

UNIVERSIDADE SANTO AMARO – UNISA

Curso de Medicina Veterinária

Mariana Fiorini

DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CANINO

São Paulo

2017

Mariana Fiorini

DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CANINO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Médico Veterinário.

Orientador: Prof.^a. Dra. Viviani De Marco.

São Paulo

2017

Mariana Fiorini

DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CANINO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Médico Veterinário.

Orientador: Prof.^a. Dra. Viviani De Marco

São Paulo, ____ de _____ de 20____.

Banca Examinadora

(Nome e Titulação)

(Nome e Titulação)

RESUMO

A glândula tireoidiana produz hormônios que desempenham papel importante em todo o metabolismo animal. A disfunção leva a uma diminuição da tiroxina e triiodotironina que é muito frequente na espécie canina, conhecida como Hipotireoidismo. A etiologia é classificada em primário (alteração diretamente na glândula tireoidiana), secundário (alteração em hipófise) e terciário (alteração em hipotálamo). Os sinais clínicos são inespecíficos e multissistêmicos, sendo mais frequente a letargia, intolerância ao exercício, ganho de peso e alterações dermatológicas. O diagnóstico é desafiador, sendo necessária uma suspeita clínica com uma anamnese minuciosa, exame físico juntamente com exames laboratoriais e dosagens hormonais, principalmente o T4 livre e o TSH canino. A interpretação dos resultados deve ser cuidadosa, pois diversos fatores podem suprimir iatrogenicamente as concentrações dos hormônios tireoidianos, caracterizando uma síndrome denominada de Síndrome do eutireoideo doente. A suplementação hormonal (levotiroxina sódica) é indicada após um diagnóstico de hipotireoidismo ser confirmado. O objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão sobre o hipotireoidismo canino com seu diagnóstico hormonal.

Palavras-chaves: Tireóide. Tiroxina. TSH. Diagnóstico. Afecções da tireóide.

ABSTRACT

The thyroid gland produces hormones that play an important role throughout animal metabolism. The dysfunction leads to a decrease in thyroxine and triiodothyronine which is very frequent in the canine species, known as hypothyroidism. The etiology is classified as primary (alteration directly in the thyroid gland), secondary (hypophyseal) and tertiary (hypothalamic) changes. Clinical signs are nonspecific and multisystemic, with more frequent lethargy, exercise intolerance, weight gain and dermatological changes. The diagnosis is challenging, requiring a clinical suspicion with a detailed anamnesis, physical examination together with laboratory tests and hormonal dosages, mainly free T4 and canine TSH. The interpretation of the results must be careful, since several factors can iatrogenically suppress the concentrations of the thyroid hormones, characterizing a syndrome denominated Syndrome of the euthyroid patient. Hormone supplementation (levothyroxine sodium) is indicated after a diagnosis of hypothyroidism is confirmed. The aim of the present study is to review canine hypothyroidism with its hormonal diagnosis.

Keywords: Thyroid. Thyroxine. TSH. Diagnosis. Thyroid disorders.

Lista de Figuras

Figura 1 – Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide	13
Figura 2 – Mixedema Facial	17
Figura 3 – Alteração dermatológica.....	18
Figura 4 – Tratamento com Levotiroxina Sódica	38

Lista de Abreviaturas

T4T	Tiroxina total
T4L	Tiroxina livre
T4	Tiroxina
T3	Tri-iodotironina
T3L	Tri-iodotironina livre
T3T	Tri-iodotironina total
rT3	Tri-iodotironina reverso
TSH	Hormônio tireoestimulante
I ⁻	Iodeto
MIT	Monoiodotirosina
DIT	Di-iodotirosina
TBPA	Pré-albumina ligante de tiroxina
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
L-T4	Levotiroxina sódica
CK	Creatina quinase
AST	Aspartato aminotransferase
LDH	Lactato desidrogenase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
ELISA	Imunoensaio enzimático
RIA	Radioimunoensaio
CLIA	Imunoensaio quimioluminescente
IV	Intravenoso
T3AA	Anticorpos anti-T3
T4AA	Anticorpos anti-T4
TgAA	Anticorpos anti-tireoglobulina
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência

TcO ₄	Tecnécio-99m
TPO	Tireoperoxidase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Anatomia e fisiologia das glândulas tireoides	11
2.2 Etiopatogenia	13
2.3 Aspectos epidemiológicos	15
2.4 Manifestações clínicas	15
2.4.1 Alterações metabólicas	15
2.4.2 Alterações dermatológicas	16
2.4.3 Alterações cardiovasculares	18
2.4.4 Alterações neuromusculares	19
2.4.5 Alterações reprodutivas	20
2.4.6 Alterações oftálmicas	20
2.5 Diagnóstico	21
2.5.1 Exames complementares	21
2.6 Diagnóstico hormonal	22
2.6.1 T4 total	22
2.6.2 T4 livre	24
2.6.3 T3 total	25
2.6.4 T3 livre	25
2.6.5 T3 reverso	26
2.6.6 TSH canino	26
2.6.7 Teste de estimulação com TSH	27
2.6.8 Estimulação TRH	28
2.6.9 Anticorpos anti-T3, anti-T4 e anti-tireoglobulina (TgAA)	28
2.7 Diagnóstico por imagem	29
2.7.1 Ultrassom das glândulas tireoides	30
2.7.2 Cintilografia	31
2.8 Biópsia tireoidiana	31
2.9 Fatores que interferem no diagnóstico	31
2.9.1 Idade e raça	32
2.9.2 Tamanho e peso corporal	32
2.9.3 Flutuação hormonal	33

2.9.4 Gênero e reprodução	33
2.9.5 Exercícios.....	34
2.9.6 Síndrome do eutireoideo doente	34
2.9.10 Fármacos	35
2.10 Tratamento	36
2.11 Prognóstico	39
3 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 INTRODUÇÃO

A glândula tireoide produz hormônios que são fundamentais para a regulação do metabolismo, sendo assim, qualquer disfunção hormonal leva a alterações multissistêmicas. O hipotireoidismo primário e adquirido é a causa mais comum de deficiência dos hormônios tireoidianos de forma espontânea em cães adultos, caracterizada pela redução da produção de tiroxina total (T4T), tiroxina livre (T4L) e tri-iodotironina (T3), acarretando sintomas variáveis e não específicos. Os sinais clínicos mais evidentes são letargia, intolerância ao exercício/frio, ganho de peso, alterações dermatológicas (DE MARCO, 2016; FELDMAN; NELSON, 2004).

O diagnóstico de hipotireoidismo é um desafio já que existem diversos fatores que podem interferir na avaliação da função tireoidiana podendo resultar em diagnóstico falso-positivo para hipotireoidismo (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Já que o hipotireoidismo é uma alteração de difícil diagnóstico, é preciso de dados de anamnese, exame físico e exames laboratoriais juntamente com a dosagem hormonal para diagnosticar corretamente e estabelecer o tratamento mais adequado (CRUZ, 2015). Um dos critérios utilizados para dosagem hormonal é a mensuração da concentração sérica de T4 livre, T4 total e TSH (PRADO; CALDAS-BUSSIÉRE, 2010).

Devido a importância do hipotireoidismo, este trabalho objetiva fazer uma revisão sobre a doença com o diagnóstico hormonal. Será abordada fisiologia da glândula tireoide, etiopatogenia, manifestações clínicas, alterações laboratoriais mais frequentes, diagnóstico hormonal, tratamento e prognóstico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Anatomia e fisiologia das glândulas tireoides

Composta por dois lobos sem conexão entre eles, a tireoide é localizada na superfície lateral da traqueia e extremamente vascularizada a partir de artérias craniais e caudais (SCOTT- MONCRIEFF, 2015). Em cães saudáveis a glândula tireoidiana não deve ser palpável. O folículo é a unidade funcional, formado por um arranjo de células e lúmen preenchido por colóide. O colóide contém a proteína tireoglobulina (glicoproteína) que serve para armazenamento e manutenção dos hormônios tireoidianos (CRUZ, 2015).

