

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

**HIPOTIREOIDISMO EM CÃES**

**Autora: Karine Marchioro Leal**

**PORTO ALEGRE  
2014/1**

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

**HIPOTIREOIDISMO EM CÃES**

**Autora:** Karine Marchioro Leal  
**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial  
para obtenção da Graduação em  
Medicina Veterinária**  
**Orientadora:** Stella de Faria Valle  
**Co-orientadora:** Juliana Pereira  
Matheus

**PORTO ALEGRE  
2014/1**

## RESUMO

A tireóide é a glândula endócrina mais importante na regulação do metabolismo animal e produz hormônios que possuem inúmeros efeitos metabólicos. O hipotireoidismo é caracterizado pela hipofunção da glândula tireóide resultando em produção deficiente dos hormônios tireoideanos e é muito frequente na população canina. Os principais sinais clínicos da doença variam de acordo com a idade do animal, mas os mais frequentes são alterações dermatológicas, demência, letargia, intolerância/relutância ao exercício e propensão ao ganho de peso sem aumento do apetite ou consumo de alimento. Em cães, sabe-se de três etiopatogenias para o hipotireoidismo: primário causado pela tireóide linfocítica, secundário a tumores hipofisários, radioterapia ou à ingestão de glicocorticóides e o terciário que pode ser adquirido (tumores hipotalâmicos) ou congênito (resultado da deficiência do TRH ou dos seus receptores). Para o diagnóstico da doença, deve-se levar em consideração que: na maioria das vezes, o diagnóstico é clínico e não necessariamente laboratorial; os testes laboratoriais devem ser empregados para apoiar ou eliminar uma suspeita clínica e nenhum dos testes endócrinos existentes é 100% preciso. Considerando a sintomatologia clínica da doença e excluindo os fatores extrínsecos, a primeira linha de diagnóstico a ser seguida é, após avaliação clínica e laboratorial de rotina, a mensuração de  $tT_4$  e TSH canino. A suplementação hormonal (Levotiroxina Sódica,  $T_4$  sintética, por via oral.) é indicada para o tratamento dos casos de hipotireoidismo confirmado ou presuntivo, quando se utiliza a medicação como forma de realizar um diagnóstico terapêutico para avaliar a resposta clínica do animal à suspeita. O objetivo do presente trabalho é auxiliar de uma forma simples e objetiva os Médicos Veterinários sobre os métodos de diagnóstico clínicos e laboratoriais e as formas de tratamento do hipotireoidismo em cães. Possui também a intenção da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessa doença incluindo suas diferentes apresentações.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipotireodismo; caninos; sintomatologia; diagnóstico; tratamento.

## ***ABSTRACT***

The thyroid is the most important endocrine gland for the animal metabolic regulation and it produces hormones that have numerous metabolic effects. The hypothyroidism is characterized by hypofunction of the thyroid gland resulting in an insufficient production of the thyroid hormones, something very common in canine population. The main clinical signs of this disease vary with of the age of the animal, but the most frequent ones are dermatological alterations, dementia, lethargy, intolerance/reluctance to exercise and weight gain without appetite or food intake. In dogs, it is known three etiopathogenesis for hypothyroidism: primary, caused by lymphocytic thyroid, secondary by pituitary tumors, radiation therapy or about glucocorticoids and the tertiary which can be purchased (hypothalamic tumors) or congenital (resultant of deficiency of TRH or its receptors). To the diagnostic of the disease, it has to be considered: in most cases, the diagnostic is clinic and not necessarily in the laboratory; the tests made in the laboratory must be used to support or eliminate any clinic suspicion, considering that none of the endocrine tests are 100% precise. The first line of diagnosis, considering the clinic symptomatology of the disease and eliminating the extrinsic factors is, after clinical and laboratory evaluation, the mensuration of  $tT_4$  and canine TSH. The hormonal supplementation (Sodium Levothyroxine, synthetic  $T_4$ , orally) is an indicated treatment in cases of confirmed and presumptive hypothyroidism when the medication is used in a way to accomplish a therapeutic diagnostic to evaluate the clinical response of the animal. The point of this work is to support in a simple and objective way the Veterinarians about the clinical and laboratory diagnostics and the treatments of hypothyroidism in dogs. This work also has the intention of help about the comprehension of the pathophysiological mechanisms of this disease, including its different presentations.

**Key-words:** Hypothyroidism; canine; symptomatology; diagnostic; treatment.

## LISTA DE ABREVIACOES

ATP	Adenosina Trifosfato
CK	Creatinina Quinase
DE	Dilise de Equilbrio
DIT	Diiodotirosina
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FA	Fosfatase Alcalina
FSH	Hormônio Folculo Estimulante
GGT	$\gamma$ -Glutamil Tranferase
GH	Hormônio do Crescimento
LDLs	Lipoprotenas de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
IT <sub>4</sub>	Tiroxina Livre
MIT	Monoiodotirosina
RIE	Radioimunoensaio
rT <sub>3</sub>	Triiodotironina Reversa
TBG	<i>Thyroxine-binding globulin</i>
TgAA	Autoanticorpo da Tireoglobulina
TRH	Hormônio Liberador de Tireotropina
TSH	Hormônio Tireoestimulante
tT <sub>3</sub>	Triiodotironina Total
tT <sub>4</sub>	Tiroxina Total
T <sub>3</sub>	Triiodotironina
T <sub>4</sub>	Tiroxina
VO	Via Oral

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>9</b>
2.1	Fisiologia da tireóide	9
2.1.1	Efeitos dos hormônios da tireóide	12
2.1.2	Regulação da secreção dos hormônios tireoideanos	12
<b>2.2</b>	<b>Fisiopatologia do hipotireoidismo</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Tipos de hipotireoidismo</b>	<b>15</b>
2.4.1	Hipotireoidismo primário	15
2.4.2	Hipotireoidismo secundário	16
2.4.3	Hipotireoidismo terciário	16
<b>2.5</b>	<b>Sinais clínicos do hipotireoidismo em cães</b>	<b>17</b>
2.5.1	Aparência geral e comportamento	17
2.5.2	Sintomas dermatológicos	18
2.5.3	Sistema nervoso e muscular	20
2.5.4	Anormalidades Cardiovasculares	21
2.5.5	Alterações do sistema reprodutivo	22
2.5.6	Distúrbios oculares	22
2.5.7	Estupor e coma mixedematoso	23
2.5.8	Hipotireoidismo Congênito	23
<b>2.6</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>23</b>
2.6.1	Hemograma	26
2.6.2	Perfil bioquímico	26
2.6.3	Concentração sérica de Tiroxina Total (T4)	27
2.6.4	Concentração sérica de Tiroxina Livre (T4l)	28
2.6.5	Concentração Sérica Basal de TSH	29
2.6.6	Concentração Sérica de Triiodotironina total (tT3)	29
2.6.7	Teste de Estimulação com TSH	30
2.6.8	Teste de Estimulação pelo Hormônio Liberador da Tirotropina (TRH)	30
2.6.9	Anticorpos Antitireoglobulina	31
2.6.10	Anticorpos Antitriiodotironina e antitiroxina	31
2.6.11	Imagem	31

2.6.12	Diagnóstico terapêutico .....	32
2.6.13	Biópsia de Tireoide.....	33
2.6.14	Diagnóstico Diferencial.....	34
<b>2.7</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>38</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tireóide é a glândula endócrina mais importante na regulação do metabolismo animal e está localizada caudalmente à traquéia na altura do primeiro e segundo anel traqueal na maioria dos mamíferos (HERRTAGE, 2001). Dentre as enfermidades que envolvem essa glândula, o hipotireoidismo é muito freqüente na população canina e seu diagnóstico clínico nem sempre é condizente com os resultados dos exames laboratoriais (RICHARD; DIXON, 2004).

O hipotireoidismo é caracterizado pela hipofunção da glândula tireóide resultando em produção deficiente dos hormônios tireoideanos tiroxina ( $T_4$ ) e a triiodotironina ( $T_3$ ) (FELDMAN; NELSON, 2004). Esses hormônios possuem inúmeros efeitos metabólicos gerais, dentre eles: crescimento/desenvolvimento de dentes, pele e pêlos, sistema reprodutor, sistema nervoso e interação com catecolaminas. Além disso, considera-se que esses hormônios aumentam o consumo de oxigênio e conseqüentemente a produção de calor (CUNNINGHAM, 2008; EILER, 2006).

Para que os níveis de atividade metabólica no organismo sejam mantidos normais, a secreção de hormônios tireoidianos é contínua e para atingir esse objetivo, mecanismos específicos de *feedback* operam através do hipotálamo e da hipófise anterior para controlar a taxa de secreção tireoideana (GUYTON, 2006).

Há ocorrência de três tipos de hipotireoidismo nos cães, sendo a tireóide linfocítica a etiologia mais comum do hipotireoidismo primário. O hipotireoidismo secundário pode ser um efeito secundário a tumores hipofisários, radioterapia ou à ingestão de glicocorticóides endógenos ou exógenos. O hipotireoidismo terciário pode ser adquirido, como nos casos de tumores hipotalâmicos, ou congênito, como resultado da deficiência do TRH ou dos seus receptores (CUNNINGHAM, 2008).

Os sinais clínicos da doença são os mais diversificados. Em adultos, os sintomas mais consistentes resultam da diminuição do metabolismo celular e seus efeitos refletem na atividade e no estado mental do cão além de alterações dermatológicas (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). A maioria dos cães afetados apresentam demência, letargia, intolerância e relutância a exercícios. Menos comum, são as anormalidades neurológicas, efeitos no sistema cardiovascular, no sistema reprodutivo de machos e fêmeas, mudanças de comportamento, distúrbios oculares, coagulopatias e disfunção gastrointestinal (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).



Para o diagnóstico da doença, devem ser levados em consideração alguns fatores importantes: o hipotireoidismo é um diagnóstico clínico e não necessariamente laboratorial; os testes laboratoriais devem ser empregados para apoiar ou eliminar uma suspeita clínica e nenhum dos testes endócrinos existentes é totalmente preciso. Considerando a sintomatologia clínica da doença e excluindo os fatores extrínsecos, a primeira linha de diagnóstico a ser seguida é a mensuração de  $tT_4$  e TSH canino. (RICHARD; DIXON, 2004), após exames clínicos e laboratoriais de rotina.

A suplementação hormonal é indicada para o tratamento dos casos de hipotireoidismo confirmado e ainda, usada em casos de diagnóstico presuntivo, para avaliar a resposta clínica do animal frente à suspeita. A droga de escolha para a terapia inicial é a levotiroxina sódica ( $T_4$  sintética) por via oral (VO) em dose inicial de 20 a 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a cada 12 horas. O controle da eficácia da terapia deve ser realizada através da determinação das concentrações normais de  $T_4$ ,  $T_3$  e TSH e a estabilização do quadro clínico dos animais tratados (NELSON; COUTO, 2010).

