRGS. Patologia Veterinária Especial, 2008. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/patologia>>. Acesso em: 14 de janeiro de 2013.

FATJÓ, J.; STUB,C.; MANTECA, X. Four cases of aggression and hypothyroidism in dogs. **Veterinary Record**, 2002. v.151 n.18 p. 547-548.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3a ed. p. 1089. Missouri : W.B. Saunders, 2004.

FERGUSON, D.C.; MOORE, G.E.; HOENIG, M. Carprofen lowers total T4 and TSH, but not free T4 concentrations in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.13, p.243, 1999.

FERGUSON, D. C. Testing for hypothyroidism in dogs. **The Veterinary clinics of North America: Small animal practice**, v. 37, n. 4, p. 647-669, 2007. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 set. 2012.

FRIGUGLIETTI, C. U.; LIN, C.S.; KULCSAR, M. A.; Total thyroidectomy for benign thyroid disease. **Laryngoscope**, v. 113, n. 10 p. 1820-1826, 2003.

FOIL, C. S. In: HOSKINS, J. D. **Pediatria Veterinária - cães e gatos de até 6 meses de idade**. São Paulo, 1993. 1a ed., p. 389-438.

GIEGER, T.L.; HOSGOOD, G.; TABOADA, J. Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.277-281, 2000.

GOBELLO, M.C.; GOYA, R. Hipotireoidismo canino. **Revista del Colegio de Veterinarios de la Prov.de Buenos. Aires: Boletín Veterinario**, maio 1998. n. 7. p.11-14.

GOMES, E. M. Avaliação cronológica das alterações dermatológicas no hipotireoidismo canino induzido por propil-tio-uracil. **Monografia** apresentada ao curso de Medicina Veterinária da Faculdade Plínio Leite. Itaboraí, 1997. 60p.

GOOKIN, J.L.; TREPANIER, L.A.; BUNCH, S.E. Clinical hypothyroidism associated with trimethoprim-sulfadiazine administration in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v.214, p.1021, 1028-1031, 1999.

GRECO, D. S.; PETERSON, M. E.; CHO, D. Y.; MARKOVITIS, J. E. Juvenile-onset hypothyroidism in a dog. **Journal of the American Medical Veterinary Association**, 1985. v.187, p. 948-950

GREENE, S. A. **Veterinary Anesthesia and Pain Management Secrets**, p. 199-200. Hanley & Belfus, Philadelphia, EUA, 2002.

GROSS HA, APPLEMAN MD, NICOLOFF JT. Effect of biologically active steroids on thyroid function in man. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.33, p.242-8. 1971

GU, W.X.; STERN, P.H.; MADISON, L.D.; DU G.G. 2001. Mutual up-regulation of thyroid hormone and parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma 17/2.8 cells. **Endocrinology**, 2001 v. 142 n. 1 p. 157-164. Disponível em: <<http://endo.endojournals.org/content/142/1/157.short>> Acesso em: 07 de outubro de 2012.

GULIKERS, K. P.; PANCIERA, D. L. Influence of Various Medications on Canine Thyroid Function. **Compendium**, julho 2002. v. 24, n. 7. Disponível em: <[http://cp.vetlearn.com/Media/PublicationsArticle/PV\\_24\\_07\\_511.pdf](http://cp.vetlearn.com/Media/PublicationsArticle/PV_24_07_511.pdf)> Acesso em: 23 de outubro de 2012.

GULIKERS, K.P.; PANCIERA, D.L. Effect of clomipramine on the canine pituitary–thyroid axis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, p. 361, 2002.

HALL, I.A.; CAMPBELL, K.L.; CHAMBERS, M.D. Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 1993. v.202, p.1959–1962.

HEANEY R.P. 1996. Pathophysiology of osteoporosis. **American Journal of the Medical Sciences**, dez. 1996. v. 312, n. 6 p. 251-256 Disponível em: <[http://journals.lww.com/amjmedsci/Abstract/1996/12000/Pathophysiology\\_of\\_Osteoporosis.2.aspx](http://journals.lww.com/amjmedsci/Abstract/1996/12000/Pathophysiology_of_Osteoporosis.2.aspx)> Acesso em: 15 de outubro de 2012.