Os hormônios tireoidianos são produzidos a partir do iodo, portanto, a única função do iodo ingerido se volta para a síntese dos mesmos. Na superfície luminal ocorre a oxidação do iodeto (I^-) através da enzima tireoperoxidase. Depois de oxidado, ocorre o processo de organificação, onde o iodo reage com os resíduos de tirosina da tireoglobulina formando a monoiodotirosina (MIT) e a di-iodotirosina (DIT). Na tireoglobulina ocorre a ligação de duas moléculas DIT, formando tiroxina (T_4), ou uma MIT e DIT formando triiodotironina (T_3). (CRUZ, 2015)

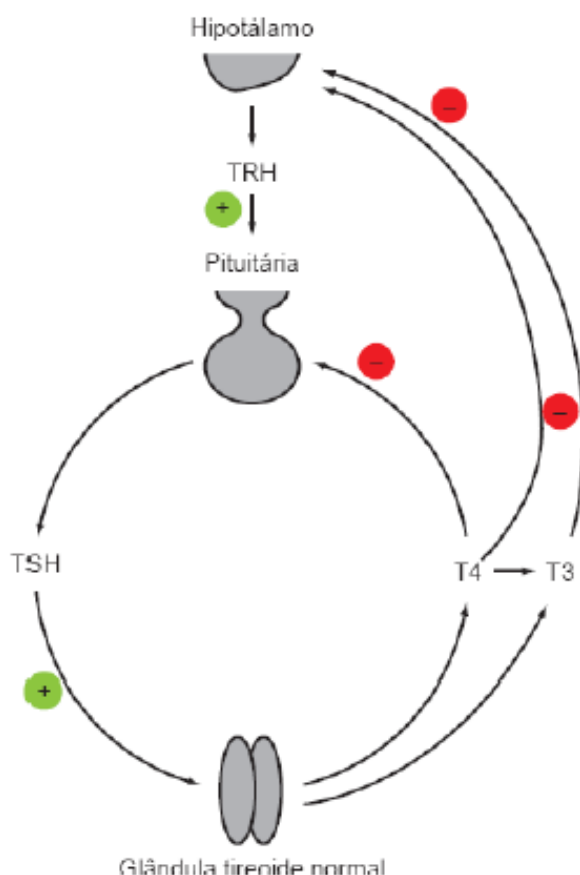
Os fagolisossomos, junção do fagossomo com lisossomo, com várias proteases realizam a hidrólise da tireoglobulina levando a liberação da T_3 e T_4 em direção ao sangue. O iodo liberado é removido pela enzima de desiodinase sendo reaproveitado e reservado pela tireoide. Já no sangue, os hormônios tireoidianos são ligados às proteínas carreadoras, além de lipoproteínas como a L2. Cada proteína carreadora tem sua particularidade, como a globulina ligante de tiroxina, que é a mais importante nos caninos com alta afinidade por T_4 , mas por ter baixa concentração sanguínea tem pouca função no transporte. Já a albumina tem alta capacidade de transporte, mas com pouca afinidade com os hormônios tireoidianos. A TBPA (pré-albumina ligante de tiroxina) tem sua capacidade intermediária entre as outras duas, mas é a única específica para T_4 . Os hormônios ligados à proteína atuam como reservatório sendo dissociado conforme os livres são utilizados pelos tecidos. O tri-iodotironina é de três a cinco vezes mais potentes e mais rápido que a tiroxina nas células. (CRUZ, 2015)

Além do hormônio triiodotironina (T3) ser produzido pela glândula tireoide, em torno de 40-60% é derivado da desiodação enzimática no anel externo de T4, em tecidos periféricos. Alternativamente, desiodação do anel interno de T4 produz o T3 reverso (rT3), onde tem seu efeito oposto não tendo atividade biológica determinada. Portanto, a conversão de T4 em T3 aumenta a atividade biológica, enquanto que T4 e rT3 não (NELSON; COUTO, 2015).

Todo esse processo de síntese e secreção é regulado pelo eixo hipotálamo-hipofisário-tireoide e intratireoidiano por autorregulação. O hipotálamo libera o hormônio TRH (hormônio liberador de tireotrofina) estimulando as células tireotróficas na hipófise anterior a produzir e secretar o TSH (hormônio tireoestimulante) que é responsável pela produção e secreção dos hormônios tireoidianos (MOONEY, 2017; SIQUEIRA et al., 2015). Os hormônios tireoidianos regulam a liberação do TRH e TSH pelo sistema de “feedback” negativo (retroalimentação negativa) fazendo com que diminuam a estimulação da tireoide, portanto, qualquer redução ou aumento do nível hormonal livre estimula ou inibe a produção de TSH (CRUZ, 2015). O hormônio T3, que é principalmente produzido localmente pela desiodação de T4, faz a inibição da secreção de TSH. A autorregulação intratireoidiana ocorre por bloqueio de Wolff-Chaikoff (diminuição na síntese hormonal por alta ingestão de iodo) e alteração na sensibilidade ao TSH (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

A glândula tireoide realiza a secreção dos hormônios para diversas funcionalidades, por esse fato é considerada a glândula endócrina mais importante (CRUZ, 2015). Para produzirem o efeito biológico, os hormônios entram em células a partir de proteínas transportadoras se ligando aos receptores no núcleo e no DNA influenciando expressões de genes que codificam as enzimas reguladoras (SCOTT- MONCRIEFF, 2015). Dentre as funções inclui regulação metabólica de todas as células, produção de calor, regulação de síntese, mobilização e degradação de carboidrato e lipídeos, anabolismo e catabolismo proteico, síntese de vitaminas e minerais e efeitos cronotrópicos e inotrópicos no coração. Além disso, atua no centro respiratório, exerce papel no crescimento, desenvolvimento fetal, secreção e degradação de outros hormônios, eritropoiese, estimulação na formação e reabsorção óssea e desenvolvimento do sistema nervoso em filhotes (CRUZ, 2015).

Figura 1 – Controle da função da tireoide em relação ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.



Fonte: (MOONEY; SHIEL, 2015).

2.2 Etiopatogenia

O hipotireoidismo é classificado conforme a origem como primário, secundário e terciário. (CRUZ, 2015)

O hipotireoidismo primário pode ser congênito ou adquirido. A forma adquirida é caracterizada por perda progressiva do tecido tireoidiano funcional acometendo mais de 95% dos casos. Ocorre devido à tireoidite linfocítica imunomediada ou atrofia idiopática da glândula tireoide (FELDMAN; NELSON, 2004).

Na tireoidite linfocítica, há produção de anticorpos contra a tireoide, levando a uma destruição autoimune. É caracterizada por infiltração difusa de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos (NELSON; COUTO, 2015). Os sintomas só surgem após

ocorrer à destruição de pelo menos 75% da glândula, quando o tecido é substituído por fibrose. Já a atrofia folicular idiopática é conhecida pela substituição das células foliculares por tecido adiposo, sem infiltrado inflamatório, não sabendo se é uma doença distinta ou resultado final da tireoidite linfocítica (MOONEY; SHIEL, 2015).

O hipotireoidismo congênito é denominado de cretinismo, sendo caracterizado por retardo do crescimento e prejuízos do desenvolvimento mental. Dentre as causas raras incluem-se a degeneração glandular, disormonogênese, defeito no transporte ou receptor hormonal, anticorpos maternos e medicamentos maternos (DE MARCO, 2016; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

O hipotireoidismo secundário é pouco comum e ocorre devido à diminuição da produção de TSH. As causas podem ser congênitas (malformação, panhipopituitarismo), cisto hipofisário, destruição da hipófise (neoplasia), molécula de TSH defeituosa, falta de interação do receptor ou supressão iatrogênica das concentrações de TSH (glicocorticoides, terapia com radiação e hipofisectomia) (CRUZ, 2015). No cão, o hipotireoidismo secundário causado por defeitos adquiridos é incomum (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

Já o hipotireoidismo terciário, é caracterizado pela diminuição do TRH por influência genética (malformação hipotalâmica), destruição das células do hipotálamo (neoplasia, hemorragia, granuloma ou inflamação), defeito na molécula de TRH ou na interação de receptor (CRUZ, 2015; SCOTT- MONCRIEFF, 2015). A falta de secreção de TRH faz com que desenvolva atrofia folicular da glândula tireoidiana por falta de estímulo de TSH (NELSON; COUTO, 2015). O hipotireoidismo terciário foi suspeitado em um Labrador Retriever, macho, inteiro, 9 anos de idade, com adenoma hipofisário altamente infiltrativo, acometendo o hipotálamo, identificado pela ressonância magnética e confirmadas pelo exame pós-morte. O teste de estimulação por TRH revelou resposta do T4 total e TSH, sendo sugestivo de hipotireoidismo terciário (SHIEL et al., 2007).

2.3 Aspectos epidemiológicos

A prevalência do hipotireoidismo é estimada em torno de 0,2 e 0,6% da população canina geral (MOONEY; SHIEL, 2015). Dentre os tipos de hipotireoidismo, a disfunção hormonal primária é a mais frequente acometendo 95% dos cães. (FELDMAN; NELSON, 2004). A doença é mais comum em cães de médio ou grande porte, sem predisposição sexual, na faixa etária em torno de 4 a 8 anos (DE MARCO, 2016). Qualquer raça de cão desenvolve hipotireoidismo, no entanto, tende a manifestar mais evidente em raças puras. As raças mais predispostas são: Golden Retriever, Doberman, Labrador Retriever, Teckel, Schnauzer miniatura, Cocker Spaniel, Poodle, Maltês, Husky Siberiano, Boxer, Rottweiler, Chow-chow, Setter Irlandês, Airedale e Old English Sheep Dog (DE MARCO, 2016). Animais castrados podem apresentar um risco maior em adquirir hipotireoidismo.