Devido à importância do hipotireoidismo na clínica médica de cães, este trabalho apresentado como requisito parcial para graduação em Medicina Veterinária consta de uma revisão bibliográfica a respeito desta enfermidade. Será abordada a fisiologia da glândula tireóide, fisiopatologia do hipotireoidismo, epidemiologia da doença, tipos de hipotireoidismo, sinais clínicos da enfermidade na espécie, diferentes formas de diagnósticos clínicos e laboratoriais e o tratamento responsivo à doença.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Fisiologia da tireóide

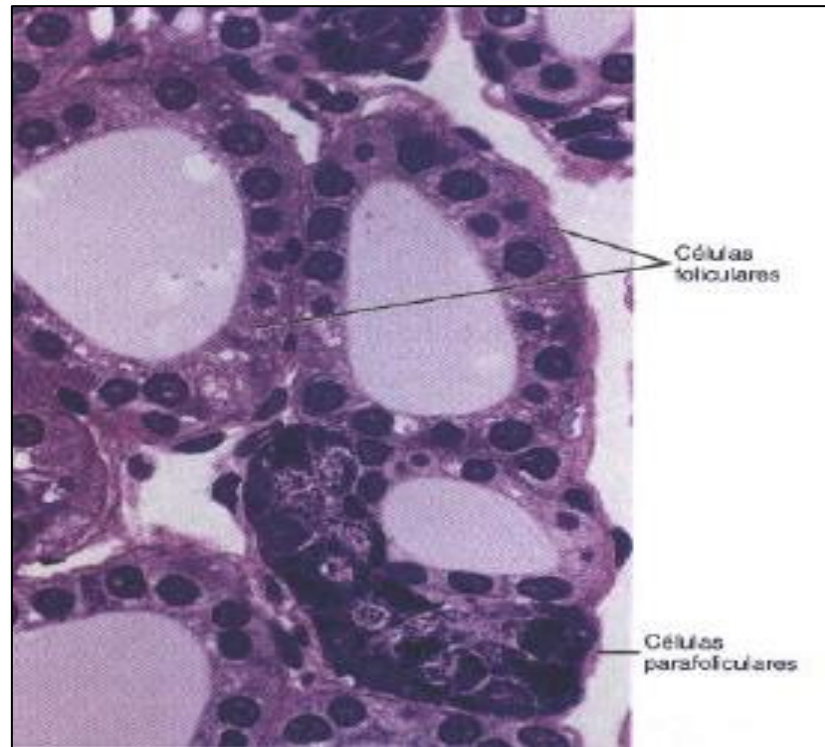
A tireóide é a glândula endócrina mais importante na regulação do metabolismo animal. Na maioria dos mamíferos ela está localizada caudalmente à traquéia na altura do primeiro e segundo anel traqueal. É composta por dois lobos, um de cada lado da traquéia, conectados por uma porção estreita de tecido denominada istmo. É uma das primeiras glândulas endócrinas a ser formada no desenvolvimento embrionário e não pode ser palpada em cães saudáveis (HERRTAGE, 2001). O suprimento sanguíneo e linfático auxilia na mobilização e transporte dos hormônios rapidamente (KOLB, 1980, JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A glândula é composta por milhares de folículos tireoidianos, que são pequenas esferas de 0,2 a 0,9 mm de diâmetro. Os folículos são formados por epitélio simples, podendo variar de escamoso, nas glândulas inativas, até colunar alto, nas tireóides mais ativas. Suas cavidades contém uma substância gelatinosa chamada colóide, que é a principal forma de armazenamento dos hormônios tireoideanos, composto por glicoproteínas chamadas de tireoglobulinas (EILER, 2006; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

Outro tipo celular da glândula tireóide é a célula parafolicular ou célula C e sua característica mais notável é a presença de numerosos grânulos medindo de 100 a 180 nm de diâmetro (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). Nas células C, é formada a calcitonina (Figura 1), hormônio de grande importância para a regulação do metabolismo do cálcio e do fosfato (KOLB, 1980; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

A glândula tireóide é a única entre as glândulas endócrinas que inclui em seus hormônios um elemento químico específico, o iodo (EILER, 2006). Os hormônios da tireóide são sintetizados a partir de duas moléculas de tirosina conectadas que contem três ou quatro moléculas de iodo. A tirosina é parte de uma molécula grande denominada tireoglobulina, que é formada na célula folicular e secretada no lúmen folicular. O iodo é convertido em iodeto no trato intestinal e então transportado para a tireóide, onde as células foliculares capturam o mineral por meio de um transporte ativo. Este processo permite uma concentração de iodo 25 a 100 vezes maiores do que as concentrações extracelulares (CUNNINGHAM, 2008).

**Figura 1** - Corte histológico de uma tireóide mostrando os folículos formados por células foliculares e células parafoliculares, produtoras de calcitonina. Pararosanilina-toluidina. Aumento médio.



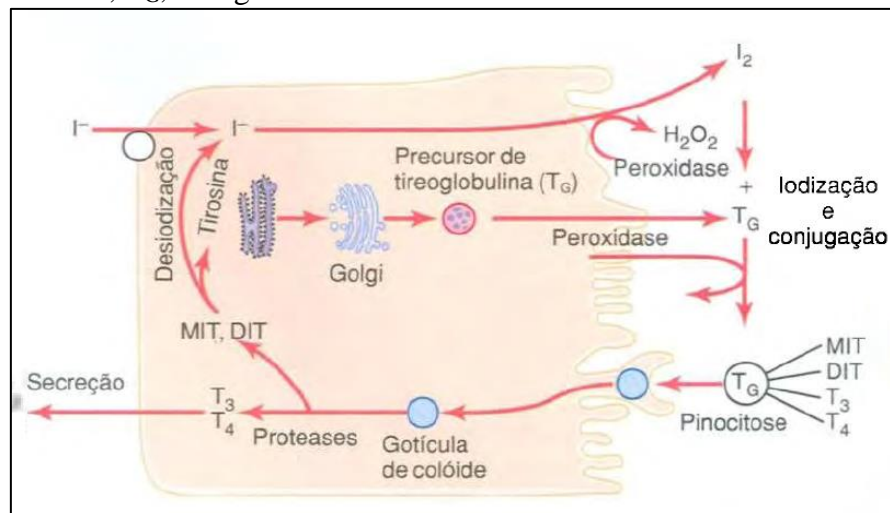
Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013.

A síntese dos hormônios da tireóide ocorre após o iodeto ser acumulado na glândula e oxidado a iodo em uma reação mediada pela enzima peroxidase. O iodo é então transportado para o lúmen folicular da tireóide, onde iodina as moléculas de tirosina localizadas na superfície do colóide no lúmen. A tirosina é iodinada para formar monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). O acoplamento das iodotirosinas para formar iodotironinas tem duas rotas possíveis – a combinação de duas moléculas de DIT para formar tiroxina ( $T_4$ ) ou a combinação de uma DIT mais uma MIT para formar triiodotironina ( $T_3$ ) ou triiodotironina reversa ( $rT_3$ ) (EILER, 2006). Das duas tirosinas iodadas, a tiroxina é predominante nos animais e aproximadamente 33% do iodo total da glândula está na forma de  $T_4$  e normalmente menos de 10% está na forma de  $T_3$  (EILER, 2006).

A maior parte da formação do  $T_3$  ocorre no fígado, rins e tecido muscular através da desiodação do  $T_4$  nestes tecidos. Outro tipo de  $T_3$ , conhecido como  $T_3$  reverso ( $rT_3$ ), é formado pela remoção de uma molécula de iodo do anel fenólico interno do  $T_4$ . Este, por sua vez, possui poucos dos efeitos biológicos dos hormônios tireoideanos (CUNNINGHAM, 2008).

Os hormônios tireoideanos, quando sintetizados, permanecem no lúmen acinar extracelular até sua liberação, isso permite que a glândula possua uma grande reserva hormonal. A secreção inicia-se por endocitose do colóide próximo a superfície interna da célula tireóidea. As gotículas de colóide ingeridas são então degradadas por enzimas lisossômicas liberando os aminoácidos iodados. Assim, o  $T_3$  e  $T_4$  são secretados na corrente circulatória (Figura 2). As duas iodotirosinas perdem seu iodo dentro da glândula por uma enzima chamada desiodinase. Esse ciclo recupera o iodo da tirosina (CUNNINGHAM, 2008).

**Figura 2** – Mecanismos celulares de tireóide para o transporte de iodo, formação de  $T_4$  e  $T_3$ , e liberação destes hormônios no sangue. MIT, monoiodotirosina; DIT, diiodotirosina;  $T_3$ , triiodotironina;  $T_4$ , tiroxina;  $T_G$ , tireoglobulina.



Fonte: GUYTON, 2006.

Os hormônios lipossolúveis  $T_3$  e  $T_4$ , se ligam a proteínas plasmáticas ligadoras específicas, como a TBG (*thyroxine-binding globulin*) que é a proteína transportadora mais importante, e a albumina que possui baixa afinidade por  $T_3$  e  $T_4$ , mas alta capacidade de transporte devido à sua elevada concentração plasmática. Há também múltiplas globulinas ligadoras como a pré-albumina ligadora de tiroxina que é específica de  $T_4$ . A maior parte do  $T_3$  e  $T_4$  permanecem ligadas a proteínas transportadoras e apenas uma pequena parte permanece livre interagindo com os receptores das células dos tecidos-alvo (CUNNINGHAM, 2008; EILER, 2006).

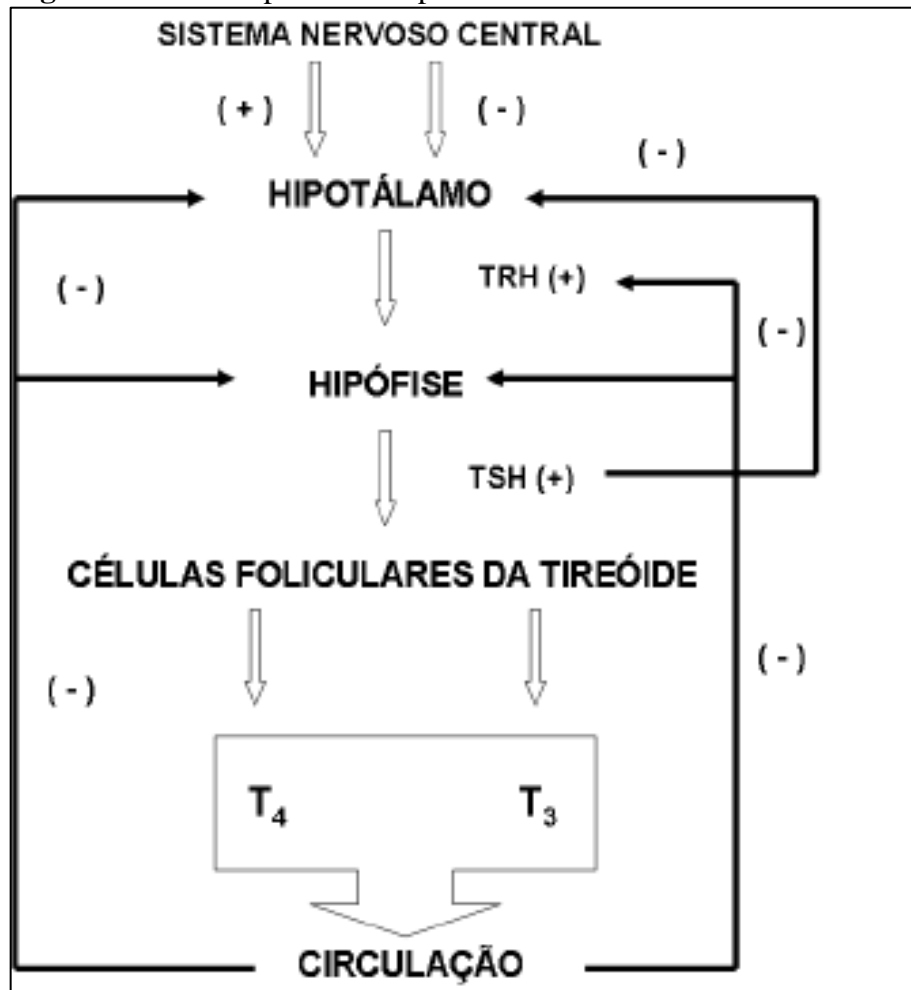
### 2.1.1 Efeitos dos hormônios da tireóide

Os hormônios tireoideanos são os determinantes primários do metabolismo basal promovendo efeitos diretos no crescimento e diferenciação dos organismos, desenvolvimento de dentes, pele e pêlos, sistema reprodutor, sistema nervoso e interação com catecolaminas. Além disso, considera-se que esses hormônios aumentam o consumo de oxigênio e consequentemente a produção de calor, conhecido como efeito calorigênico. Afetam também o metabolismo de carboidratos de vários modos, incluindo o aumento da absorção intestinal de glicose e a promoção da movimentação da glicose nos tecidos adiposo e muscular. Eles também promovem a captação de glicose pelas células, mediada pela insulina (CUNNINGHAM, 2008; EILER, 2006; GUYTON, 2006). Além desses, sugere-se que hormônios tireoideanos estimulem vias catabólicas e inibem vias anabólicas. Tais hormônios estimulam a glicólise hepática, aumentam a glicogênese e gliconeogênese, melhoram a lipólise e diminuem a sensibilidade às ações antilipolíticas da insulina (EILER, 2006).