HIGGINS, M. A.; ROSSMEISL Jr, J. H.; PANCIERA, D. L. Hypothyroid –Associated Central Vestibular Disease in 10 dogs: 1999 – 2005. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 2006. v. 20,p.1363–1369.

HIRATA, K. Y.; VIEIRA, F. V.; da SILVA, S. N. S.; TIVELLI, P.; FERREIRA, W. L. Hipotireoidismo em cão – Relato de Caso. **Veterinária e Zootecnia**, 2012. v. 19 n. 2 p. 39.

HOSKINS, J. D. **Geriatrics e gerontologia do cão e gato** 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 234-242.

JAGGY A.; Oliver J. E, FERGUSON D.C. Neurologic manifestations of hypothyroidism: A retrospective study of 29 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. vol. 8 n. 5 p. 328–336. 1994. Disponível em : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7837108>>

JOHANSSON, J. Review of the literature and an attempt to evaluate intake levels of iodine and selenium in dogs with and without lymphocytic thyroiditis. Master’s Thesis, **Swedish University of Agricultural Sciences**, 2011. Disponível em: <[http://stud.epsilon.slu.se/2753/1/johansson\\_j\\_110606.pdf](http://stud.epsilon.slu.se/2753/1/johansson_j_110606.pdf)>

JOHNSON, C. A. Reproductive manifestations of thyroid disease. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, maio 1994. v. 24, n. 3, p. 509-513.

JOHNSON, C., OLIVIER, N.B.; NACHREINER, R.; MULLANEY,T. Effect of 131 induced hypothyroidism on indices of reproductive functin in adult male dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 1999, v. 13 n.: 2 p. 104-110.

KANTROWITZ, L.B.; PETERSON, M.E.; TREPANIER, L.A. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonvulsants. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, p.1804–1808, 1999.

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H.; GRAHAM, P. J. **Radiologia e Ultra-Sonografia do Cão e Gato**. 5ª ed. p. 546-549. Elsevier, 2012. Rio de Janeiro, RJ.

KEMPPAINEN. R. J.; CLARK, T. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 24, n. 3, p. 467-475, Maio 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8053106>>



KENNETH, M. Effect of clomipramine on the electrocardiogram and serum thyroid concentrations of healthy cats. **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, maio-jun 2010, v. 5 n. 3, p. 123–129. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558787809003700>>

KLEIN, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **American Journal of Medicine**, v.88 p. 631-637, 1990.

KULCSAR, M.A.V.; FRIGUGLIETTI, C.U.M.; CIVIDANES, R.; BRANDÃO, L. G. Análise retrospectiva das tireoidectomias realizadas por residentes de cirurgia geral em hospital universitário. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, abr.-jun. 2008. v.37, n.2, p.67-70.

LAURBERG, P.; BOYE, N. Propylthiouracil, ipodate, dexamethasone, and periods of fasting induce different variations in serum rT3 in dogs. **Metabolism**, v. 33 p. 323–325, 1984.

LAUBERG, P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. **Thyroid**, 1993. v.3, p.279-283.

LE TRAON, G.; BRENNAN, S.F.; BURGAUD, S.; DAMINET, S.; GOMMEREN, K.; HORSPOOL, L.J.I.; ROSENBERG, D.; MOONEY, C.T. Clinical Evaluation of a Novel Liquid Formulation of L-Thyroxine for Once Daily Treatment of Dogs with Hypothyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 43 -49, 2009. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 set. 2012.

LIEB, A., GROOTERS, A., TYLER, J., PARTINGTON, B., PECHMAN, R. Tetraparesis due to vertebral physal fracture in an adult dog with congenital hypothyroidism. **The Journal of Small Animal Practice**, 2008. v.38, n. 8, p. 364-367.

LIU, S.K.; TILLEY, L.P.; TAPPE, J.P.; FOX, P.R. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.189, n.2, p.227-232, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3744984>>

LOBETTI, R. G. Hypercalcaemia in a dog with primary hypothyroidism : clinical communication. **Journal of the South African Veterinary Association**; Vol 82, No 4 (2011), 242-243. Disponível em: <<http://jsava.co.za/index.php/jsava/article/view/81>>

MACIEL, L. M. Z. Coma mixedematoso. **Simpósio: Urgências e emergências endócrinas, metabólicas e nutricionais**. Capítulo IV Ribeirão Preto, SP, abr./dez. 2003. n.36 p. 384-388 Disponível em: <[http://www.fmrp.usp.br/revista/2003/36n2e4/26coma\\_mixedematoso.pdf](http://www.fmrp.usp.br/revista/2003/36n2e4/26coma_mixedematoso.pdf)>

MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; CHURCH, D. B. **Farmacologia clínica de pequenos animais**. 2ª ed. Capítulo 20. Elsevier Health Sciences. Rio de Janeiro, RJ, 2010.