2.4 Manifestações clínicas

Os sintomas do hipotireoidismo são multissistêmicos e inespecíficos, podendo variar a intensidade de leve a grave, tornando importante o diagnóstico pelas dosagens hormonais (SIQUEIRA et al., 2015).

2.4.1 Alterações metabólicas

Dentre as alterações metabólicas, 80% dos cães apresentam letargia, retardo mental, intolerância ao exercício, intolerância ao frio, ganho de peso sem o aumento de apetite e fraqueza muscular (NELSON; COUTO, 2015). A causa mais comum de obesidade em cães é a sobrenutrição e não o hipotireoidismo (SCOTT-MONCRIEFF, 2015, 2007).

2.4.2 Alterações dermatológicas

Os hormônios tireoidianos são importantes na manutenção da função cutânea onde realizam a regulação da diferenciação epidérmica (COSTA et al., 2016). A falta ou a diminuição hormonal faz com que ocorra alterações dermatológicas devido a diminuição da síntese proteica e diminuição do consumo de oxigênio da pele resultando em atrofia epidérmica, atrofia da glândula sebácea e disqueratinização (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Além disso, os folículos pilosos permanecem em telógeno, pois a fase anágena (fase de crescimento) encontra-se inibida e o pelame apresenta aspecto seco e quebradiço (COSTA et al., 2016).

Os sinais clínicos relacionados à dermatopatias são os mais comuns no hipotireoidismo (85% dos cães). A alopecia simétrica bilateral ocorre pela falta dos hormônios, fazendo com que os pelos fiquem epiláveis sem presença de prurido. As áreas mais acometidas pela alopecia são ventral de tórax, pescoço e cauda, deixando com o aspecto conhecido de “cauda de rato”. Geralmente essa alteração tende a poupar a cabeça e extremidades (COSTA et al., 2016; MOONEY, 2017; NELSON; COUTO, 2015). Em algumas raças, em vez da alopecia, a retenção de pelo pode predominar, como por exemplo, o Boxer e Setter Irlandeses (MOONEY, 2017; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Podem manifestar hiperqueratose, disqueratinização e pelo sem brilho pela diminuição dos ácidos graxos cutâneos e prostaglandinas. Além de otite ceruminosa, comedos e hiperpigmentação. (NELSON; COUTO, 2015). A hiperpigmentação ocorre especialmente em locais com menor quantidade de pelo e em áreas de desgaste como axila e regiões inguinais (COSTA et al., 2016; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

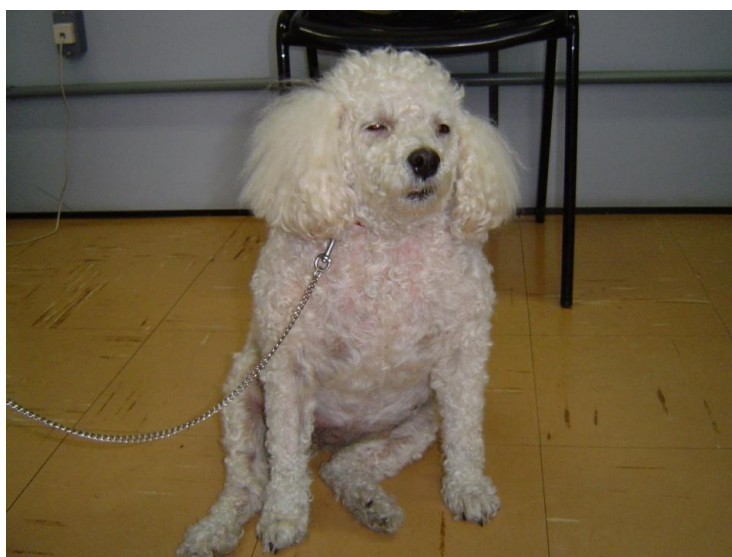
Os cães com alterações dermatológicas associadas ao hipotireoidismo podem desenvolver infecções bacterianas ou fúngica, sendo o mais comum o *Staphylococcus* spp. (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

O espessamento da pele pode ocorrer em casos mais avançados, sendo mais pronunciado em pregas cutâneas da face, em região palpebral, perilabial, ponte nasal e extremidade distal, conferindo a clássica expressão de “face trágica” do hipotireoidismo ou mixedema facial (DE MARCO, 2016; MOONEY, 2017). O

mixedema é resultado do acúmulo de mucopolissacarídeos, ácido hialurônico e água na derme, ocorrendo o espessamento da pele (SCOTT- MONCRIEFF, 2015, 2007). Em casos muito crônicos de hipotireoidismo não tratado, pode ocorrer o coma mixedematoso, condição muito grave que na maioria das vezes é fatal, onde o animal apresenta coma, estupor, incapacidade mental, hipotermia e bradicardia, hipotensão e redução da frequência respiratória (MOONEY, 2017; NELSON; COUTO, 2015). A mortalidade é alta por falta da identificação e por doenças concomitantes, uma complicação rara do mixedema são as vesículas mucinosas cutâneas (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

A realização de biópsia cutânea, apesar de inespecífica, pode indicar algumas alterações sugestivas de hipotireoidismo (COSTA et al., 2016). As alterações sugestivas de hipotireoidismo são espessamento dérmico, vacuolização, hipertrofia do músculo piloerector e mucinose dérmica (NELSON; COUTO, 2015). Além disso, pode apresentar hiperqueratose, atrofia epidérmica, melanose epidérmica, queratose folicular, atrofia da glândula sebácea e telogenização dos folículos pilosos. A alta concentração de mucina tem por consequência alta retenção hídrica devida sua capacidade osmótica, porém, a identificação histopatológica não é confirmatória de hipotireoidismo, sendo possível ser encontrado em casos de mucinose idiopática, doenças inflamatórias, imunomediadas e neoplasias (DE MARCO, 2016).

Figura 2 - Canina, fêmea, Poodle, 7 anos, com mixedema facial – “face trágica” – secundário ao hipotireoidismo.



Fonte: Arquivo pessoal de Viviani De Marco / Hospital Veterinário Universidade Guarulhos

Figura 3 - Canina, Chow-Chow, fêmea, 6 anos, com discromia do pelame, rarefação pilosa, cauda de rato e hipertrofia de plano nasal.



Fonte: Arquivo pessoal de Viviani De Marco / Serviço de Dermatologia-FMVZ-USP

2.4.3 Alterações cardiovasculares

Por falta dos hormônios tireoidianos, o sistema cardiovascular também pode ser afetado causando bradicardia, decréscimo do efeito cronotrópico e inotrópico do miocárdio, aumento do tamanho ventricular, arritmias, bloqueio atrioventricular de primeiro grau ou fibrilação atrial causando uma diminuição do débito cardíaco (CRUZ, 2015). Em exames cardiológicos como o eletrocardiograma é comum visualizar bradicardia sinusal, diminuição da amplitude das ondas P e R, inversão de onda T e bloqueio atrioventricular (MOONEY, 2017). Já no ecocardiograma encontra-se o aumento do diâmetro ventricular esquerdo e diminuição da contratilidade cardíaca. Além disso, a diminuição do volume vascular e aterosclerose contribuem para a diminuição do débito cardíaco (SCOTT- MONCRIEFF, 2015). Essas alterações cardiológicas são reversíveis após suplementação hormonal correta, embora possa demorar meses para função cardiovascular se estabilizar (CRUZ, 2015; SCOTT- MONCRIEFF, 2015). Apesar do hipotireoidismo induzir diversas alterações ecocardiográficas, é importante destacar que raramente causa insuficiência cardíaca (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

2.4.4 Alterações neuromusculares

Devido à falha da bomba de sódio-potássio, desmielinização segmentar e atrofia axonal, o animal pode apresentar anormalidades musculares e neurológicas, tanto centrais como periféricas. No sistema nervoso central os sintomas incluem convulsão, ataxia, andar em círculo, hemiparesia, hipermetria e nistagmo e no periférico inclui paralisia do nervo facial, fraqueza, paresia, tetraparesia, dismetria e hiporreflexia ou atrofia muscular (NELSON; COUTO, 2015). Juntamente com as alterações neurológicas, mas sem associação ao hipotireoidismo, é visualizada a mudança comportamental do animal como agressividade, submissão, timidez, medo, excitabilidade, passividade, irritabilidade e temperamento instável (CRUZ, 2015; SCOTT- MONCRIEFF, 2015). As disfunções neurológicas podem ser multifocais, agudas, crônicas, estáticas ou progressivas, mas os sintomas clínicos são resolvidos após suplementação com levotiroxina sódica (L-T4) (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

Outras alterações como megaesôfago, paralisia de laringe e miastenia *gravis* são eventualmente associados ao hipotireoidismo, no entanto como nem sempre o tratamento do hipotireoidismo provoca melhora dessas condições clínicas, a relação casual ainda não apresenta forte evidência científica (MOONEY, 2017; NELSON; COUTO, 2015). Além destas, as alterações gastrointestinais são raras, quando surgem são constipação e diarreia pela diminuição de movimentos peristálticos (CRUZ, 2015).