Além de afetar todos os aspectos do metabolismo lipídico, é dada ênfase à lipólise. Um efeito particular desses hormônios é reduzir os níveis plasmáticos de colesterol, o que parece envolver uma maior absorção celular de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) com as moléculas de colesterol associadas, e também uma tendência ao aumento da degradação do colesterol e da LDL. Esses efeitos no metabolismo lipídico são, em geral, observados em condições fisiopatológicas envolvendo a secreção exacerbada de hormônios da tireóide ou em estado de deficiência da tireóide, nos quais a hipercolesterolemia é característica dessa deficiência (CUNNINGHAM, 2008).

### 2.1.2 Regulação da secreção dos hormônios tireoideanos

Para que os níveis de atividade metabólica no organismo sejam mantidos normais, uma quantidade de hormônios tireoideanos deve ser secretada a cada momento. Para atingir esse objetivo, mecanismos específicos de *feedback* (retroalimentação positiva) operam através do hipotálamo e da hipófise anterior para controlar a taxa de secreção tireoideana (Figura 3) (GUYTON, 2006).

**Figura 3** - Eixo Hipotálamo-hipófise-tireóide.

Fonte: FELDMAN; NELSON, 2004.

O hormônio tireotropina (TSH) é uma glicoproteína secretada pela hipófise anterior produzida pelos tireótrofos. Esse hormônio aumenta a secreção de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> pela tireóide e conseqüentemente, aumenta todas as atividades secretórias das células glandulares tireoideanas. Seus efeitos específicos sobre a tireóide são: aumento da proteólise da tireoglobulina; aumento da atividade da bomba de iodeto, aumentando a taxa de captação de iodeto; aumento da iodização da tirosina formando os hormônios tireoideanos; aumento do tamanho e atividade secretória das células tireoideanas e aumento do número de células tireoideanas (GUYTON, 2006; EILER, 2006).

A secreção de TSH pela hipófise anterior é controlada por um hormônio hipotalâmico, o hormônio liberador de tireotropina (TRH), que é secretado por terminações nervosas na eminência mediana do hipotálamo. A partir da eminência mediana, o TRH é transportado para a hipófise anterior através do sangue (GUYTON, 2006).

O efeito do hormônio tireoideano nos líquidos corporais reduz a secreção de TSH pela hipófise anterior. Esse efeito é conhecido como *feedback*. Quando a taxa de secreção do hormônio tireoideano se eleva para 1,75 vezes o normal, a taxa de secreção de TSH cai praticamente à zero. Quase todo esse efeito depressor por *feedback* ocorre até mesmo quando a hipófise é separada do hipotálamo. Portanto, é provável que esta inibição ocorra principalmente através de um efeito direto do hormônio tireoideano sobre a própria hipófise anterior. Independentemente de onde se dá o controle por *feedback*, seu efeito consiste em manter uma concentração quase constante de hormônios tireoideanos no sangue principalmente (GUYTON, 2006).

Há alguns compostos denominados antitireoideanos que são responsáveis por bloquearem a secreção tireoideana por diferentes mecanismos de ação, por exemplo as plantas crucíferas que contém um componente chamado progoitrina, que é convertido a goitrina no trato gastrintestinal e o composto tiocianato onde ambos interferem na captação de iodeto. Outras drogas antitireoideanas incluem as sulfonamidas, ácido *p*-aminossalicílico, anfenona e clorpromazina (EILER, 2006).

## 2.2 Fisiopatologia do hipotireoidismo

O hipotireoidismo congênito pode ser causado pela disgenia da tireóide, disormoniogênese ou defeitos do transporte de T<sub>4</sub> (CUNNINGHAM, 2008). Ocasionalmente, uma deficiência grave de iodo ou a ingestão excessiva de alimentos bociogênicos durante a gestação resulta no nascimento de natimortos ou “crias fracas” (EILER, 1993). A deficiência tireoideana em recém-nascidos pode levar ao hipotireoidismo chamado cretinismo, caracterizado por inadequado desenvolvimento físico e retardo mental (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Anomalias como aplasia e hipoplasia podem ocorrer na falta ou ausência de desenvolvimento da glândula tireóide na vida intrauterina que se deve à falta de hormônio tireotrófico na vida fetal e resulta em nanismo ou outras manifestações precoces do hipotireoidismo (ECCO; LANGOHR, 2011).

A tireoidite linfocítica é a etiologia mais comum do hipotireoidismo primário em cães. Nessa mesma espécie, o hipotireoidismo secundário pode ser um efeito secundário a tumores hipofisários, radioterapia ou à ingestão de glicocorticóides endógenos ou exógenos. No caso do hipotireoidismo terciário, este pode ser adquirido, como nos casos de tumores

hipotalâmicos, ou congênito, como resultado da deficiência do TRH ou dos seus receptores (CUNNINGHAM, 2008).

Outra etiologia é o bócio, incomum em cães, que está relacionado à ingestão de compostos que inibem a absorção ou a ligação orgânica do iodo bloqueando a capacidade da tireóide de secretar hormônios tireoideanos (ECCO; LANGOHR, 2011).

## **2.3 Epidemiologia**

O hipotireoidismo canino ocorre tipicamente em animais de meia-idade e de raça pura (PANCIEIRA; CARR, 2007) sem predisposição sexual. Há uma distinta predisposição racial em que cães de raças de alto risco manifestam os sintomas precocemente (2 a 3 anos de idade), e nas raças de baixo risco os sintomas se manifestam em idade um pouco mais avançada (4 a 6 anos). Dentre as raças que apresentam maior risco para o hipotireoidismo destacam-se: Setter Irlandês, Dobermann Pinscher, Schnauzer Gigante, Schnauzer Miniatura, Airedale Terrier, Golden Retriever, Afghan Hound, Shar Pei e Chow Chow. (CUNNINGHAM, 2008; ZANUTTO, 2008).

## **2.4 Tipos de hipotireoidismo**

### **2.4.1 Hipotireoidismo primário**

O hipotireoidismo adquirido primário é o tipo mais frequente da doença no cão. Geralmente esta afecção é resultado da tireoidite linfocítica ou da atrofia da tireóide (CHASTAIN; PANCIERA, 1997; FELDMAN; NELSON, 2004) e está associado em mais de 50% dos casos de hipotireoidismo canino (ECCO; LANGOHR, 2011). No caso da tireoidite linfocítica, esta é uma doença auto-imune caracterizada por uma infiltração difusa de linfócitos, plasmócitos e macrófagos na glândula tireóide (NELSON; COUTO, 2010) promovendo a produção de anticorpos antitireoglobulina circulantes, na maioria dos casos (MARK *et al.*, 2008).

A genética desempenha um papel importante na fisiopatologia, considerando-se especialmente o aumento da incidência dessa enfermidade em algumas raças e em certas linhagens dentro de uma raça (NELSON; COUTO, 2010). Nesses casos, a destruição progressiva da glândula leva de três a quatro anos para se tornar completa, com sinais clínicos



evidentes quando mais de 75% da glândula for destruída, demonstrando que a maior parte do período de destruição é clinicamente inaparente (FELDMAN; NELSON, 2004).

A degeneração idiopática da tireóide é caracterizada pela perda de parênquima tireoideano, o qual é substituído por tecido adiposo ou fibroso. Sua causa ainda não está bem definida, mas é provável que esta categoria represente uma coleção de condições patológicas primárias. Existem evidências que pelo menos uma parte desses casos represente uma forma de estágio final da tireoidite linfocítica (GRAHAM *et al.*, 2001).

Segundo Mark *et al.*, (2008) há outras causas menos comuns de hipotireoidismo primário, tais como formas congênitas, por exemplo, disormonogênese e disgênese da tireóide, substituição do parênquima da glândula tireóide por tecido neoplásico não funcional, tireoidectomia cirúrgica e tratamento com iodo radioativo.

#### 2.4.2 Hipotireoidismo secundário

O hipotireoidismo secundário resulta de uma falha no desenvolvimento dos tireótrofos pituitários ou de uma disfunção das células tróficas pituitárias, causando comprometimento da secreção do hormônio tireoestimulante (TSH) e uma deficiência na síntese e secreção dos hormônios da tireóide. Conseqüentemente, ocorre uma atrofia folicular na glândula devido à falta do TSH. O hipotireoidismo secundário também pode resultar da destruição dos tireótrofos pituitários ou supressão da função dos tireótrofos por hormônios ou medicamentos (glicocorticóides) (NELSON; COUTO, 2010).

Essa etiologia é responsável por menos de 5% dos casos (MARK *et al.*, 2008) sendo que a causa mais comum em cães é a compressão hipofisária por uma bolsa de Rathke cística (CHASTAIN; PANCIERA, 1997). Essa forma ocorre em German Shepherds com nanismo hipofisário e está associada a deficiências hormonais concomitantes, como deficiência de hormônio do crescimento, hipoadrenocorticismo e hipogonadismo (MARK *et al.*, 2008).

#### 2.4.3 Hipotireoidismo terciário

Embora seja de ocorrência rara, o hipotireoidismo terciário, é resultante de uma falha no eixo hipotálamo-hipófise que ocasiona uma disfunção hipotalâmica com conseqüente decréscimo na produção de TRH que provoca a secreção insuficiente de TSH com conseqüente atrofia folicular secundária da tireóide. Essa falha pode ocorrer tanto por uma má

formação no hipotálamo, como por uma destruição pela presença de neoplasias, abscessos ou inflamações severas (GRAVES, 2008; GRAHAM *et al.*, 2007).

O prognóstico para cães com hipotireoidismo secundário e terciário é reservado a desfavorável. A expectativa de vida é reduzida em cães com formação congênita defeituosa da hipófise, principalmente por causa dos diversos problemas que se desenvolvem no início da vida (SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

## **2.5 Sinais clínicos do hipotireoidismo em cães**

Os sinais clínicos das formas mais comuns de hipotireoidismo primário geralmente se desenvolvem durante a meia-idade (2 a 6 anos) e são variáveis e dependentes em parte, da idade do cão no momento em que a deficiência do hormônio da tireóide se desenvolve (NELSON; COUTO, 2010). Os sinais clínicos são de início insidioso devido à destruição gradativa da glândula tireóide podendo variar de discretos a graves (MARK *et al.*, 2008).

Em adultos, os sintomas mais consistentes resultam da diminuição do metabolismo celular, seus efeitos sobre a atividade e o estado mental do cão e alterações dermatológicas (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). A maioria dos cães apresenta demência, letargia, intolerância e relutância a exercícios e propensão a ganho de peso sem aumento do apetite ou consumo de alimento. Esses sintomas normalmente se instalam de forma gradual e sutil, não sendo observados pelo proprietário até que seja instituída a suplementação do hormônio (NELSON; COUTO, 2010; PRASAD; MOULIKRISHNA, 2010).