MARTINO, E.; BARTALENA, L.; BOGAZZI, F. The effects of amiodarone on the thyroid. **Endocrine Reviews**, v.22 p.240–254, 2001.

MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. (2009) **Bases da patologia em veterinária**. 4ª ed. p. 698-723. Elsevier Health Sciences. Rio de Janeiro, RJ.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Atlas e guia terapêutico de dermatologia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2003. p. 169.

MESSIAS, E. R. R.; CARMONA, M. J. C.; AULER, J. O. C. Jr. Hormônios Tiroideos - A Cirurgia Cardíaca. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.49, n. 6, p. 403-410, 1999.

MONTANHA, F. P.; LOPES, A. P. S. Hipotireoidismo canino – Revisão. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**. Ano IX, Julho de 2011 n. 17.

MONTY, E.; WILSON, O.; STONE, J.M. Thyroid studies in pregnant and newborn beagles, using I125. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v.40, n.9, p.1249-56, 1979.

MORAES, I. A. Dermatoses endócrinas em cães - Revisão. **Revista do Centro de Ciências Médicas da UFF**, Niterói - RJ, v. 2, n.2, p. 26-37, 1998. Disponível em: <<http://www.uff.br/fisiovet/publicados/19.htm>>

MOURADIAN M.; ABOURIZK N. Diabetes mellitus and thyroid disease. **Diabetes Care**, 1983. v.6 p. 512-20

MULLER, P. B.; WOLFSHEIMER, K. J; TABOADA, J.; HOSGOO, D. G.; PARTINGTON, B. P.; GASCHEN, F. P. Effects of long term Phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. **Journal Veterinary Internacional Medicine**, mar-apr, 2000, v. 14, n. 2, p. 156-157.

MULLER, G.H., KIRK, R.W., SCOTT, D.W. **Dermatologia dos pequenos animais**, 3. ed. 1985. p. 561-562.

NACHREINER, R.F.; FORSBERG, M.; JOHNSON, C.A.; REFSAL, K.R. Validation of an assay for canine TSH (cTSH). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, p. 184, 1995.

NELSON, R. W. IN NELSON, R. W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de pequenos animais**. 4ª ed. Mosby, Rio de Janeiro, RJ, 2011. capítulo 51. p. 951- 1023

NICKERSON JF; HILL SR; MCNEIL JH & BAKER SB. Fatal myxedema, with or without coma. **Annals of Internal Medicine**, v.53, p. 475- 493, 1960.

O'NEILL, S. H.; FRANK, L. A.; REYNOLDS, L. M. Effect of an anti-inflammatory dose of prednisone on thyroid hormone monitoring in hypothyroid dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 22, n. 2, p. 202-205, 2011. Disponível em: < <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 15 ago. 2012.

PACE, L. **Dosagens de medicamentos**. Scribd, p. 76. Rio de Janeiro, RJ. 2011.

PANCIERA, D.L.; HELFAND, S.C.; SOERGEL, S.A. Acute effects of continuous infusions of human recombinant interleukin-2 on serum thyroid hormone concentrations in dogs. **Research in Veterinary Science** v. 58, n. 1, January 1995, p. 96–97 Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0034528895900969>>

PANCIERA, D.L.; MACEWEN, E.G.; ATKINS, C.E. Thyroid function tests in euthyroid dogs treated with L-thyroxine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51 p. 22–26, 1990.

PANCIERA, D.L.; POST, K. Effect of oral administration of sulfadiazine and trimethoprim in combination on thyroid function in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.56, p.349–352, 1992.

PANCIERA, D.L.; Conditions associated with canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, p.935-50, 2001.

PANCIERA, D.L.; CARR, A. P. **Endocrinologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2007.