As miopatias podem ocorrer e são acompanhadas por aumento na produção de creatina quinase (CK), aspartato amino transferase (AST) e lactato desidrogenase (LDH). As manifestações clínicas são inespecíficas como letargia e fraqueza muscular e intolerância ao exercício (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

O hormônio tireoidiano é essencial para o desenvolvimento neurológico e crescimento ósseo. Por este motivo, o retardo no crescimento e desenvolvimento mental prejudicado são características do cretinismo (hipotireoidismo congênito), onde os filhotes são normais ao nascimento, mas se tornam anões desproporcionais

com cabeça grande e larga, tronco largo e membros curtos (MOONEY, 2017; SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Essas alterações se contrapõem com o nanismo pela deficiência de GH. Além disso, são letárgicos, incapazes de comer e muitas vezes com estenose do pavilhão auricular e abertura retardada das pálpebras (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.4.5 Alterações reprodutivas

As manifestações reprodutivas podem ocorrer em ambos os sexos, mas não são comuns. Em fêmeas, pode ser observado o aumento do intervalo interestro, dificuldade em desenvolver ciclo estral, cio silencioso, sangramento prolongado, aborto espontâneo e nascimento de filhotes menores que o normal. Além desses sintomas, a fêmea pode apresentar ginecomastia e galactorreia por consequência do aumento da prolactina em resposta ao TRH elevado. Já nos machos hipotireoideos apresentam diminuição de libido, oligospermia, azoospermia e atrofia testicular (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). CASTILLO et al. (2010) demonstrou em estudo que cadelas com hipotireoidismo tende apresentar maior concentração sérica de prolactina.

Por outro lado, um estudo com indução experimental de hipotireoidismo em cadelas, demonstrou não haver diferença no intervalo interestro, na duração da prenhez, no comportamento reprodutivo, no intervalo entre nascimento ou nas concentrações séricas de progesterona. No entanto demonstrou uma mortalidade maior no período periparturiente e baixo peso ao nascer, porém todas as anormalidades demonstraram ser revertidas após tratamento de reposição hormonal (PANCIERA et al., 2012).

2.4.6 Alterações oftálmicas

As alterações oftálmicas ocorrem geralmente secundariamente à hiperlipidemia e se manifestam com lipidose corneal, uveíte anterior, ulceração de

córnea, efusão lipídica no humor aquoso, glaucoma secundário, lipemia retiniana, deslocamento de retina e ceratoconjuntivite seca (KCS) (CRUZ, 2015; SCOTT-MONCRIEFF, 2015, 2007).

2.5 Diagnóstico

Como o hipotireoidismo é uma doença de apresentação clínica variável e diversos fármacos e doenças podem levar a supressão dos hormônios tireoidianos, seu diagnóstico pode ser difícil. Para tanto, é preciso de ampla anamnese, exame físico minucioso e realização de exames laboratoriais, juntamente com a dosagem hormonal para a consecução do correto diagnóstico (CRUZ, 2015).

2.5.1 Exames Complementares

No exame rotineiro de hemograma, 32 a 44% dos casos apresentam anemia normocítica normocrômica não-regenerativa discreta pela diminuição na produção de eritropoetina e falta do efeito dos hormônios tireoidianos na medula óssea (MOONEY, 2017).

A hiperlipidemia, isto é, elevação das concentrações sanguíneas de triglicérides e/ou colesterol após 12 horas de jejum, é a alteração bioquímica mais frequentemente observada no hipotireoidismo. Ocorre devido à diminuição da degradação do colesterol e triglicérides, diminuição da excreção biliar de colesterol, redução dos receptores hepáticos de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e da lipoproteína lipase. Dessa forma, a hipercolesterolemia principalmente, esta presente em até 75% dos cães (CRUZ, 2015; NELSON; COUTO, 2015). Importante investigar também outras causas de hiperlipidemia, como dieta rica em gordura, hiperadrenocorticism, diabetes *mellitus*, síndrome nefrótica, hiperlipidemia primária e distúrbios de colestase (CRUZ, 2015). A fosfatase alcalina pode estar discretamente aumentada, embora não seja um achado muito consistente, podendo estar relacionada com a lipidose hepática (MOONEY, 2017; VARALLO et al., 2014).

O hipotireoidismo crônico pode afetar secreção de outros hormônios, induzindo, por exemplo, a hipersecreção do GH e prolactina (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

2.6 Diagnóstico Hormonal

O diagnóstico e o valor preditivo dos ensaios hormonais são extremamente favorecidos quando utilizados para a confirmação de uma suspeita clínica estabelecida. E, previamente à avaliação do perfil tireoidiano de um cão com suspeita de hipotireoidismo, é fundamental investigar o uso de drogas ou a presença de outras doenças sistêmicas que possam influenciar negativamente nos resultados (DE MARCO, 2016).

Vários hormônios podem ser mensurados, mas aqueles que apresentam maior acurácia para o diagnóstico são os níveis reduzidos de T4 livre associado a níveis elevados de TSH (CRUZ, 2015).

2.6.1 T4 total (T4T)

Para um teste de triagem, podemos dosar concentração sérica basal de T4 total ou tiroxina por radioimunoensaio onde utiliza anticorpos policlonais e mensura a porção ligada às proteínas juntamente com a fração livre no plasma. Esse teste é 90% sensível quando associado às manifestações clínicas e laboratoriais compatíveis com hipotireoidismo, mas infelizmente sofre diversas interferências. Doenças não tireoidianas, glicocorticoides e anticonvulsivantes são fatores que interferem e diminuem a concentração hormonal levando ao um diagnóstico falso-positivo (FELDMAN; NELSON, 2004). Um dos fatores que interferem na mensuração de T4T é a presença de anticorpos anti-T4 na amostra, comumente presente em animais com tireoidite linfocítica, podendo aumentar ou diminuir as concentrações da tiroxina (SCOTT- MONCRIEFF, 2015). A mensuração de anticorpos anti-T4 ou autoanticorpos da tireoide pelo método ELISA dá uma indicação de se o resultado

de T4T de soro normal pode ser acreditado (GRAHAM; REFSAL; NACHREINER, 2007).

Dependendo da técnica utilizada e o conjunto de reagente na metodologia empregada o valor de referência tem variação, mas o comum é ser entre 1,5 e 3,8 µg/dl. Essa alteração no valor mínimo de referência é utilizada para aumentar sensibilidade ou especificidade do exame, sendo que no menor valor o exame fica mais específico e no maior valor mais sensível (CRUZ, 2015; SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

Como existem variações diurnas nas concentrações dos hormônios tireoidianos a melhor hora do dia para coletar a amostra é próximo ao meio-dia, onde o TSH alcança o seu pico em cães eutireoideos (CRUZ, 2015). Para o acondicionamento das amostras, é indicada a centrifugação em tubos de coleta, refrigeração e mensuração rápida (MOONEY, 2017; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Existem outros métodos para dosar o hormônio T4 total, conhecidos como imunoensaio enzimático (ELISA) e imunoensaio quimioluminescente. Em ensaio quimioluminescente utiliza a adição de um substrato quimioluminescente ao invés de isótopos radioativos para detectar a quantidade de ligação hormonal marcada ao anticorpo, sendo seguro para os profissionais de laboratório (MOONEY, 2017; SCOTT- MONCRIEFF, 2015). Já o ELISA se utiliza anticorpos monoclonais não sofrendo nenhuma interferência (CRUZ, 2015). O teste interno de ELISA é econômico, rápido e fácil de executar, sendo útil para uma avaliação imediata (CRUZ, 2015; SCOTT- MONCRIEFF, 2015). Em um estudo, foi realizada a mensuração de tiroxina total por quatro métodos diferentes, dentre eles o radioimunoensaio comercializado para cães, o radioimunoensaio para uso humano, imunoensaio enzimático quimioluminiscente para uso em humanos e o ELISA interno. As concentrações totais de T4 foram correlacionadas, porém as concentrações por radioimunoensaio comercializado para cães (RIA) foram inferiores comparadas ao uso dos outros métodos. Já o método ELISA interno obteve concentrações T4 totais confiáveis e consistentes (KEMPPAINEN; BIRCHFIELD, 2006).

Para confirmar um diagnóstico de hipotireoidismo em cães suplementados com levotiroxina, deve-se realizar a interrupção do tratamento no mínimo 4

semanas, e de preferencia, por 6 a 8 semanas, antes de se avaliar a função tireoidiana (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

2.6.2 T4 livre

A concentração sérica basal de T4 livre (T4L) é o exame que reflete melhor a função tireoidiana, já que o mesmo se encontra livremente no plasma atuando diretamente nas células. Pode ser dosado pelos métodos de radioimunoensaio, diálise de equilíbrio ou ultrafiltração (CRUZ, 2015). Na mensuração de T4L as condições de armazenamento são relativamente estáveis, porém sua concentração pode aumentar se for armazenada em temperatura ambiental por tempo prolongado. Além do armazenamento, a lipemia grave pode interferir no resultado quando mensurado pela diálise de equilíbrio (MOONEY, 2017).