Menos comuns, são as manifestações de anormalidades neurológicas, efeitos no sistema cardiovascular e efeitos no sistema reprodutivo de fêmeas. Além dessas, outras manifestações clínicas atribuídas ao hipotireoidismo podem incluir: mudanças de comportamento, infertilidade dos machos, distúrbios oculares, coagulopatias e disfunção gastrointestinal (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

### **2.5.1 Aparência geral e comportamento**

Sinais como ganho de peso com obesidade discreta a acentuada, letargia, embotamento e intolerância ao exercício estão presentes em cerca de 50% dos cães hipotireoideanos (MARK *et al.*, 2008). Menos comumente observados, a intolerância ao frio e a hipotermia representam cerca de 20% dos animais afetados (PANCIERA; CARR, 2007).

### 2.5.2 Sintomas dermatológicos

Os hormônios da tireóide são extremamente importantes para a manutenção das funções normais da pele e as anormalidades dermatológicas são relatadas em 60 a 80% dos cães hipotireoideanos (DIXON *et al.*, 1999; PANCIERA, 1994; ZANUTTO, 2008). Tais hormônios são necessários para o início da fase anágena do crescimento de pêlos; portanto, cães com hipotireoidismo podem apresentar alopecia (Figura 4) e falha na repilação após arrancamento (DIXON *et al.*, 1999; ZANUTO 2008; NELSON; COUTO, 2010). Sinais de diminuição do metabolismo em conjunto com anormalidades dermatológicas devem aumentar a suspeita de hipotireoidismo.

**Figura 4** - Alopecia simétrica bilateral com clara rarefação de pelos das regiões axilares e laterais do tórax, flanco e pescoço em um Pinscher com hipotireoidismo.



Fonte: Pöpl, 2008.

As alterações na pele e pelagem são as anormalidades mais facilmente observadas em cães com hipotireoidismo. Os sinais cutâneos clássicos incluem alopecia do tronco não pruriginosa, simétrica e bilateral, que tende a poupar a cabeça e extremidades. A alopecia pode ser local ou generalizada e simétrica ou assimétrica, e pode envolver apenas a cauda (“cauda de rato”) (Figura 5) e frequentemente se inicia sobre os locais onde se cobre com a veste ou ocorre fricção (NELSON; COUTO, 2010).

**Figura 5** - “Cauda de Rato” aparência de um cão não tratado para hipotireoidismo.



Fonte: RICHARD; DIXON, 2004.

Em 80% dos cães afetados, o pelame é seco e sem brilho, alopécico, seborreico e hiperpigmentado. Piodermite, otite externa, mudança na coloração do pelame e mixedema ocorrem com maior frequência. O prurido ocorre apenas quando há infecção bacteriana ou por levedura (PANCIERA; CARR, 2007).

Os hormônios exercem um papel, embora pouco conhecido, muito importante no sistema de pigmentação da pele, sendo que a descrição do seu modo de ação ainda carece de estudos. Uma hipótese para a causa de hiperpigmentação pode ser a regulação parácrina na melanogênese pelos queratinócitos expostos a radiação ultravioleta que secretam vários fatores estimulantes e inibidores que agem sobre os melanócitos. Outra teoria, é o bronzeamento direto das áreas alopécicas expostas ao sol. A hiperpigmentação também pode se dar por reações inflamatórias causadas por piodermites ou dermatites que sensibilizam a pele de cães afetados (ZANUTTO, 2008).

### 2.5.3 Sistema nervoso e muscular

A manifestação neurológica mais comum localiza-se no sistema nervoso periférico, mas o sistema nervoso central também pode ser afetado. A causa da disfunção neurológica no hipotireoidismo ainda não é bem conhecida, porém sugere-se que a deficiência de ATP (adenosina trifosfato) dificulta a atividade da bomba sódio/potássio causando atraso no transporte axonal e disfunção do nervo periférico. Os sinais do sistema nervoso central podem ocorrer devido à arteriosclerose vascular, mudanças no metabolismo neuronal, e anormalidades na excitabilidade neuronal atribuída a neurotransmissão. Também pode existir uma falha local no transporte do hormônio tireoideano no cérebro (HIGGINS *et al.*, 2006).

Megaesôfago tem sido diagnosticado em cães com hipotireoidismo, mas a relação entre essas doenças ainda não é clara. Sintomas relacionados ao sistema nervoso central, incluindo inclinação da cabeça, paresia, andar em círculos, estrabismo, nistagmo, paralisia do nervo facial e disfunção do nervo trigêmeo, foram observados em pequeno número de cães hipotireoideanos (PANCIERA; CARR, 2007; SURANITI *et al.*, 2008).

O hipotireoidismo grave pode provocar miopatia e profunda astenia muscular levando a locomoção rígida e lenta. Os cães afetados podem apresentar-se com valores elevados de creatinina quinase (CK) sérica, e em geral hipercolesterolemia. O achado mais comum nos cães afetados é a disfunção metabólica nas fibras do tipo II, levando à atrofia destas fibras (CHASTAIN; PANCIERA, 1997).

A neuropatia periférica é diagnosticada em 5 a 10% dos cães com hipotireoidismo e manifesta-se como fraqueza generalizada, ataxia e hiporreflexia. A neuropatia localizada ocorre com frequência similar à forma generalizada, com a paralisia do nervo facial e vestibular ocorrendo mais comumente (Figura 6).

**Figura 6** - Beagle, macho, castrado com hipotireoidismo, obesidade e mixedema de face. Note a “expressão facial trágica” e “torpeza mental” evidente na expressão facial.



Fonte: NELSON; COUTO, 2010.

#### 2.5.4 Anormalidades Cardiovasculares

Sinais clínicos relacionados com alteração no sistema cardiovascular não são comuns e quando ocorre, podem incluir bradicardia, batimentos fracos, e raramente, arritmias associadas com cardiomiopatias (FELDMAN; NELSON, 2004). As anormalidades no eletrocardiograma incluem bradicardia sinusal, baixa voltagem QRS e inversão de ondas T (PANCIERA, 2001). Pode haver diminuição da contratilidade miocárdica (discreta e subclínica) e raramente fibrilação atrial (MARK *et al.*, 2008).

Cães hipotireoideos podem apresentar alterações nas atividades das isoenzimas da miosina, da cálcio ATPase sarcolêmica e da Na-K ATPase, no funcionamento dos canais de cálcio e nos receptores beta-adrenérgicos. A reposição dos hormônios tireoideanos resolve estas anormalidades, na maioria dos cães, dentro de 6 a 8 semanas (CHASTAIN; PANCIERA, 1997).

### 2.5.5 Alterações do sistema reprodutivo

Raramente anormalidades reprodutivas se apresentam como manifestações clínicas iniciais ou únicas da disfunção tireóidea. Os hormônios tireóideos são necessários para secreção de FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante) (FELDMAN; NELSON, 2004).

Historicamente, acreditava-se que o hipotireoidismo causava falta de libido, atrofia testicular e oligospermia a azospermia em machos (NELSON; COUTO, 2010). No entanto, hoje, sabe-se que nenhum efeito é clinicamente relevante na função reprodutiva dos machos (MARK *et al.*, 2008).

Já as cadelas com hipotireoidismo podem apresentar anormalidades reprodutivas incluindo infertilidade, anestro prolongado e diminuição do estro. Galactorrêia pode ocorrer em fêmeas inteiras durante semanas ou meses além do período normal do diestro, aparentando uma pseudociese prolongada (PANCIERA; CARR, 2007). Outras anormalidades reprodutivas incluem ciclo estral fraco ou silencioso, sangramento estral prolongado e ginecomastia. (NELSON; COUTO, 2010).

Segundo estudo realizado por Panciera *et al.*, (2007) o hipotireoidismo de curta duração não interfere no intervalo de estro, na concepção, no tamanho da ninhada ou na duração da gestação em cadelas. Entretanto, o parto é prolongado, os filhotes são menores e frágeis ao nascimento.

### 2.5.6 Distúrbios oculares

As manifestações oculares do hipotireoidismo são raras e parecem estar associadas à hiperlipidemia (MARK *et al.*, 2008). Alterações oculares reportadas em cães com hipotireoidismo incluem lipidose corneal, ulceração corneal, uveíte, efusão lipídica no humor aquoso, glaucoma secundário, lipemia retiniana e destacamento retiniano (PANCIERA, 2007). Essas alterações acontecem devido à hiperlipidemia e parecem ser raras em cães hipotireóideos (MILLER; PANCIERA, 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Ceratoconjuntivite seca tem sido relatada associada ao hipotireoidismo, porém, atualmente não existem evidências que sustentem essa associação (PANCIERA, 2001).

### 2.5.7 Estupor e coma mixedematoso

O coma mixedematoso é uma síndrome incomum do hipotireoidismo grave caracterizado por fraqueza profunda, hipotermia, bradicardia e nível diminuído de consciência que pode rapidamente progredir para estupor e, então, coma. Os sintomas incluem fraqueza profunda; hipotermia, edema não depressível da pele, face e papo; bradicardia, hipotensão e hipoventilação. As concentrações séricas do hormônio da tireóide geralmente são extremamente baixas ou não são detectáveis; as concentrações séricas de TSH são variáveis mas tipicamente aumentadas (NELSON; COUTO, 2010). Como sinais laboratoriais dessa síndrome, pode-se verificar hipercolesterolemia, hiponatremia, hipoglicemia, a alta atividade de CK (MARK *et al.*, 2008).

### 2.5.8 Hipotireoidismo Congênito

De acordo com Panciera *et al.*, (2007) os principais sintomas de hipotireoidismo congênito, também reconhecido por cretinismo ou nanismo congênito são: nanismo desproporcional, aumento da cabeça, membros curtos, macroglossia, atraso na erupção dentária, pelame seco, distensão abdominal, constipação, letargia, obnubilação e ataxia. Filhotes podem ter dificuldade no adestramento em razão do prejuízo na formação do sistema nervoso central (PANCIERA; CARR, 2007).

Conforme avança a idade em que se inicia o processo, a aparência clínica dos animais com cretinismo sobrepõe-se imperceptivelmente àquela do adulto com hipotireoidismo. O crescimento retardado e o comprometimento do desenvolvimento mental são marcas registradas no cretinismo. Os cretininos tem déficit mental e são letárgicos e não mostram o típico interesse lúdico, como é visto em filhotes normais (NELSON; COUTO, 2010). Segundo Mark *et al.*, (2008) podem persistir algumas anormalidades como a baixa estatura, osteoartrite e comprometimento da função mental mesmo com o tratamento adequado desta doença.

## 2.6 Diagnóstico

Segundo Richard e Dixon (2004), após revisões a partir de várias avaliações de testes laboratoriais de diagnóstico de hipotireoidismo, é imprescindível que três questões importantes sejam levadas em consideração: a) o hipotireoidismo é um diagnóstico clínico e



não necessariamente laboratorial sendo que testes laboratoriais devem ser empregados para apoiar ou eliminar uma suspeita clínica, mas não podem ser utilizados isoladamente; b) nenhum dos testes endócrinos existentes é 100% preciso; c) a influência dos fármacos usados para doenças concomitantes não deve ser subestimada. Medicamentos de uso comum na rotina da clínica veterinária podem regularmente produzir efeitos similares ao hipotireoidismo nos testes da função da tireóide, que podem ser facilmente mal interpretados como um reflexo de hipotireoidismo.

Em geral, alguns passos são recomendados na investigação da suspeita de hipotireoidismo (Quadro 1; Figura 7).