PANCIERA, D.L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 1994. v.204, p 761-767

PASCOE, J. F. Fluid, electrolyte, and acid base disorders in small animal practice. WB Saunders Company. Philadelphia, EUA, 2006. 3ª ed. p. 99-121.

PASSOS, D. B. J.; VENTURA, R. R.; SILVA, L. F. S. ; OLIVARES, S. L.; REIS, L. C. Effect of brain serotonergic stimulation on sodium appetite in euthyroid and hypothyroid rats. **Experimental Physiology**, v. 88, p. 251-260, 2003.

PATEL, A.; FORSYTHE, P. J. **Dermatologia Em Pequenos Animais**. Elsevier Health Sciences. São Paulo, SP, 2011. Capítulo 22.

PAULL, L.C.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C.; DENICOLA, D.B. Effect of potassium bromide (KBr) at anticonvulsant dosages on thyroid function and morphology in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.376, 2000

PEIXOTO, P.V.; KLEM, M. A.P.; FRANÇA, T. N.; NOGUEIRA, V.A. Hipervitaminose D em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, vol.32 no.7 Rio de Janeiro July 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br>> Acesso em: 10 de outubro de 2012.

PETERSON, M. E. Insights into veterinary endocrinology. **Endocrine Disorders of Dogs**. Set. 2012. Disponível em: <<http://endocrinevet.blogspot.com.br/search/label/Hypothyroidism>> Acesso em: 14 de janeiro do 2012.

PÖPPL, A.G.; OLIVEIRA, S. T.; SORTICA, M. S.; FERREIRA, R. R.; BARBOSA, P.R.; LACERDA,L.A.; GONZÁLEZ, F.D. Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina suína lenta no controle de cães diabéticos. **Acta scientiae veterinariae**. Porto Alegre, RS, 2006. V. 34, n. 2, p. 125-135.

PORTO, R. N. G.; MOURA, V. R. B. D.; SANTIN, A. P. I.; ALVES, C. E. F.; SALES, T. P.; MATOS, M. P. C.; MIGUEL, M. P.; BRITO, L. A. B. Tireoidite linfocítica canina em um Bull terrier. **Acta Scientiae Veterinariae**, 2008, v.36, p285-288. Disponível em: <<http://www.sumarios.org>>

PRANGE, A. J. JR.; LIPTON, M. A; SHEARIN, R. B.; LOVE, G. N. The influence of thyroid status on the effects and metabolism of pentobarbital and thiopental. **Biochemical Pharmacology**. v. 15, n. 3, March 1966, p. 237–248 disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006295266902942>> Acesso em: 17 de outubro de 2012.

RAMADINHA, R. R.; TEIXEIRA, R. S.; RIBEIRO, S. S.; RIBEIRO, C. T.; PEIXOTO, P. V. 2002. Avaliação da incidência das principais dermatopatias atendidas no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro no período de janeiro 1998 a maio de 2002. **Dissertação de mestrado**, 2010.

REIS, R.O. Caracterização de alterações clínico-patológicas de cães com hipotireoidismo induzido por metimazol. **Dissertação de mestrado**. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2006. Seratopédica, RJ. Universidade Rural do Rio de Janeiro. Disponível em: <[http://bdtd.ufrrj.br/tde\\_arquivos/8/TDE-2007-02-17T122604Z-26/Publico/2006-Rafael%20de%20Oliveira%20Reis.pdf](http://bdtd.ufrrj.br/tde_arquivos/8/TDE-2007-02-17T122604Z-26/Publico/2006-Rafael%20de%20Oliveira%20Reis.pdf)> Acesso em: 20 de outubro de 2012.

REZZONICO J, GUNTSCHKE Z, BOSSA N. Determinación ecográfica de volumen tiroideo normal en niños y adolescentes en Mendoza-Argentina. **Revista Argentina Endocrinología e Metabolismo** 1994; v. 31 p.72-78.

RHODES, K. H. Recognizing cutaneous diseases that mimic endocrine dermatoses. **Veterinary Medicine**, v. 85, n. 12, p. 1290-1293, 1990.

ROBUSCH G, MEDICI D, FESANI F. Cardiopulmonary bypass: "A low T4 and T3 syndrome" with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). **Hormone Research in Paediatrics**, 1986. v. 23 p.151-158.