A técnica de diálise de equilíbrio é considerada o “padrão ouro”, baseada na separação de T4 livre das proteínas. É o exame mais preciso (90% acurácia) para determinar o T4 livre por não receber interferência de autoanticorpos e de proteínas circulantes no soro. O valor de referência empregada para esse teste é de 0,82-3,65 ng/dl. (GRAHAM; REFSAL; NACHREINER, 2007; MOONEY, 2017). Se associada com T4 total confere maior especificidade do que se utilizado isoladamente. Tem um custo mais elevado e dificuldade na implantação em laboratórios (CRUZ, 2015).

A outra técnica utilizada é pelo imunoensaio quimiluminescente (CLIA). Esse método deve ter cuidado pois cães positivos a anticorpos antitireoglobulinas podem interferir no resultado de tiroxina livre. Nesses casos deve-se mensurar T4 total, T4 livre por diálise de equilíbrio, TSH e anticorpos antitireoglobulinas para evitar erro de diagnóstico. Além desse método, pode-se utilizar o radioimunoensaio (RIA), que também apresenta desvantagem se utilizado uma única etapa, pois os anticorpos anti-T4 em circulação podem aumentar as concentrações totais de T4 (RANDOLPH et al., 2015).

Existe também uma técnica alternativa à diálise de equilíbrio chamada de T4 livre bifásico que submete a amostra a dois períodos de incubação para separar o T4 livre da T4T ligado às proteínas, logo em seguida é utilizado o método de

radioimunoensaio (CRUZ, 2015). Nesse método os anticorpos não interferem nos resultados (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

Em geral, as concentrações séricas de T4L superiores a 1,5ng/dl são compatíveis com eutireoideo e abaixo de 0,8ng/dl são sugestivos de hipotireoidismo. As medições de T4L é o método menos afetado por efeitos de doenças não tireoidianas comparadas ao T4 total (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

2.6.3 T3 total

A mensuração da concentração sérica basal de T3 total compreende a fração ligada às proteínas e a fração livre no plasma. Sua dosagem é feita pelo método de radioimunoensaio (CRUZ, 2015). Os anticorpos anti-T3 presentes na circulação interferem no exame, fazendo com que não seja preciso. Além disso, a dosagem não avalia a função tireoidiana, já que a maioria é produzida em tecidos extratireoidiano por desiodação de T4 (CRUZ, 2015; GRAHAM; REFSAL; NACHREINER, 2007; MOONEY, 2011). Em cães eutireoideos as concentrações de T3 total podem estar diminuídas em 75% dos casos (MOONEY, 2011).

Por diversos fatores a dosagem de T3 total não é um teste sensível e nem específico para diagnóstico de hipotireoidismo (MOONEY, 2011). Porém, em galgos saudáveis a mensuração de T3 total pode ser importante para obter informações sobre o estado da tireoide, já que as concentrações de T4 total e livres são baixas em relação às outras raças e as concentrações de T3 dentro ou acima do valor de referência (SHIEL et al., 2007).

2.6.4 T3 livre

Concentração sérica basal de T3 livre utiliza a técnica de radioimunoensaio e apresenta os mesmos problemas na dosagem de T3T. T3 livre é derivado em grande quantidade da desiodação de T4 e em menor quantidade na tireoide fazendo

com que sua mensuração seja inviabilizada (CRUZ, 2015; SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

2.6.5 T3 reverso

Derivado da desiodação da tiroxina, o T3 reverso é um produto inativo produzido dentro das células em situações onde o metabolismo tireoidiano esta diminuído. A técnica utilizada é o radioimunoensaio, mas infelizmente existem poucos estudos em cães sobre a dosagem desse hormônio (CRUZ, 2015; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.6.6 TSH canino

Espera-se encontrar concentrações elevadas de TSH em cães com hipotireoidismo primário, devido à diminuição do “feedback” negativo exercido pelos hormônios tireoideanos sobre a hipófise. Porém, os resultados são um pouco inconsistentes, estando os valores dentro da normalidade entre 24 a 38% dos casos. Prováveis causas para esses resultados falso-negativos incluem: flutuações nas concentrações de TSH, supressão do TSH por drogas ou doenças concomitantes, inabilidade do teste em detectar todas as isoformas do TSH ou exaustão da secreção de TSH pelos tireotrófos (células hipofisárias secretoras de TSH) em casos muito crônicos (DE MARCO, 2016; MOONEY, 2017).

Por todos esses motivos não se deve usar a dosagem de TSH como teste único (CRUZ, 2015) e sim sempre associado ao T4 livre por diálise de equilíbrio. A concentração alta de TSH juntamente com T4L e T4T baixos mostrou ter uma especificidade de 90% para diagnóstico de hipotireoidismo. O valor de referência empregada para o teste de TSH realizado por radioimunoensaio é de 0,1-0,6 ng/ml (FERGUSON, 2007). Em um estudo, 7 animais foram avaliados com sinais dermatológicos e alterações metabólicas característicos de hipotireoidismo, dentre os 7 animais, 6 foram positivos ao hipotireoidismo. O critério de diagnostico

hormonal foi a observação da concentração sérica de T4 livre baixo, T4 total baixo e TSH elevado, demonstrando que as concentrações de T4 não é o suficiente para exercer o “feedback” negativo sobre a hipófise (PRADO; CALDAS-BUSSIÉRE, 2010).

2.6.7 Teste de estimulação com TSH

Este teste tem como objetivo avaliar a capacidade de resposta da glândula tireoide ao hormônio tireoestimulante exógeno, indicado para diferenciar hipotireoidismo da síndrome do eutireoideo doente. O TSH humano é utilizado no protocolo, podendo ser armazenado a 4°C durante 4 semanas ou congelado a – 20°C por até 12 semanas (MOONEY, 2017; SCOTT- MONCRIEFF, 2015). Embora seja um teste bastante interessante, não está disponível em nosso meio laboratorial.

Primeiramente é coletado amostra de sangue para medição de T4T seguido de administração de 75 a 150 µg de TSH intravenosa (IV). A dose cheia de TSH é indicada em animais com utilização de fármacos ou doenças concomitantes. Uma nova coleta é realizada após 6 horas para mensurar T4T. O hipotireoidismo é confirmado por uma concentração de T4T pré e pós TSH abaixo do valor de referência (<1,5 µg/dl) (NELSON; COUTO, 2015).

A interpretação dos resultados é essencial no teste de estimulação de TSH. Pode haver dificuldade em quadros em que o resultado fica dentro do valor de referência, especialmente em cães com doença não tireoidiana. Por esse motivo deve associar os sintomas clínicos, gravidade da doença concomitante e resultado de outros testes como T4 total, T4 livre e TSH para evitar o diagnóstico errôneo (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

BORETTI et al. (2006) realizou um estudo no qual demonstrou que o teste de estimulação com TSH humano é valioso para diferenciar hipotireoidismo verdadeiro da síndrome do eutireoideo doente em cães que não podem ser baseados nas concentrações de T4 e TSH isoladamente. Os cães com hipotireoidismo primário não irão responder ao estímulo de TSH, embora aqueles com supressão dos hormônios tireoidianos, por diversos fatores, como doenças concomitantes ou

administração de fármacos geralmente respondem ao estímulo, porém ainda assim podem responder de forma suprimida.

2.6.8 Estimulação TRH

O teste de estimulação de TRH avalia a capacidade de resposta da glândula hipofisária ao TRH e da glândula tireoide ao TSH. Realiza a diferenciação de hipotireoidismo primário e secundário, além de diferenciar o hipotireoideo de eutireoideo doente. Na diferenciação o primário apresenta aumento da produção de TSH e o secundário não responde aos estímulos do TRH. Como diagnóstico a estimulação não é indicada, pois o T4T e TSH não aumentam significativamente comparados com o resultado de um exame eutireoideo, além disso, a dificuldade em conseguir o hormônio inviabiliza o teste (CRUZ, 2015).

Após 10 a 20 minutos da administração de TRH em pacientes hipotireoideos primários a concentração plasmática de GH aumentou significativamente. A concentração média de GH basal foi maior em cães com hipotireoidismo primário do que em cães de controle provavelmente devido a uma transdiferenciação (DIAZ-ESPIÑEIRA et al., 2008).

2.6.9 Anticorpos anti-T3, anti-T4 e anti-tireoglobulina (TgAA)

Os hormônios tireoidianos são ligados a tireoglobulina que ocasionalmente age como um hapteno imunizando o animal contra esses hormônios. Geralmente os anticorpos anti-T3 (T3AA) e anticorpos anti-T4 (T4AA) conduzem um resultado falso de concentração baixa hormonal ou até mesmo resultado indetectável (FERGUSON, 2007).