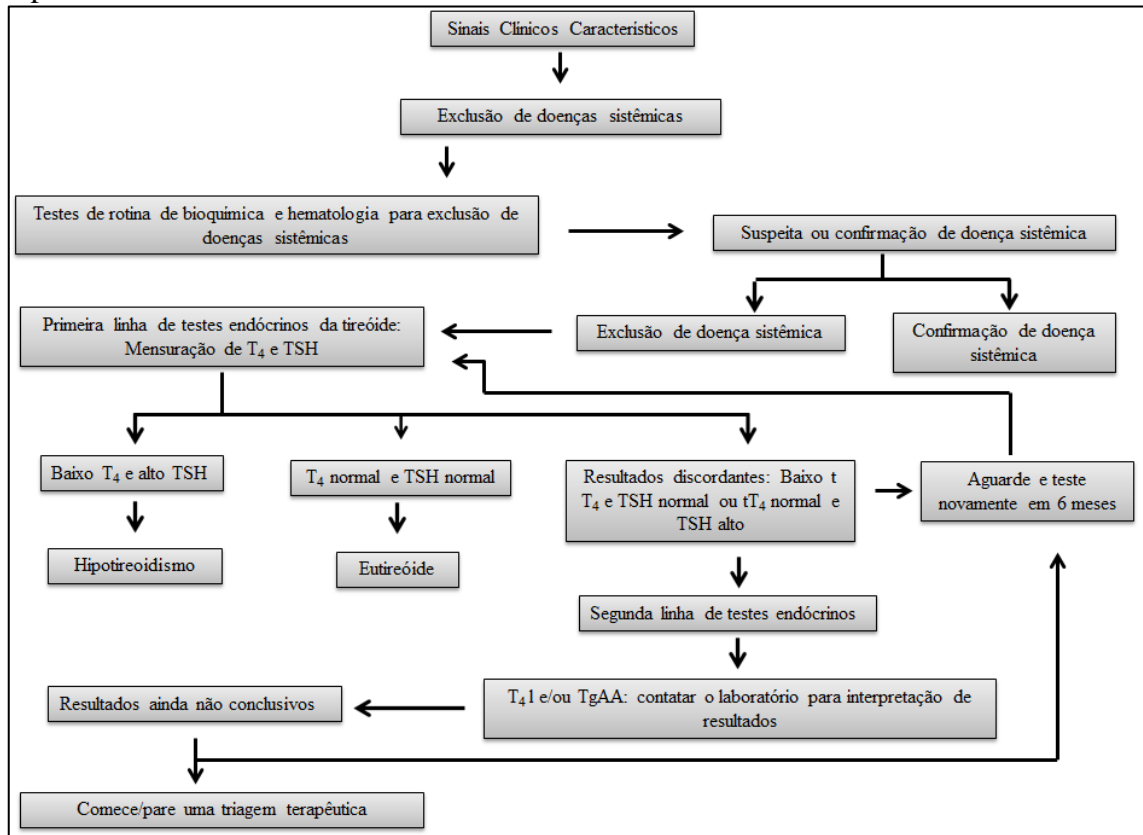
**Quadro 1 - Passos recomendados na investigação da suspeita de hipotireoidismo.**

<b>1</b> - Presença de sinais clínicos apropriados de hipotireoidismo.
<b>2</b> - Avaliar terapia medicamentosa utilizada pelo paciente. Caso possa interferir com os testes, suspender a medicação e solicitar os testes em outro momento.
<b>3</b> - Excluir doenças metabólicas que não se relacionem com endocrinologia efetuando rotina de bioquímica e hematologia e outros testes apropriados para o diagnóstico.
<b>4</b> - Realizar como primeira linha de diagnóstico específico a dosagem de $tT_4$ e o TSH canino.
<b>5</b> - Se os resultados forem ambíguos, desconsiderar ou retestar em outro momento.
<b>6</b> - Semanas depois, realizar testes diagnósticos de segunda linha como $T_4$ livre por diálise e/ou TgAA (autoanticorpo da tireoglobulina).
<b>7</b> - Se os resultados ainda forem ambíguos, repetir o teste. No entanto, se a suspeita ainda permanece, considera-se um teste de ensaio terapêutico para diagnóstico.

Fonte: Adaptado de RICHARD; DIXON, 2004.

Grande parte das determinações dos hormônios tireoidianos séricos (e das proteínas relacionadas à tireóide) baseiam-se nas técnicas de radioimunoensaio (RIE). Embora as moléculas dos hormônios tireoidianos não sejam espécie-específicas, todos os testes usados para mensuração precisam ser validados para a espécie de interesse, porque os efeitos inespecíficos das proteínas séricas de ligação variam entre as espécies. Fica recomendado que os resultados sejam comparados apenas à faixa de normalidade para uma espécie estabelecida pelo laboratório que realizou o teste. Em geral, as concentrações dos hormônios tireoideanos são relativamente estáveis no soro ou plasma sob congelamento e descongelamento, e não variam a respeito do armazenamento à temperatura ambiente por até oito dias (MARK *et al.*, 1992; RICHARD; DIXON, 2004).

**Figura 7** - Representação esquemática dos passos para os testes diagnósticos para hipotireoidismo.



Fonte: Adaptado de RICHARD; DIXON, 2004.

Há uma alteração já conhecida nos cães com doenças sistêmicas que é a Síndrome do Eutireoideo Doente. Essa síndrome compreende alterações séricas e teciduais de hormônios da tireóide em pacientes em situação de estresse moderado a severo com enfermidades não tireóideas recorrentes. Nas duas primeiras horas de estresse físico, há redução de Triiodotironina Total (tT<sub>3</sub>) sérico e a medida que a enfermidade causadora do estresse progride, ocorre uma síndrome mais completa associada a redução das concentrações séricas de tT<sub>3</sub>, IT<sub>3</sub> e tT<sub>4</sub>, aumento da concentração de rT<sub>3</sub> e manutenção dos níveis de IT<sub>4</sub> (T<sub>4</sub> livre) e TSH (SIERRA, 2009).

Como regra geral, nunca deve se definir um diagnóstico com apenas uma amostra bioquímica da função tireóidea desses pacientes. Deve-se fazer vários testes em diferentes intervalos de tempo para avaliar se o animal é verdadeiramente hipotireoideo ou se as alterações hormonais são causadas por outras doenças sistêmicas. Os testes também devem ser interpretados levando em consideração os fármacos usados no tratamento das doenças sistêmicas. Muitos medicamentos, como por exemplo, os glicocorticóides, brometo de

potássio e dopamina, modificam a concentração sérica dos hormônios tireoideanos (SIERRA, 2009).

O tratamento da síndrome deve ser dirigido para o tratamento da doença concomitante. As concentrações séricas do hormônio da tireóide retornam ao normal assim que a doença concomitante for eliminada. Dessa maneira, não é recomendado o tratamento do doente eutireoideu com a levotiroxina sódica (NELSON; COUTO, 2010).

### 2.6.1 Hemograma

A alteração hematológica mais comum é uma anemia não-regenerativa normocítica, normocrômica em consequência da redução dos valores de eritrócitos totais e hemoglobina (FELDMAN; NELSON, 2004, PRADO; CALDAS-BUSSIÈRE, 2010). Uma redução na produção de eritropoietina associada à queda nas demandas periféricas pelo oxigênio e ao efeito direto na deficiência do hormônio tireoideano sobre a medula óssea, podem contribuir para a anemia associada ao hipotireoidismo (MARK *et al.*, 1992, NELSON; COUTO, 2010).

O hipotireoidismo também pode resultar em baixa da atividade do fator VIII da cascata de coagulação ou do antígeno relacionado com o fator VIII o que pode predispor os animais afetados à doença de Von Willebrand e o surgimento de sinais como sangramento espontâneo ou hemorrágico grave durante um procedimento cirúrgico (FOSSUM *et al.*, 2005).

### 2.6.2 Bioquímica sérica

A alteração mais clássica associada ao hipotireoidismo é a hiperlipidemia, especialmente decorrente de hipercolesterolemia (alteração presente em até 75% dos casos) (DIXON *et al.*, 1999, PRADO; CALDAS-BUSSIÈRE, 2010). A falta de hormônios da tireóide leva a uma menor síntese e degradação de lipídeos, no entanto a menor degradação prevalece, predispondo o acúmulo de colesterol e triglicerídeos no plasma. A menor expressão do receptor de LDL frente à redução nos hormônios tireoideanos é outro fator que leva à hipercolesterolemia. Apesar de outras doenças não tireoideanas também causarem aumento no colesterol (*Diabetes mellitus*, e hiperadrenocorticismo), elevações pronunciadas podem indicar um hipotireoidismo (PRADO; CALDAS-BUSSIÈRE, 2010).

No restante do painel bioquímico, normalmente não se observam outras alterações específicas para o hipotireoidismo, mas são importantes na avaliação geral do paciente na

busca por evidências de doenças não tireoideanas. Elevação da atividade sérica das enzimas FA (fosfatase alcalina) e GGT ( $\gamma$ -glutamil tranferase) são observadas em até 30% dos casos, em decorrência da maior deposição de gordura no fígado e conseqüente lipidose discreta, no entanto, este é um achado nada específico.

Está ainda descrito um ligeiro aumento do cálcio sérico em animais com hipotireoidismo congênito que pode estar relacionada com o aumento de absorção intestinal e a diminuição da excreção renal do cálcio como descrito em crianças com hipotireoidismo. (FELDMAN; NELSON, 2004). A CK, enzima indicadora de lesão muscular, pode ter a atividade aumentada em até 35% dos casos de hipotireoidismo em decorrência de miopatias secundárias à doença. Contudo, demonstrou-se que este achado é muito pouco específico, uma vez que cães eutireoideos com sintomas compatíveis com hipotireoidismo apresentam a mesma proporção de elevação da atividade da CK (DIXON *et al.*, 1999; FELDMAN; NELSON, 2004).

A determinação da frutossamina é proposta como um indicador de até 80% de sensibilidade para a avaliação do hipotireoidismo. Ocorre um aumento discreto na concentração desta proteína glicosada e este exame é clássico no diagnóstico e monitoramento da hiperglicemia do *Diabetes mellitus*. Normalmente, em cães com hipotireoidismo observam-se valores próximos ao limite superior de frutossamina (cerca de 300  $\mu\text{mol/L}$ ) e estes reduzem significativamente com o tratamento (REUSCH *et al.*, 2002).

### 2.6.3 Concentração sérica de Tiroxina Total (tT<sub>4</sub>)

A determinação da concentração de tT<sub>4</sub> é um bom método de diagnóstico em cães com suspeita de hipotireoidismo, mas apenas se a história, exame físico e os dados bioquímicos e hematológicos também forem sugestivos com a presença da doença. Assim, se forem verificadas as condições referidas, a sensibilidade desse método para o diagnóstico de hipotireoidismo é cerca de 90%. Em geral, pode-se também dizer que quanto mais baixo é o valor da concentração do tT<sub>4</sub>, maior é a probabilidade de o cão ter hipotireoidismo (FERGUSON, 2007).

Com esse teste, um cão que tenha tT<sub>4</sub> dentro dos limites de referência é um cão considerado como eutiroideu, a não ser que haja anticorpos anti-tiroxina em circulação, o que só acontece em 2% de todos os animais suspeitos de hipotireoidismo (NACHREINER *et al.*, 2002). Normalmente, quando na presença desses anticorpos as concentrações de tT<sub>4</sub> tendem a desviar-se dos valores de referência. Apesar disto, uma diminuição da concentração de tT<sub>4</sub>

não é específica para diagnóstico de hipotireoidismo, já que esta diminuição pode ser devida a uma variação normal individual.

Outros fatores que podem interferir nas dosagens da concentração basal de  $tT_4$  é a idade, raça, temperatura ambiente, estação do ano, uso de fármacos e hora do dia (CHASTAIN; PANCIERA, 1997). A determinação de  $tT_4$  pelo Radioimunoensaio (RIE) pode propiciar importante informação para o descarte do diagnóstico de hipotireoidismo nesses casos (MARK *et al.*, 1992).