ROMÃO, F. G.; PALUMBO, M. I. P.; OSHIKA, J. C.; MACHADO, L. H. A. Facial paralysis associated to hypothyroidism in a dog. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 33, n. 1, p. 351-356, jan./mar. 2012 Disponível em: <<http://www.doaj.org/doaj?func=abstract&id=992634>> Acesso em: 17 de outubro de 2012.

ROSENBAUM, M.B.; CHIALE, P.A.; HALPERN, M.S.; NAU, G.J.; PRZYBYLSKI, J.; LEVI, R.J. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. **American Journal of Cardiology**, v.38 p.934-44. 1976.

SALIBA, R.; CAMARGO, B. M.; PINHEIRO, G. R.; CASTRO, L. F. G.; SIMONETTI, F. Hipotireoidismo neuropático – Revisão de literatura. X Congresso de **Iniciação Científica**, nos dias 09 a 11 de Novembro de 2011 Ourinhos, SP. Disponível em: <[http://fio.edu.br/cic/anais/2011\\_x\\_cic/PDF/Medicinaveterinaria/HIPOTIREOIDISMO%20N EUROPATICO.pdf](http://fio.edu.br/cic/anais/2011_x_cic/PDF/Medicinaveterinaria/HIPOTIREOIDISMO%20N EUROPATICO.pdf)> Acesso em: 17 de outubro de 2012.

SCHENCK, P. A. Calcium homeostasis in thyroid disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 2007, v.37 p. 693–708

SCHUBERT, R. Attention deficit disorder and epilepsy. **Pediatric neurology**, 2005. v.32

p. 1-10.

SCHUBERT, T. The phenobarbital, enzymes hepatics and thyroid. **The news magazine of art medicine**, Nov, 2002. n. 1.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. Endocrine and metabolic diseases. In: MULLER AND KIRK, S. Small Animal Dermatology, 6a ed., W.E., Saunders, Philadelphia, 2001, pp. 63-69.

SCOTT-MONCRIEFF J.C.R. 2010. Hypothyroidism, p.160-175. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7th ed. Elsevier, Rio de Janeiro.

SEITA, R. P.A. Hipotiroidismo canino. **Dissertação de mestrado** em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa. Lisboa, 2009. Disponível em: <<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/1327/1/Hipotiroidismo%20canino.pdf>> Acesso em: 17 de outubro de 2012.

SILVA, R. C. Importância da avaliação da função tireoidiana em pacientes com diabetes mellitus. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia v.49 n.2 São Paulo 2005 Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302005000200003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302005000200003&script=sci_arttext)> Acesso em: 10 de novembro de 2012.

SILVA, T. Z.; BADO, F.; FERNANDES, C. P. M.; FERNANDES, C. G.; NOBRE, M.O. Hipotireoidismo relacionado à insuficiência cardíaca congestiva em um cão da raça Cocker Spaniel – **Relato de Caso**. X congresso de iniciação científica, III amostra científica, UFPEL, 2011

SLATTER, D. H. **Textbook of Small Animal Surgery**, 3<sup>a</sup> ed. v. 2. p.2591. 2003 WB Saunders Company. Philadelphia, EUA.

SMITH, F. W. K.; TILLEY, L. P. **Consulta veterinária em 5 minutos: Espécies canina e felina** .3. ed. Barueri: Manole, 2008. P. 784-787.

SMITHCORS, J. S. **Anatomy of the dog**. WB Saunders, 1964. p 822-826. Philadelphia, EUA.

SONNE, L.; GROCH, K. R.; BOHRER, P. V.; FRANTZ, F. J.; COLODEL, E. M.; TRAVERSO, S. D.; LORETTI, A. P.; OLIVEIRA, R. T. ; DRIEMEIER, D. Prevalência de hipotireoidismo em cães diagnosticados pelo Setor de Patologia, UFRGS. **Salão de Iniciação Científica**, Porto Alegre, 2002. Livro de resumos.

SOUZA T.M., FIGHERA R.A., SCHMIDT C., RÉQUIA A.H., BRUM J.S., MARTINS, T.B.; BARROS C.S.L. Prevalência das dermatopatias não-tumorais em cães do município de Santa Maria, Rio Grande do Sul (2005-2008) **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 2009, v.29 n.2 p.157-162. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v29n2/a13v29n2.pdf>> Acesso em: 10 de novembro de 2012.