Em estudo, foi realizada a dosagem de T4 em amostras positivas para T4AA para determinar a interferência que ocorre sobre as concentrações séricas de T4. Utilizou o método cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) para essa dosagem, e no presente estudo confirmou que não houve alteração nos valores de

T4 conforme medido pelo imunoensaio quimioluminescente (CLIA). Além disso, em animais com T4 normal e TSH elevado, não houve detecção do anticorpo anti-T4 para justificar a interferência nas concentrações de tiroxina (PIECHOTTA et al., 2010).

A frequência de presença de anticorpos anti-T4 e anti-T3, em cães hipotireoideos, têm sido reportada como da ordem de 14% e 35%, sendo que, em todos esses casos, há positividade para auto-anticorpos anti-tireoglobulina (os mais prevalentes), evidenciando o fenômeno da autoimunidade das glândulas tireoides (FERGUSON, 2007).

Apesar da forte associação entre tireoidite linfocítica e a presença de anticorpos ant-tireoglobulina, seu achado isolado, na ausência de níveis baixos de T4 livre e dos sintomas clínicos da doença, pode levar apenas o seguimento clínico e laboratorial deste animal, mas de forma alguma aponta para a necessidade de suplementação hormonal. Além disso, títulos negativos em cães hipotireoideos estão associados ao estágio final da doença (DE MARCO, 2016; FELDMAN; NELSON, 2004; MOONEY, 2008). Cães positivos para TgAA e valores de T4T, T4L e TSH normais devem ser acompanhados 1 vez a cada 6 meses (FERGUSON, 2007).

Existe um componente hereditário da tireoidite linfocítica, com isso os criadores de cães estão utilizando o teste de TgAA para verificar predisposição antes da reprodução (MOONEY, 2008).

2.7 Diagnóstico por imagem

Existem exames como a ultrassonografia e a cintilografia que podem auxiliar no diagnóstico do hipotireoidismo canino, podendo detectar tamanho, forma, ecogenicidade e funcionamento da glândula (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.7.1 Ultrassom das glândulas tireoides

O ultrassom é considerado um exame simples que auxilia no diagnóstico de hipotireoidismo, podendo ser detectado tamanho, forma e ecogenicidade glandular (CRUZ, 2015). Pode ser utilizado em casos de suspeita de neoplasia tireoidiana, especialmente para guiar a realização de citologia aspirativa por agulha fina, além de ser útil para diferenciar um animal hipotireoidismo de uma síndrome do doente eutireoideo, já que é capaz de demonstrar a atrofia das glândulas tireoides em animais com hipotireoidismo (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

As glândulas tireoides são encontradas na região cervical cranial, medialmente a artéria carótida comum e caudal a laringe. Apresenta-se como estrutura fusiforme homogênea num plano longitudinal, e triangular num plano transversal. Em relação a sua ecogenicidade, é superior a musculatura cervical, porém no hipotireoidismo a sua ecogenicidade mostrou ser inferior. Além da ecogenicidade, foi visualizado diferença em seu tamanho e irregulares porem todas se apresentaram homogêneas comparadas a animais hígidos (DE MARCO, 2006).

A atrofia folicular e tireoidite linfocítica causam diminuição dos lobos tireoidianos, alterando formato e ecogenicidade glandular (NELSON; COUTO, 2015). Em um estudo, o acompanhamento do ultrassom no pré e pós-tratamento demonstrou os lóbulos da tireoide em cães hipotireoideos foram sonográficamente menores, hipoecogênicos, heterogêneos, deformados ou mal delineados em 94% dos cães. Todos os cães foram tratados com suplementação de levotiroxina e observou-se uma diminuição contínua significativa (71%) de glândula tireoide podendo ser um mecanismo de retrocesso negativo ou a hipótese de atrofia folicular idiopática. Além disso, houve um aumento na ecogenicidade durante o seguimento, podendo ser correção da alteração inflamatória e substituição gradual do parênquima por tecido conjuntivo fibroso (TAEYMANS et al., 2007).

2.7.2 Cintilografia

A cintilografia avalia tamanho, forma, localização e funcionamento da glândula tireoide. É um método de imagem nuclear que tem padrão-ouro para diferenciar cães hipotireoideos de eutireoideos. É injetado uma concentração de Tecnécio-99m (Tco4) ou iodo-123 onde a absorção apresenta radioisótopos baixos ou não detectáveis pela glândula tireoide em cães com hipotireoidismo primário (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Em um estudo com 21 cães com características clínicas consistente com hipotireoidismo, foram medidas as concentrações dos hormônios tireoidianos juntamente com a cintilografia. Em quatro cães, o valor de absorção tireoidiana ao tecnécio deu dentro do valor de referência para hipotireoidismo, confirmando seu diagnóstico. Foi demonstrado que é um teste útil para determinar a função tireoidiana, portanto tem interferência na absorção assimétrica e supressão por glicocorticoides, sendo necessário um teste adicional para verificar se pode ser um teste recomendado como teste padrão-ouro (SHIEL et al., 2012)

2.8 Biópsia tireoidiana

A biópsia tireoidiana é capaz de diferenciar manifestações primárias e secundárias de hipotireoidismo, mas por ser um método invasivo e nem sempre esclarecedora o procedimento acaba sendo raramente feito (CRUZ, 2015). Além disso, doenças concomitantes podem alterar a morfologia da glândula tireoide, podendo afetar os resultados. A única indicação para a realização do procedimento é a presença ou suspeita de neoplasia tireoidiana (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

2.9 Fatores que interferem no diagnóstico

Existem diversos fatores que podem interferir na avaliação da função tireoidiana podendo resultar em diagnóstico falso-positivo para hipotireoidismo. A idade, raça, temperatura, doenças concomitantes e fármacos são alguns fatores que

podem alterar a interpretação, por isso é importante analisar atentamente todas as informações (FELDMAN; NELSON, 2004).

2.9.1 Idade e raça

Em relação à idade do animal, até três meses de idade seus hormônios são elevados de duas a cinco vezes em comparação com os cães adultos. A partir de seis anos de idade em diante é comum começar a decair, isso se explica em estudo onde a hipófise é mais sensível ao “feedback” negativo, resultando em baixos valores de T4L. Dentre os motivos sugeridos para esse declínio, destacam-se doenças concomitantes, medicamentos administrados, mudança na capacidade de resposta ao TSH, alteração tireoidiana subclínica ou diminuição da atividade biológica de TSH com a idade (SCOTT- MONCRIEFF, 2012).

SHIEL et al. (2007) verificou que existem diferenças significativas nas concentrações dos hormônios tireoidianos em Galgos. Em estudo, galgos jovens sem manifestação clínica de hipotireoidismo apresentaram concentrações de T4 total e livre abaixo do valor de referência em mais de 90% dos cães, além de concentrações maiores de T3 total, sugerindo um aumento da desiodação periférica de T4. Apesar disso, os galgos eutireoideos apresentam concentrações de TSH normais. Portanto, T4 total e livre não pode ser usado de forma confiável para investigar hipotireoidismo em galgos, sendo importante a dosagem de T3 e TSH como fornecedores de informações sobre a tireoide.

2.9.2 Tamanho e peso corporal

O tamanho corporal também pode interferir nos valores de T3 e T4. As concentrações séricas de T4 total são maiores em pequenos animais e o T3 total em cães de médio porte (CRUZ, 2015).

Os cães obesos podem estar com a dosagem hormonal normal ou acima do valor de referência acreditando que a principal causa seja a alta ingestão calórica.

Os hormônios tireoidianos apresentam papel importante na modulação da taxa metabólica basal, assim a deficiência leva a diminuição do gasto energético, sendo uma causa direta da obesidade (KIL; SWANSON, 2010). Já os animais caquéticos, a diminuição da concentração de T4 e T3 total pode estar relacionada com o estado nutricional ou com a doença causadora da caquexia (CRUZ, 2015; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Em estudo, foi demonstrado que cães obesos tiveram concentrações séricas de T3 total e T4 total discretamente aumentada comparada com cães magros. Além disso, cães com restrição calórica tiveram diminuição da concentração T4T, T3T e TSH. Os valores de T4 livre mensurados por diálise de equilíbrio foram inalterados, sendo confiável para avaliação tireoidiana (KIL; SWANSON, 2010).

2.9.3 Flutuação hormonal

Podem ocorrer flutuações hormonais ao longo do dia de T3 e T4, sendo o seu pico máximo ao meio-dia e o mínimo à meia-noite. Cães sadios podem apresentar baixas concentrações de T4 total ao longo do dia (CRUZ, 2015). Porém, MOONEY (2017) diz não ser importante, pois apesar de terem encontrado flutuações episódicas que levaram a resultados incomuns, o ritmo circadiano para secreção hormonal tireoidiana não foi identificada em cães.