Atualmente, os laboratórios usam a técnica de RIE ou imunoensaio enzimático para a mensuração do  $tT_4$ . Os testes de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) portáteis para a mensuração do  $tT_4$ , também estão disponíveis e são econômicos, rápidos e de fácil realização além de permitir ao clínico fazer recomendações no mesmo dia em que o cão é avaliado. Para a maioria dos laboratórios, o limite inferior da faixa de referência do  $tT_4$  sérico em cães é de aproximadamente 0,8 a 1,0  $\mu\text{g/dL}$  (10 a 13  $\text{nmol/L}$ ), embora em algumas raças a faixa normal possa se estender para valores baixos como 0,5  $\mu\text{g/dL}$  ( $\text{nmol/L}$ ) (NELSON; COUTO, 2010).

#### 2.6.4 Concentração sérica de Tiroxina Livre ( $IT_4$ )

O  $IT_4$  é a fração não ligada a proteína do  $T_4$  circulante no sangue e contribui para menos de 1% do  $T_4$  circulante. A dosagem de  $IT_4$  constitui-se na evolução natural da dosagem do  $tT_4$ , pois elimina a problemática das variações dos níveis de globulina transportadora (LOPES, 2002). Atualmente, os ensaios mais utilizados para a mensuração do  $IT_4$  em cães são o ensaio de diálise de equilíbrio (DE) modificado e o teste em duas etapas.

Considera-se que a DE é único método confiável para mensuração de  $IT_4$  em cães com doença não tireoideana e o teste mais confiável para o diagnóstico de hipotireoidismo (MARK *et al.*, 1992). Nesse teste, a dosagem de  $IT_4$  é realizada por imunoensaio após diálise de equilíbrio em condições padronizadas. O dialisado é a seguir analisado diretamente através de um imunoensaio específico e sensível (LOPES, 2002). Um fator muito importante no teste de DE é que os auto-anticorpos contra  $T_4$  sérico não interferem nos resultados do  $IT_4$  (NELSON & COUTO, 2010).

O teste de DE é mais lento e de maior custo que imunoensaios análogos para  $IT_4$ . Apesar da ampla variedade de condições médicas, incluindo a presença de drogas e a presença de anticorpos anti- $T_4$ , o teste de DE mostrou uma acurácia diagnóstica de 95%, com

especificidade de 93%, representando os mais altos valores associados com qualquer teste de função da tireóide isolado (DIXON; MOONEY, 1999; LOPES, 2002).

No teste em duas etapas utiliza-se tubos com paredes recobertas de anticorpos anti-  $T_4$ , que se fixam ao  $IT_4$  do soro, mas não combinam com  $T_4$  ligado às proteínas séricas. Em seguida, remove-se o soro do paciente, lava-se o tubo e adiciona-se o  $T_4$  marcado com isótopo ou enzima. Após a incubação, remove-se a solução de  $T_4$  marcado que é mensurada e inversamente proporcional à quantidade de  $T_4$  livre na amostra analisada (LOPES, 2002).

A mensuração do  $IT_4$  é geralmente recomendada naqueles cães com suspeita de hipotireoidismo e com um resultado inconclusivo no teste de  $T_4$  sérico, doença concomitante grave ou ambos (NELSON; COUTO, 2010). Uma vez que a concentração de  $T_4$  reflete o hormônio disponível para o ingresso nas células, as determinações de  $IT_4$  propiciam avaliação mais compatível do estado da tireóide ao nível tecidual, que a mensuração do  $tT_4$  (MARK *et al.*, 1992; LOPES, 2002). O  $IT_4$  não é influenciado pela maioria das doenças não tireoideanas nem por medicamentos (MARK *et al.*, 2008).

#### 2.6.5 Concentração Sérica Basal de TSH (Hormônio Tireoestimulante)

A mensuração do TSH sérico fornece informações sobre a interação entre a pituitária e a glândula tireóide e que, teoricamente, a concentração sérica de TSH deveria estar aumentada em cães com hipotireoidismo. Em cães, o TSH sérico pode ser mensurado usando ensaio imunorradiométrico, imunométrico quimioluminescente e imunométrico com enzima. A mensuração da concentração sérica de TSH é geralmente reservada para cães com suspeita de hipotireoidismo e resultados não diagnósticos dos testes de  $T_4$  sérico e concentração sérica de TSH maior que 0,6 ng/dL é consistente com o hipotireoidismo (NELSON; COUTO, 2010).

Os resultados dos testes de TSH sérico sempre devem ser interpretados em conjunto com os resultados de  $T_4$  ou  $IT_4$  séricos, ou ambos, e não devem ser utilizados isoladamente no diagnóstico de hipotireoidismo. As concentrações séricas normais de  $T_4$  e  $IT_4$  e a concentração aumentada de TSH sérico ocorrem em estágios precoces do hipotireoidismo primário (NELSON; COUTO, 2010).

#### 2.6.6 Concentração Sérica de Triiodotironina total ( $tT_3$ )

A mensuração de  $tT_3$  é menos precisa que  $tT_4$  para o diagnóstico de hipotireoidismo. As flutuações para além dos valores normais estabelecidos para o  $tT_3$  são ainda maiores que

no  $tT_4$ , em parte, porque 40 a 50% do  $T_3$  não é produzida na tireóide mas sim transformada a partir do  $T_4$  em tecidos periféricos. Tal como acontece para o  $T_4$ , na presença de anticorpos contra o  $T_3$  o valor da sua concentração total vai ser falso (FERGUSON, 2007).

#### 2.6.7 Teste de Estimulação com TSH

Em cães, o método mais confiável para confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo é a baixa concentração sérica de  $T_4$  em repouso e a falha em aumentar esse valor após a administração do TSH. O protocolo do teste consiste em coleta de sangue para mensuração do teor sérico de  $T_4$  antes e 4 horas após a administração intravenosa de 100  $\mu$ g de TSH recombinante humano, de custo elevado, tornando esse teste impraticável na maioria dos casos. Dessa maneira, o uso deve ser reservado para casos em que o diagnóstico não pode ser obtido pela mensuração dos teores séricos basais dos hormônios (BICHARD; SHERDING, 2008; BORETTI *et al.*, 2006). O TSH bovino pode ser uma opção mais em conta financeiramente para a execução do teste (NELSON; COUTO, 2010).

Na literatura há protocolos variados para o teste de estimulação com TSH, mas deve-se considerar e enfatizar a importância de seguir o protocolo detalhado recomendado pelo laboratório encarregado das avaliações hormonais (NELSON; COUTO, 2010).

O princípio do teste é avaliar o aumento da  $tT_4$  após a administração de TSH e assim, avaliar a reserva funcional da tireóide. Foi estabelecido que, para haver diminuição da produção de  $T_4$ , pelo menos 75% do parênquima da tireóide tem que estar destruído. Por esse motivo, o teste tem sido considerado como o padrão ouro dos testes não-invasivos para a avaliação da função da tireóide. Uma resposta normal ao teste é um aumento da  $tT_4$  para um valor superior à referência do laboratório enquanto o hipotireoidismo é mais provável quando tanto os valores de  $tT_4$  pré, quanto após a administração da TSH estão abaixo dos valores de referência (FERGUSON, 2007).

#### 2.6.8 Teste de Estimulação pelo Hormônio Liberador da Tirotrópina (TRH)

A administração de TRH resulta em aumento pequeno e inconsistente das concentrações séricas de  $T_4$  e  $IT_4$  em cães, tornando tal teste inadequado para o uso na rotina (MARK *et al.*, 2008). A interpretação dos testes de estimulação com TRH é mais subjetiva quando comparada ao TSH, em parte porque o aumento nas concentrações séricas de  $T_4$  é bem menor em relação ao TRH do que ao TSH (NELSON; COUTO, 2010).

### 2.6.9 Anticorpos Antitireoglobulina

A presença de auto-anticorpos para tireoglobulina pode estar associada à tireoidite linfocítica mesmo quando observa-se auto-anticorpos para  $T_3$  e  $T_4$  (NELSON; COUTO, 2010).

Em cães, a tireoidite auto-imune está associada a anticorpos séricos direcionados a tireoglobulina que podem estar presentes em cães eutireoideanos e não necessariamente indicar hipotireoidismo. Esse teste pode ser útil para identificar cães com doença tireoideana auto-imune antes do desenvolvimento do hipotireoidismo, auxiliando no planejamento de acasalamentos, embora não esteja claro se os anticorpos serão indicadores preditivos de hipotireoidismo no futuro (MARK *et al.*, 2008; NELSON; COUTO, 2010).

Recentemente, anticorpos contra outra proteína (peroxidase tireoideana) também têm sido identificada em cães com tireoidite linfocítica. Apesar da associação com a tireoidite linfocítica, cães com apenas tireoglobulina auto-anticorpo positiva e  $T_4$ ,  $IT_4$  e TSH normais devem ser monitorados com mais frequência (uma vez a cada seis meses) ao invés de serem considerados candidatos ao tratamento (SKOPEK *et al.*, 2006).

### 2.6.10 Anticorpos Antitriiodotironina e antitiroxina

Auto-anticorpos direcionados ao hormônio tireóideo ocorrem ocasionalmente em cães com tireoidite linfocítica. A importância de anticorpo reside na habilidade de interferir com a mensuração da  $T_4$  e/ou  $T_3$  sérico dependendo do método de dosagem utilizado. Normalmente uma falsa elevação do  $T_4$  e  $T_3$  é encontrada quando este é dosado pelo método de RIE e por esse motivo, a determinação do  $IT_4$  por diálise deve ser preferido para avaliar a função tireóide na presença de auto-anticorpos de  $T_4$ . Tais auto-anticorpos também atuam como marcadores de tireoidite auto-imune (PANCIEIRA; CARR, 2007).

Cães com auto-anticorpos contra hormônios tireoideanos podem ou não exibir sinais clínicos de hipotireoidismo (MARK *et al.*, 2008).

### 2.6.11 Imagem

A radiografia cervical não é eficiente para determinar o *status* da glândula tireóide. Se o hipotireoidismo evoluir para destruição da glândula por um tumor invasivo, entretanto, uma



radiografia torácica deve ser feita para avaliar possíveis metástases (FELDMAN; NELSON, 2004).

A ultrassonografia é válida na avaliação das glândulas tireóide e paratireóide nos pacientes caninos. Um estudo realizado na Universidade de Guarulhos, (DE MARCO, 2005) avaliou glândulas tireóides em 10 cães com hipotireoidismo primário diagnosticados através de exames laboratoriais e sinais clínicos e 10 cães eutireoideos. O exame cervical revelou nítida redução do volume total da glândula tireóide em todos os animais hipotireoideos, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), em comparação aos animais considerados eutireoideos, denotando, assim, a existência de atrofia glandular, secundária ao hipotireoidismo.

A localização superficial da tireóide permite que equipamentos modernos e de alta frequência deem imagens de alta resolução. Segundo estudo de Taeymans (2007), os lobos da tireóide dos cães doentes ficam ultrassonograficamente menores, hipoeecóicos, heterogêneos, disformes ou mal-delineados, em 94% dos cães. Uma melhora nas características ultrassonográficas é percebida após o tratamento. O diagnóstico ultrassonográfico é relativamente fácil de executar, geralmente não necessita de sedação do paciente, dá um resultado mais rápido quando comparado aos testes bioquímicos de sangue, e tem demonstrado ser um teste sensível no diagnóstico do hipotireoidismo canino. A ultrassonografia pode ser utilizada, portanto, como um teste adicional efetivo para o diagnóstico desta doença (TAEYMANS *et al.*, 2007).