SUN, Z. Q.; OJAMAA, K.; COETZEE, W.A.; ARTMAN, M.; KLEIN, I. Effects of the thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes. **American journal of physiology-endocrinology and metabolism**, 2000, v. 278 p. 302-307.

SURANITI, A. P.; GILARDONI, L. R.; LALL, M. G. R.; ECHEVARRÍA, M.; MARCONDES, M. Hypothyroid associated polyneuropathy in dogs: Report of six cases. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science** v.45 n.4 São Paulo, 2008. Disponível em:

<[http://www.revistasusp.sibi.usp.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-95962008000400005&lng=pt&nrm=iso](http://www.revistasusp.sibi.usp.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962008000400005&lng=pt&nrm=iso)> Acesso em: 05 de novembro de 2012.

THACKER, E. L., REFSAL, K. R. & BULL, R. W. (1992). Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. **American Journal of Veterinary Research** v.53, p.449-453

TONIOLLO, G.H.; VICENTE, W. R. R.; DE OLIVEIRA, C.A.; MALHEIROS, E. B.; CARVALHO, M. B. Avaliação dos níveis séricos de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) durante o ciclo estral em marrãs. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, vol.35 n.5 São Paulo 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br>> Acesso em: 10 de setembro de 2012.

TORRES, S.M.; MCKEEVER, P.J.; JOHNSTON, S.D.; Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. **American Journal of Veterinary Research** 52:416–421, 1991.

Torres, S.M.; McKeever, P.J.; Johnston, S.D. Hypothyroidism in a dog associated with trimethoprim–sulphadiazine therapy. **Veterinary Dermatology**, v.7, p.105–108, 1996.

TRAON G.L., BRENNAN S.F., BURGAUD S., DAMINET S., GOMMEREN K., HORSPOOL L.J.I., ROSENBERG D. & MOONEY C.T. 2009. Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, n.1, p.43-49.

TVARIJONAVICIUTE, A.; JAILLARDON, L.; CERÓN, J. J.; SILIART, B. Effects of thyroxin therapy on different analytes related to obesity and inflammation in dogs with hypothyroidism. **The Veterinary Journal**, ago. 2012. Disponível em: <<<http://www.periodicos.capes.gov.br>>>. Acesso em: 17 set. 2012.

UMPIERREZ G.E.; LATIF K.A.; MURPHY M.B.; LAMBERT H.C.; STENTZ F.; BUSH A. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, 2003 v. 26 p. 1181-1185

VITALE, C. L.; OLBY, N. J. Neurological Dysfunction in Hypothyroid, Hyperlipidemic Labrador Retrievers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2007, v.21, p.1316–1322

WARTOFSKY, L.; BURMAN, K.D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. **Endocrine Reviews**, v. 3, p.163-217. 1982.

WENZEL, K.W. Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. **Metabolism**, v.30, n.9, p.717-32, 1981.

WISNER, E. R.; MATTOON, J. S.; NYLAND, T. G.; BAKER, T. W. Normal ultrasonographic anatomy of the canine neck. **Veterinary Radiology**, v. 32, n. 4, p. 185-190, 1991. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1740-8261.1991.tb00105.x/abstract>> Acesso em: 05 de novembro de 2012.

WISNER, E. R.; NYLAND, T. G. Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 28, n. 4, p. 973-991, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9698622>>

WOLFSHEIMER, K. J.; BRANDY, B.A. Thyroid testing in dogs. Informative articles about your dog. **Resumo**, 2011 Disponível em: <<http://siriusdog.com/thyroid-test-dogs-t3-t4.htm>> Acesso em: 05 de novembro de 2012.

ZAYED, I; VAN ESCH, E; MCCONNELL, R.(1998) Systemic and Histopathologic Changes in Beagle Dogs After Chronic Daily Oral Administration of Synthetic (Ethinyl Estradiol) or Natural (Estradiol) Estrogens, with Special Reference to the Kidney and Thyroid. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n.6, p. 730-741. Disponível em: <<http://tpx.sagepub.com/content/26/6/730>> Acesso em: 23 de novembro de 2012.