2.9.4 Gênero e reprodução

Segundo ZAREI et al. (2013) a testosterona em quantidade fisiológica tem papel importante na regulação da secreção do TSH como a quantidade de seu receptor, fazendo com que a sua diminuição provoque uma concentração baixa de T4, constatando que animais castrados tem um maior risco de adquirir o hipotireoidismo.

As concentrações de T4 total em galgos não apresentou diferença significativa em relação ao sexo. Porém houve aumento nas concentrações durante a fase de progesterona no ciclo estral (gravidez e diestro) (SHIEL et al., 2007).

2.9.5 Exercício

Exercício aeróbico e anaeróbico tem efeito mínimo nos cães, mas pode ocorrer a queda hormonal de T4 total. A diminuição hormonal pode ser referente à alta taxa metabólica, pois a necessidade energética para atender o corpo é maior (CRUZ, 2015).

Em estudo, verificou as concentrações de T4 total mais baixa em cães treinados e de corrida, porém, após cinco minutos da corrida as concentrações de T4 aumentam. Jovens galgos pré-treinamento apresentaram uma tendência de maiores concentrações de T3 total do que o intervalo de referência não específica da raça (SHIEL et al., 2007).

2.9.6 Síndrome do eutireoideo doente

Doenças não tireoidianas podem provocar a supressão das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos, interferindo no diagnóstico do hipotireoidismo. Pode ser qualquer doença sistêmica que diminua o metabolismo celular por uma adaptação fisiológica (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

A intensidade da supressão dos hormônios tireoidianos reflete a gravidade da doença, portanto uma doença sistêmica grave pode diminuir de forma marcante as concentrações de T4T e T4L. Essas alterações são importantes, pois podem ser utilizadas como método de prognóstico. Os distúrbios em cães incluem neoplasia, doença renal, doença hepática, insuficiência cardíaca, doença neurológica, distúrbios inflamatórios e cetoacidose diabética (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Em cães diabéticos e com hiperadrenocorticismo o diagnóstico pode ser difícil pois os sintomas são equivalentes. A avaliação da função tireoidiana não deve ser realizada até o controle do diabetes mellitus e do hipercortisolismo (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Em cães com hipoadrenocorticismo concomitante, o hipotireoidismo pode ocultar alterações eletrolíticas clássicas do hipoadrenocorticismo (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Em um estudo com 35 cães com mais de um distúrbio endócrino, as combinações mais comuns nesta população foram diabetes mellitus e hiperadrenocorticismo, seguido de hipoadrenocorticismo e hipotireoidismo (22,9%). Além de 28,6% dos cães com diabetes mellitus e hipotireoidismo (BLOIS et al., 2011).

O diagnóstico de hipotireoidismo deve ser adiado até a resolução da doença apesar da elevação de TSH juntamente com a diminuição de T4T e T3L serem incomuns em doenças não tireoidianas (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.9.7 Fármacos

Pode se suspeitar de qualquer fármaco por influenciar as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos. Os glicocorticóides são os mais utilizados e capazes de causar a diminuição sérica de T4T, T4L e T3. Essa diminuição vai depender da dosagem, via de administração e duração do tratamento. A mensuração de TSH pode ser útil para diferenciar já que no hiperadrenocorticismo as concentrações não estão elevadas. O ideal é interromper o tratamento e avaliar a função tireoidiana após 4 a 8 semanas (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Em estudo, 8 cães hipotireoideos com suplementação hormonal, foram submetidos a administração de prednisona (1mg/kg/via oral) uma vez ao dia durante 7 dias e após dias alternados por 14 dias. A mensuração da concentração de T4T, T4 livre e TSH nos dias 7, 21 e 28 foram comparadas indicando uma diminuição de T4T no dia 7, porem sem alteração significativa nos dias 21 e 28. Contudo, a dosagem de T4 livre e TSH não foram incrivelmente alteradas em qualquer ponto durante o estudo. Os resultados indicam que mesmo em curto tempo a prednisona diária afeta as concentrações hormonais, porém o T4 livre comprovou ser resistente. Além disso, a

administração em dias alternados confirmou ser menos influente nos resultados hormonais (O'NEILL; FRANK; REYNOLDS, 2011).

O fenobarbital também diminui as concentrações de T4T e T4L e aumento discreto na concentração de TSH (SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Além do anticonvulsivante, os antibióticos como as sulfonamidas interferem na síntese dos hormônios tireoidianos através da enzima tireoperoxidase (TPO). A sua administração crônica pode levar a um bócio palpável devido a estimulação persistente de TSH. Alguns anti-inflamatórios não esteroidais também podem diminuir a concentração sérica de T4T, T4L e T3, mas as alterações variam de acordo com o anti-inflamatório utilizado, por exemplo, a aspirina diminui a concentração de T4T e T4L, mas não altera a concentração de TSH (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Em um estudo, o trilostano, que é utilizado como terapia de hiperadrenocorticismismo não induziu uma alteração significativa na concentração de tiroxina total, porém houve aumento nas concentrações de TSH e uma diminuição na concentração de T4 livre afirmando que a supressão de TSH é ocorrida pelos glicocorticóides (KENEFFICK; NEIGER, 2008).

Diversos fármacos podem influenciar os resultados dos testes de função tireoidiana, por esse motivo, o diagnóstico deve ser interpretado com cautela. O conhecimento desses efeitos irá evitar um diagnóstico errôneo e tratamento desnecessário em cães que recebem especialmente glicocorticóides, fenobarbital, sulfonamidas e carprofeno (DAMINET; FERGUSON, 2003).

2.10 Tratamento

O tratamento deve ser indicado apenas para animais com suspeita clínica de hipotireoidismo, e com testes hormonais compatíveis com a doença, principalmente com baixos níveis de T4L (FERGUSON, 2007).

O tratamento de escolha é a levotiroxina sódica (L-T4), permitindo a regulação fisiológica das concentrações hormonais e diminuindo o risco de

tireotoxicose. Pode ser administrada duas vezes ao dia para melhorar a resposta ao tratamento, e após a resolução dos sintomas clínicos e da normalização das concentrações de T4, a frequência pode ser diminuída para uma vez ao dia. É indicado administrar o hormônio sob jejum alimentar, pois foi constatado que em 45% dos cães a simultaneidade da administração de alimentos ao tratamento, reduz a disponibilidade de L-T4 (LE TRAON et al., 2009). Para avaliar a dose, frequência e adequação na absorção intestinal é preciso dosar o T4T de 4 a 6 horas após administração de L-T4 em cães que recebem a suplementação duas vezes ao dia. Em cães com suplementação uma vez ao dia é necessário mensurar antes da administração e 4 a 6 horas após (SCOTT- MONCRIEFF, 2015). A monitorização terapêutica deve ser 6 a 8 semanas após o início da terapia ou quando o animal desenvolver tireotoxicose ou uma resposta fraca à terapia (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

Um estudo realizado por LE TRAON et al. (2009), demonstrou que a solução líquida de L-T4 tem alta eficácia e segurança no tratamento, podendo ser administrada uma vez ao dia na dose de 20 µg/kg. Todos os cães com hipotireoidismo tiveram resposta clínica com a suplementação via oral e a dose administrada foi adequada em 79% dos cães. Para realizar ajuste na dosagem foi realizada a mensuração da concentração de T4 total. Já na monitoração o pico de T4 total foi mensurado juntamente com um declínio de TSH, sendo utilizado como indicador de tratamento adequado. Esta descoberta pode estar relacionada com maior absorção intestinal de L-T4 na formula líquida em comparação com a formulação de comprimido. Outro estudo mais recente também foi constatado a eficácia do tratamento do hipotireoidismo canino. Os 30 animais foram tratados inicialmente com levotiroxina sódica humana 10µg/kg/SID durante 7 dias e 15µg/kg/SID posteriormente. Após 30 dias foi realizado exame clínico e teste pós-tiroxina, indicando a eficácia da posologia. Dessa maneira, 10 animais mantiveram a dosagem de 15µg/kg, 17 animais aumentaram a dose e 3 animais a dosagem foi reduzida, dentre eles 50% passaram a receber hormônio a cada 12 horas. Portanto, foi constatado que 50% dos animais tiveram controle terapêutico satisfatório com administração hormonal a cada 24 horas, diminuindo as chances de uma tireotoxicose (DE MARCO, 2012).

Ainda assim o protocolo é individual e monitorado com teste de tiroxina capaz de indicar se a dose está adequada ou se há necessidade de ajustar dose ou frequência do fármaco (DE MARCO, 2012).