#### 2.6.12 Diagnóstico terapêutico

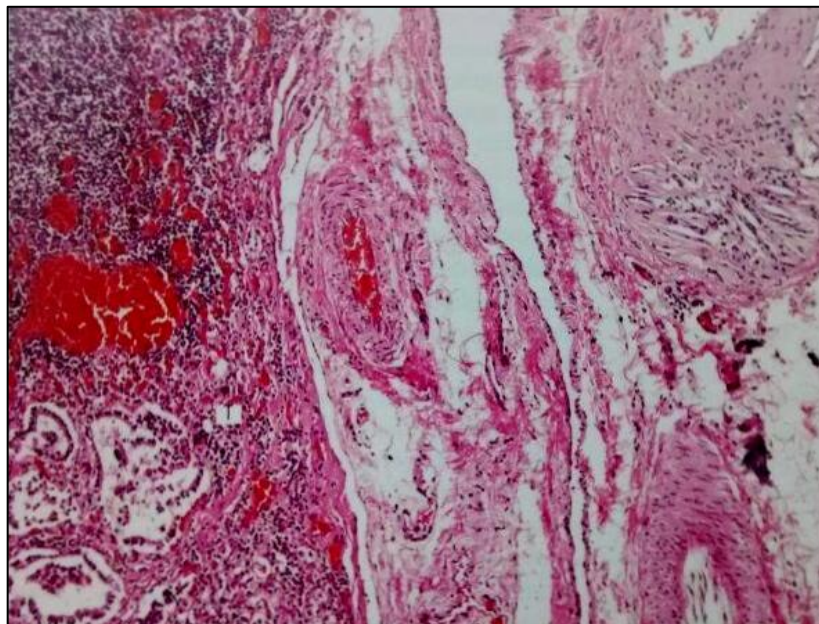
Em alguns casos, quando os testes de diagnóstico são inconclusivos, pode justificar-se o direcionamento para o tratamento com levotiroxina sódica em que uma evolução positiva, juntamente com a resolução dos sinais clínicos pode significar que o animal possui, de fato, hipotireoidismo. Contudo, antes de se antecipar esta abordagem deve-se verificar se o quadro clínico é compatível e se não existe uma outra doença que possa ser o motivo das manifestações clínicas em curso. Devem existir alterações que se permitam avaliar e monitorar a evolução durante o ensaio terapêutico.

Recomenda-se esse método quando forem verificados um dos resultados para os testes de função: (1) Concentração de  $tT_4$  baixa, (2) concentração de  $tT_4$  normal e teste positivo para  $T_4AA$ , (3) concentração de  $tT_4$  normal e concentração de TSH alta (FERGUSON, 2007).

### 2.6.13 Biópsia de Tireóide

O diagnóstico histopatológico, por meio da observação de amostras de biópsia de tireóide, é considerado o método conclusivo para a identificação da doença. A tireoidite linfocítica (Figura 8) e a atrofia severa da tireóide são facilmente identificadas por este meio e, em cães que tenham sinais e testes de função consistentes, permite se fazer o diagnóstico de hipotireoidismo. No entanto, a avaliação histológica da tireóide nem sempre fornece dados claros sobre o estado funcional da glândula, especialmente quando os sinais clínicos ou os testes de função são vagos e a afecção da tireóide não é muito aparente. As variações da aparência histológica da tireóide podem ser confundidas com casos de hipotireoidismo secundário, atrofia primária da tireóide ou hiperplasia das células foliculares, especialmente quando estas duas últimas afecções se encontram em estágios iniciais de desenvolvimento. Outras doenças concomitantes, fora do contexto da tireóide, podem também afetar o aspecto morfológico da glândula (FELDMAN; NELSON, 2004).

**Figura 8** - Glândula Tireóide de um canino com tireoidite linfocítica e aterosclerose.



Fonte: ECCO; LANGOHR, 2011

A biópsia da tireóide tem algumas desvantagens, nomeadamente por: ser um método muito invasivo, dispendioso, que requer disponibilidade de tempo por parte do veterinário e pela falta de garantia de que será um método de diagnóstico definitivo (FELDMAN; NELSON, 2004).

#### 2.6.14 Diagnóstico Diferencial

É importante também conhecer e excluir outras síndromes que são diagnósticos diferenciais para o hipotireoidismo: hiperadrenocorticismo subclínico, obesidade por causas diversas, transtornos reprodutivos ginecológicos ou andrológicos, carcinoma de tireóide e síndrome de má absorção (LALIA, 2004). A deficiência de secreção do hormônio do crescimento (GH) é o principal diagnóstico diferencial para o hipotireoidismo congênito (CASTILLO *et al.*, 2001).

### 2.7 Tratamento

A suplementação hormonal é indicada para o tratamento dos casos de hipotireoidismo confirmado e presuntivamente como diagnóstico terapêutico para avaliar a resposta clínica do animal à suspeita. A droga de escolha para a terapia inicial é a levotiroxina sódica ( $T_4$  sintética) por via oral (VO). Como resultado, deve-se obter concentrações normais de  $T_4$ ,  $T_3$  e TSH, reforçando o fato de que esses produtos podem ser convertidos na forma mais metabolicamente ativa de  $T_3$  pelos tecidos periféricos (NELSON; COUTO, 2010).

O objetivo da suplementação com L-tiroxina é determinar dose ideal capaz de controlar os sinais clínicos sem induzir uma tireotoxicose. A dose geralmente instituída é de 20 a 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a cada 12 horas (SCOTT-MONCRIEFF 2010, NELSON; COUTO, 2010), no entanto diferentes protocolos terapêuticos têm sido recomendados, com doses variando amplamente de 11 a 44  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , uma a duas vezes ao dia. Tal variação se deve em parte à grande variabilidade de absorção do fármaco, com biodisponibilidade oral estimada em torno de 10 a 50%, e a curta meia vida plasmática do fármaco, estimada em 10 a 14 horas na espécie canina. A administração do fármaco junto com alimentos reduz ainda mais 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).

A melhor forma de monitorar o tratamento do hipotireoidismo é através da realização do teste pós-tiroxina, no qual se avalia a concentração de  $tT_4$  basal e  $tT_4$  em 6 horas após a administração da tiroxina exógena. O  $tT_4$  deve apresentar valores dentro da normalidade na amostra basal (1,5-4,0  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) e valores no limite superior da normalidade ou discretamente elevados na amostra 6h pós-tiroxina (2,5- 5,0  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ). Valores de  $tT_4$  pós-tiroxina entre 5,0 e

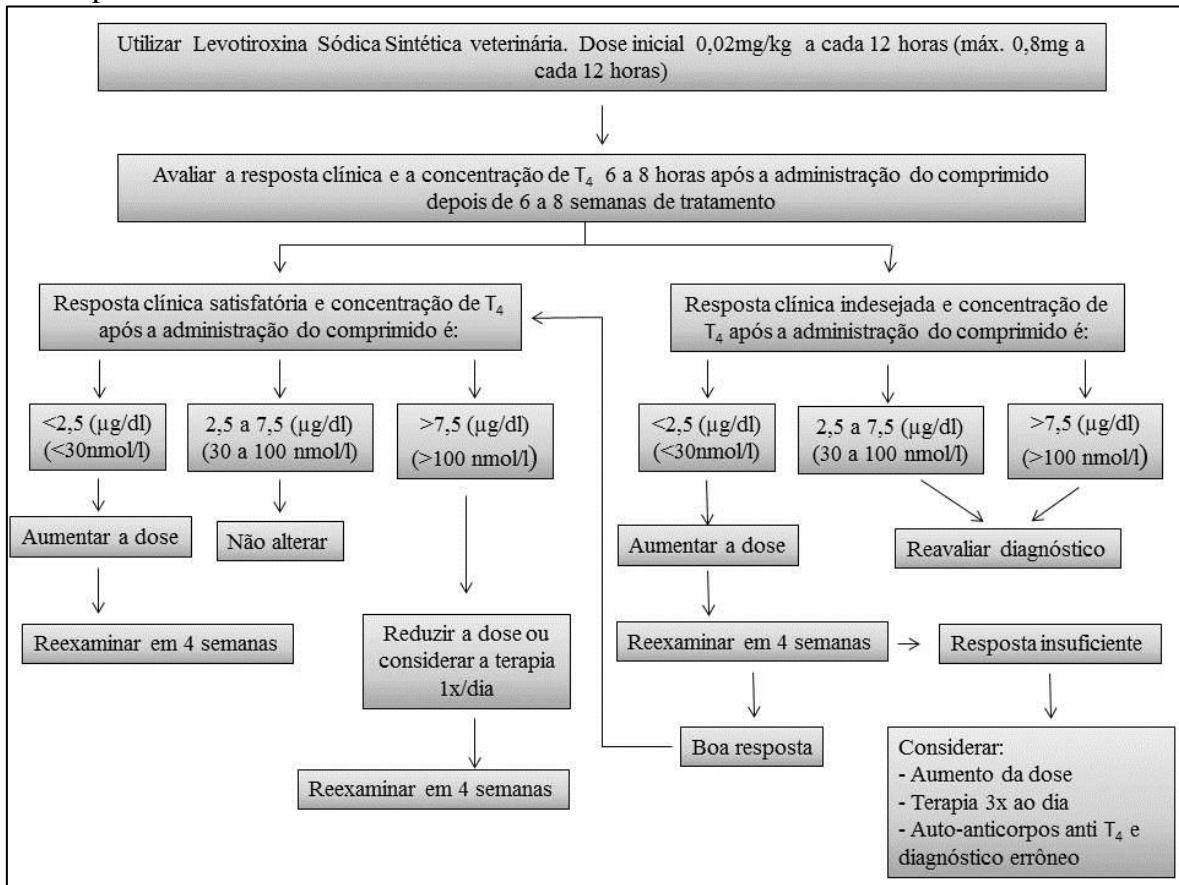
6,0 µg/dL em cães clinicamente bem e assintomáticos podem ser considerados normais. Esta forma de avaliação é clinicamente eficaz, mas pode permitir um excesso de suplementação hormonal em alguns animais (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). Qualquer valor inferior a 1,5 µg/dL sugere controle terapêutico inadequado, implicando em necessidade de reajuste de dose ou aumento da frequência de administração do fármaco (DE MARCO *et al.*, 2012).

A suplementação com hormônio da tireóide deve ser de no mínimo 6 a 8 semanas até que a eficácia do tratamento possa ser avaliada (NELSON; COUTO, 2010, PRASAD; MOULIKRISHNA, 2010). Associado ao monitoramento hormonal, é imprescindível o monitoramento clínico com observação de melhora dos sinais como letargia e aumento da atividade física já nas primeiras duas semanas e perda de peso evidente após quatro a oito semanas. Além disso, é conveniente avaliar a normalização dos níveis de colesterol e triglicerídeos. Sugere-se a realização do teste pós-tiroxina 4 e 8 semanas após o início da terapia e, posteriormente, a cada 3 meses, devido à variação individual de resposta ao tratamento. Alterações na posologia são necessárias em aproximadamente 50% dos casos ao longo do tratamento (DIXON *et al.*, 2002, SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

Um estudo feito no Hospital Veterinário da Universidade Guarulhos (DE MARCO *et al.*, 2012), levou em consideração 30 cães com hipotireoidismo primário adquirido com objetivo de avaliar a posologia e a frequência da administração da levotiroxina sódica humana (Synthroid®, ABBOTT, São Paulo) por via oral e correlacionar a dose de tiroxina empregada com o peso dos animais. Os cães foram divididos em 2 grupos; Grupo A: cães < 10 kg e Grupo B: cães > 10 kg. A dose média de tiroxina utilizada neste estudo foi de  $16,9 \pm 3,1$  µg/Kg, sendo a dose mínima de 10 µg/kg e a dose máxima de 21 µg/kg. A dose média de tiroxina empregada nos grupos A e B não apresentaram diferenças estatísticas entre eles e por isso, a dose de tiroxina não parece ser correlacionada com o peso do animal.

O protocolo de tratamento de cada animal (Figura 9) deve ser individualizado e o paciente devidamente monitorado. Sugere-se que a terapia se inicie com a dose de 15 µg/kg/SID e, após a realização do teste pós-tiroxina, a dose e frequência da levotiroxina sejam ajustadas de acordo com a necessidade do paciente (DE MARCO *et al.*, 2012).