A suplementação com triiodotironina sintética é apenas indicada quando não ocorre uma boa resposta a levotiroxina sódica, pois mantém a concentração de T3 normal, mas diminui as concentrações de T4 sérico. Ao contrário da L-T4 que mantém a concentração de T4 e T3 reguladas pelo fato de ocorrer normalmente a conversão de T3 nos tecidos. Para avaliar a dose e ajuste na terapia o procedimento é semelhante ao de L-T4. A sua monitoração é obrigatória devido ao grande risco de tireotoxicose. Os produtos de suplementação combinada (T4T E T3) não são recomendados (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

Em alguns casos, o diagnóstico terapêutico é praticado com a administração do hormônio tireoidiano na expectativa de melhora nos sinais clínicos, porém apenas em casos onde a administração hormonal não apresenta risco ao paciente. Para diferenciar é necessário a interrupção hormonal após os sinais clínicos observados serem resolvidos. Se os sinais clínicos repetirem, o hipotireoidismo é confirmado e então a suplementação é reiniciada (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Figura 4 - Macho, SRD, 7 anos, antes (esquerda) e 4 meses após o início do tratamento do hipotireoidismo com levotiroxina sódica (direita).



Fonte: Arquivo pessoal de Viviani De Marco

2.11 Prognóstico

O prognóstico vai depender de diversos fatores, principalmente se houver alguma doença concomitante (SCOTT- MONCRIEFF, 2015)

Um cão apenas com hipotireoidismo primário e com suplementação hormonal adequada tem o seu prognóstico bom, diferente de um que apresente o hipotireoidismo secundário onde seu prognóstico é de reservado a mau pelo fato de geralmente ser causado por destruição hipofisária (SCOTT- MONCRIEFF, 2015).

3 CONCLUSÃO

A glândula tireoidiana é uma das glândulas endócrinas mais importante na regulação do metabolismo, por esse motivo, é importante realizar um diagnóstico definitivo no intuito de inserir uma terapia adequada ao animal.

Apesar de ser um diagnóstico desafiador, a revisão mostrou que a combinação de resultados laboratoriais, como a hipercolesterolemia, baixos níveis de T4L e TSH elevado, é importante para realizar um diagnóstico confiável.

Além disso, é importante lembrar que diversos fatores podem interferir nos resultados dos testes hormonais, sendo importante o Médico Veterinário realizar uma boa anamnese, exame físico e conhecer as manifestações clínicas compatíveis com hipotireoidismo.

A terapia mais indicada é a administração de levotiroxina sódica, sendo possível uma suplementação a cada 12 ou 24 horas, dependendo do controle clínico e hormonal de cada animal. A sua monitoração é essencial para avaliar a posologia.

O prognóstico depende da etiologia e se há presença ou não de doença concomitante, mas geralmente apresenta-se bom.

REFERÊNCIAS

- BLOIS, S. L. Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996-2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Guelph, v. 238, n. 12, p. 1616-1621, jun. 2011.
- BORETTI, F. S. et al. Comparison of 2 doses of recombinant Human Thyrotropin for Thyroid Function Testing in Healthy and Suspected Hypothyroidism Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 4, p. 856-861, jul./ago. 2009.
- BORETTI, Felicitas S. et al. Evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone to test thyroid function in dogs suspected of having hypothyroidism. **American Journal of Veterinary Research**, Zurique, v. 67, n.12, p. 2012-2016, dez. 2006.
- CASTILLO, V. et al. Prolactin and thyroid hormones in dogs. **Analecta Veterinária**, La Plata, v. 30, n. 1, p. 22-24, 2010.
- Congresso Fluminense de iniciação científica e tecnologia, 2, 2010, Rio de Janeiro. **Diagnóstico de hipotireoidismo por dosagem de tetraiodo T4 livre e total, e TSH em cães atendidos no hospital veterinário da UENF**. Rio de Janeiro: Essentia Editora, 2010. 4 pag.
- COSTA, G. M. et al. Dermatological manifestations associated with canine hypothyroidism: A review. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 10, n. 4, p. 781-797, out./dez. 2016.
- CRUZ, F. G. B.; MANOEL, F. M. T. Hipotireoidismo canino. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1th Ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. v. 2, cap. 185, p. 5008-5039.
- DAMINET, S.; FERGUSON, D. Influence of drugs on thyroid function in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Merelbeke, v. 17, n. 4, p. 463-472, jul./ago. 2003.
- DE MARCO, V. et al. Avaliação terapêutica e posológica da levotiroxina sódica em cães com hipotireoidismo primário adquirido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, São Paulo, v. 32, n. 10, p. 1030-1036, out. 2012.

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. v. 43, n. 6, p. 747-753, 2006.

DIAZ-ESPIÑEIRA, M. M. et al. Thyrotropin-releasing hormone-induce growth hormone secretion in dogs with primary hypothyroidism. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 34, n. 2, p. 176-181, fev. 2008.

FERGUSON, D. C. Testing for hypothyroidism in dogs. **Veterinary Clinics North America Small Animal Practice**, v. 37, n. 4, p. 647-669, jul. 2007.

GRAHAM, A. P.; REFSAL, R. K.; NACHREINER, F. R. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics North America Small Animal Practice**, East Lansing, v.37, n. 4, p.617-631, jul. 2007.

KEMPPAINEN, R. J.; BIRCHFIELD, J. R. Measurement of total thyroxine concentration in serum from dogs and cats by use of various methods. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 2, p. 259-265, fev. 2006.

KENEFICK, S. J.; NEIGER, R. The effect of trilostane treatment on circulating thyroid hormone concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**, v. 19, n. 3, p. 139-143, mar. 2008.

KIL, D. Y.; SWANSON, K. S. Endocrinology of obesity. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Urbana, v. 40, n. 2, p. 205-219, mar. 2010.

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**, v. 23, n. 1, p.43-49, jan./fev. 2009.

MOONEY, C. T. Canine Hypothyroidism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat**. 8th Ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017. v. 2, cap. 299, p. 4198-4227.

MOONEY, C. T. Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. **New Zealand Veterinary Journal**, Dublin, v. 59, n. 3, p. 105-114, mai. 2011.

MOONEY, C. T.; SHIEL, R. E. Hipotireoidismo em cães. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de endocrinologia de cães e gatos**. 4th Ed. São Paulo: Roca, 2015. cap. 8, p. 106-138.

NELSON, R. W; COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. 5th Ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2015.

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**, Knoxville, v. 22, n. 2, p. 202-205, abr. 2011.

PANCIERA, D. L. et al. Reproductive effects of prolonged experimentally induced hypothyroidism in bitches. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Denver, v. 26, n. 2, p. 326-333, Mar. 2012.

PIECHOTTA, M. et al. Autoantibodies against thyroid hormones and their influence on thyroxine determination with chemiluminescence immunoassay in dogs. **Journal of Veterinary Science**, v. 11, n. 3, p. 191-196, set. 2010.

RANDOLPH, J. F. et al. Free thyroxine concentrations by equilibrium dialysis and chemiluminescent immunoassays in 13 hypothyroid dogs positive for thyroglobulin antibody. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Ithaca, v. 29, n. 3, p. 877-881, mai. 2015.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Hypothyroidism. In: FELDMAN, E. C; NELSON, R. W; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. **Canine and Feline Endocrinology**. 4th Ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2015. cap. 3, p. 77-135.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. **Veterinary Clinics North America Small Animal Practice**, West Lafayette, v. 37, n. 4, p. 709-722, jul. 2007.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Thyroid disorders in the Geriatric Veterinary Patient. **Veterinary Clinics North America Small Animal Practice**, West Lafayette, v.42, n.4, p.707-725, jul. 2012.

SHIEL, R. E. et al. Assessment of the value of quantitative thyroid scintigraphy for determination of thyroid function in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Dublin, v. 53, n. 5, p. 278-285, mai. 2012.

SHIEL, R. E. et al. Tertiary hypothyroidism in a dog. **Irish Veterinary Journal**, Dublin, v. 60, n. 2, p. 88-93, fev. 2007.

SHIEL, R. E. et al. Thyroid hormone concentrations in young, healthy, pretraining greyhounds. **Veterinary Record**, Dublin, v. 161, n. 18, p.616-619, nov.2007.

SIQUEIRA, T. V. et al. Hipotireoidismo canino – revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 25, n. 0, 8 paginas, jul. 2015.

TAEYMANS, Oliver et al. Pre-and post-treatment ultrasonography in hypothyroid dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n. 3, p. 262-269, mai./jun. 2007.

VARALLO, G. R. et al. Estudo epidemiológico e achados laboratoriais de cães hipotireoideos atendidos no Hospital Veterinário “Dr, Halim Atique” no período de janeiro 2004 a fevereiro de 2010. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, São José do Rio Preto, v. 1, n. 1, p. 15-21, 2014.

World Small Animal Veterinary Congress, 33., 2008, Dublin. **Interpreting tests for thyroid disorders**. Dublin: International Veterinary Information Service, 2008. p. 387-389.

ZAREI, F. et al. Effect of exogenous testosterone, finasteride, and castration on serum level of thyroxine. **Iranian Biomedical Journal**, v. 17, n. 4, p. 221-224, out. 2013.