**Figura 9** - Protocolo terapêutico inicial e recomendações de monitoração em cães com hipotireoidismo.



Fonte: Adaptado de NELSON; COUTO, 2010.

Outro estudo feito na Inglaterra utilizou 35 cães com hipotireoidismo primário diagnosticado através de testes laboratoriais e sinais clínicos. Os cães receberam como tratamento a levotiroxina sódica por via oral uma vez ao dia na dose de 20 µg/kg que foi ajustada a cada 4 semanas com base nos sinais clínicos apresentados e as dosagens de  $tT_4$  no soro até chegar na dose ideal correspondente a cada animal. Os cães foram acompanhados durante 22 semanas após o estabelecimento da dose de manutenção. Constatou-se que os sinais clínicos melhoraram ou se resolveram em 91% dos cães após 4 semanas de tratamento e se mantiveram estáveis durante as 22 semanas seguintes. Com isso, pode-se concluir que as respostas clínicas e hormonais têm efeitos rápidos com a suplementação de levotiroxina sódica por via oral (LE TRAON *et al*, 2009).

A tireotoxicose por doses excessivas de hormônio é de ocorrência incomum em cães, pois normalmente ocorre uma adaptação fisiológica que dificulta a absorção gastrointestinal do fármaco e aumenta a depuração do hormônio tireoideano pelos rins e fígado. Ela pode ocorrer em cães que apresentam deficiência na biotransformação do fármaco por uma

insuficiência renal ou hepática. Os sinais clínicos de tireotoxicose incluem respiração ofegante, agressividade, poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso, e neste caso é indicada a regulação da dose e frequência da administração do hormônio (NELSON; COUTO, 2010).

### 3 CONCLUSÕES

A tireóide é a glândula endócrina mais importante na regulação do metabolismo animal e seus hormônios são provavelmente os determinantes primários do metabolismo basal. Por esse motivo, a afecção abordada no presente trabalho – hipotireoidismo – deve ser devidamente diagnosticada e tratada de maneira adequada evitando maiores transtornos metabólicos ao desenvolvimento do animal.

O hipotireoidismo, embora afete com maior frequência os cães de meia idade, pode ocorrer em diversas fases da vida do animal, portanto, o Médico Veterinário deve estar apto a reconhecer os sinais clínicos da doença, bem como diferenciá-la entre hipotireoidismo primário, secundário e terciário. Para diferenciá-la, é imprescindível conhecer a fisiologia da doença e os *feedbacks* dos hormônios tireoideanos em associação com os exames laboratoriais.

Para o diagnóstico definitivo é necessário levar em consideração que o hipotireoidismo é um diagnóstico clínico e não necessariamente laboratorial. Os testes laboratoriais, nesse caso, devem ser empregados para apoiar ou eliminar uma suspeita clínica, todavia não podem ser utilizados isoladamente uma vez que nenhum dos testes endócrinos existentes é 100% preciso. Muitos dos testes hormonais que avaliam a tireóide, podem sofrer alterações pela influência de fármacos usados pelo animal para o controle e tratamento de doenças não tireoideanas.

É importante que o clínico tenha um laboratório de sua confiança para realizar as análises hormonais, como também proporcionar que o acompanhamento do quadro clínico do paciente seja feito sempre no mesmo laboratório para não haver diferenças de parâmetros e com isso, influenciar negativamente no tratamento e controle. De uma maneira geral, nunca deve se definir o diagnóstico com apenas uma determinação bioquímica da função tireóidea. O ideal é realizar vários testes em diferentes intervalos de tempo para avaliar se o paciente é verdadeiramente hipotireóideo ou se as alterações hormonais são causadas por outras doenças sistêmicas e o cão for eutireóideo.

O tratamento de eleição para o hipotireoidismo é o uso contínuo da levotiroxina sódica por toda vida do paciente onde o protocolo deve ser individualizado e o paciente devidamente monitorado. Os cães tratados adequadamente terão uma expectativa de vida normal e os sinais clínicos devem desaparecer em cerca de 6 a 8 semanas de tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BORETTI, S. F. et al. Evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone to test thyroid function in dogs suspected of having hypothyroidism. **American Journal of Veterinary Research**, Zurich, v. 67, n. 12, p. 2012-2016, Dec. 2006.
- CASTILLO, V. A. et al. Changes in thyroid function in puppies fed a high iodine commercial diet. **Veterinary Journal**, London, v. 1, n. 161, p. 80-84, Jan. 2001.
- CHASTAIN, C. B.; PANCIERA, D. L. Afecções hipotireóideas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina Interna Veterinária**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997, cap. 15, p. 2054-2071.
- CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. Glândulas Endócrinas e suas Funções. In: \_\_\_\_\_ **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, cap. 34, p. 432-438.
- DE MARCO, V; LARSSON, C. E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrasonografia cervical como metodologia diagnóstica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, Guarulhos, v. 43, n. 6, p. 747-753, Jun. 2006.
- DE MARCO, V. et al. Avaliação terapêutica e posológica da levotiroxina sódica em cães com hipotireoidismo primário adquirido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 10, p. 1030-1036, Out. 2012.
- DIXON, R. M.; REID, S.W.; MOONEY, C. T. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **The Veterinary Record**, London, v. 145, n. 17, p. 481-487, Oct. 1999.
- DIXON, R.M.; REID, J.W.S.; MONEY, C. T. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. **Small Animal Practice**, Oxford, v. 43, n. 8, p. 334-340, Aug. 2002.
- ECCO, R.; LANGOHR, I. M. Patologia do Sistema Endócrino. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. 1 ed. São Paulo: Roca Ltda, 2011, cap. 13, p. 747-796.
- EILER, H. Glândulas Endócrinas. In REECE, O. W. **Dukes – Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 37, p. 577-605.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3 ed. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2004, p. 85-135, 2004.
- FERGUSON, D. C. Testing for Hypothyroidism in Dogs. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 647-669, Jul. 2007.
- FOSSUM, T. W. et al. Cirurgias do Sistema Endócrino. In: \_\_\_\_\_ **Cirurgia de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: Roca Ltda, 2005, cap. 24, p. 517-520.



- GRAHAM, P. A.; NACHREINER, R. F.; REFSAL, K. R. Lymphocytic thyroiditis. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 915-933, Sep. 2001.
- GRAHAM, P. A.; REFSAL, K. R.; NACHREINER, R. F. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 617-631, Jul. 2007.
- GRAVES, T. K.; PETERSON, M. E.; BICHARD, S. J. Glândula Tireóide. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clinica de Pequenos Animais**. 3 ed. São Paulo: Roca Ltda, 2008, cap. 31, p. 331-347.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Hormônios Metabólicos da Tireóide. In: \_\_\_\_\_ **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed. São Paulo: Elsevier, 2006, cap. 76, p. 931-942.
- HERRTAGE, M. E. Doenças do Sistema Endócrino. In: DUNN, J. K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. 1 ed. São Paulo: Roca Ltda, 2001, cap. 39, p. 522-537.
- HIGGINS, M. A.; ROSSMEISL, J. H.; PANCIERA, D. L. Hypothyroid associated central vestibular disease in 10 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 6, p. 1363-1369, Nov. 2006.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Glândulas Endócrinas. In: \_\_\_\_\_ **Histologia Básica – Texto Atlas**, 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013, cap. 20, p. 401-406.
- KOLB, E.; GÜRTLER, H.; KETZ, H. A.; SCHRÖDER, L.; SEIDEL, H. Os hormônios. In: \_\_\_\_\_ **Fisiologia Veterinária**, 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980, cap. 4, p. 45-51.
- LALIA, J. C. Hipotireoidismo. In: MUCHA, C.J. SORRIBAS, C.E.; PELLEGRINO, F. **Consulta rápida em la clínica diaria**. 1 ed. Buenos Aires: Inter-médica, 2004, p. 211-218.
- LE TRAON, G. et al. Clinical Evaluation of a Novel Liquid Formulation of L-Thyroxine for Once Daily Treatment of Dogs with Hypothyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 43-49, Feb. 2009.
- LOPES, H. J. J. **Função Tireoideana – Principais Testes laboratoriais e Aplicações Diagnósticas**. Laboratório Analisa. Belo Horizonte – MG, 2002.
- MARK, E.; PETERSON; FERGUSON, C. Moléstias da Tireóide. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária – Moléstia do cão e do gato**. 3 ed. São Paulo: Manole Ltda, 1992, v. 3, cap. 95, p. 1706-1729.
- MARK, E. P.; PANCIERA, D. L.; BICHARD, S. J. Doenças Endócrinas Metabólicas. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clínica de pequenos animais**, 3 ed. São Paulo: Roca Ltda, 2008, cap. 31, p. 331-335.
- MILLER, P. E.; PANCIERA, D. L. Effects of experimentally induced hypothyroidism on the eye and ocular adnexa in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 55, n. 5, p. 692-687, May, 1994.

- NACHREINER, R.; REFSAL, K.; GRAHAM, P.; BOWMAN, M. Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 220, n. 4, p. 466-471, Feb. 2002.
- NELSON, R. W.; COUTO, G. C. Distúrbios da Tireóide. In: \_\_\_\_\_ **Medicina interna de pequenos animais**, 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, cap. 51, p. 726-747.
- PANCIERA, D. L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 204, n. 5, p. 761-767, Mar. 1994.
- PANCIERA, D. L. Conditions associated with canine hypothyroidism. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 935-50, Sep. 2001.
- PANCIERA, D. L.; CAAR, A. P. **Endocrinologia para Clínico de Pequenos Animais**. 1 ed. São Paulo: Roca Ltda, 2007, p. 23-35.
- PRADO, O; CALDAS-BUSSIÈRE, M. C. Diagnóstico de Hipotireoidismo por dosagem de tetraiodo T<sub>4</sub> livre e total, e TSH em cães atendidos no Hospital Veterinário da UENF. In: **Anais do II Congresso Fluminense de Iniciação Científica e Tecnológica**, 2010, Campos, p. 1-4.
- PRASAD, B. C.; MOULIKRISHNA, K. Hypothyroidism in dogs. **Royal Veterinary Journal of India**, Nagpur, v. 6, n. 1, p. 39-40, Jul. 2010.
- PÖPPL, A. **Endocrinologia de cães e gatos**. Porto Alegre, Fev. 2008. p. 212-237.
- REUSCH, C.E.; GERBER, B.; BORETTI, F. S. Serum Fructosamine concentrations in Dogs with Hypothyroidism. **Veterinary Research Communications**, Zurich, v. 26, n. 7, p. 531-536, Oct. 2002.
- RICHARD, M.; DIXON, Canine hypothyroidism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual of canine and feline endocrinology**. 3 ed. United Kingdom: BSAVA, 2004, cap. 10, p. 76-94.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and Cats. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 709-722, Jul. 2007.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. C, Hypothyroidism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, v. 2, cap. 115, p. 2054-2072.
- SIERRA, G. L. Síndrome del enfermo eutiroides. In: BARRERA, C. A. B. et al. **Endocrinología**, 2 ed. Colômbia: Editorial Universidad de Antioquia, 2009, cap. 3, p. 31-38.
- SKOPEK, E.; PATZL, M.; NARCHREINER, R. F. Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 5, p. 809-814, May, 2006.

SURANITI, A. P. et al. Hypothyroidism associated polyneuropathy in dogs: report of six cases. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, Araçatuba, v. 45, n. 4, p. 284-288, Mar. 2008.

TAEYMANS, O.; DAMINET, S.; DUCHATEAU, L. Pre-and-Post Treatment Ultrasonography in Hypothyroid Dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Raleigh, v. 48, n. 3, p. 262-269, Jun. 2007.

ZANUTTO, M. S. Hiperpigmentação pelo hipotireoidismo. In: MATTER, F. **Dermatologia em Pequenos Animais**. Edição traduzida. São Paulo: Elsevier Ltda, 2008, cap. 43.