



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Faculdade de Medicina Veterinária

Câmpus de Araçatuba

Larissa Giroto Matheus de Oliveira

**Remissão completa de sinais clínicos neurológicos
em cães hipotireoideos tratados com Levotiroxina:
Revisão Sistemática**

**Araçatuba – São Paulo
2017**

Larissa Giroto Matheus de Oliveira

**Remissão completa de sinais clínicos neurológicos
em cães hipotireoideos tratados com Levotiroxina:
Revisão Sistemática**

Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, câmpus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientadora: Profa. Dr^a. Luciana Del Rio Pinoti

**Araçatuba – São Paulo
2017**

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos o presente Trabalho Científico para que a Comissão de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis.

Larissa Giroto Matheus de Oliveira
Estagiária

Profa. Dr^a. Luciana Del Rio Pinoti
Orientadora

Araçatuba – São Paulo
Junho / 2017

REMISSÃO COMPLETA DE SINAIS CLÍNICOS NEUROLÓGICOS EM CÃES HIPOTIREOIDEOS TRATADOS COM LEVOTIROXINA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Larissa Giroto Matheus de Oliveira

RESUMO

A tireoide é uma glândula endócrina, produtora dos hormônios tiroxina (tetraiodotironina) e triiodotironina que agem sobre o metabolismo basal estimulando o crescimento e o desenvolvimento de diferentes órgãos e sistemas. Dessa maneira, torna-se importante abordar as consequências decorrentes da alteração de seu funcionamento normal. No presente trabalho foram selecionados sete artigos, datados de 2006 a 2016, escritos na língua inglesa, com objetivo de avaliar se há possibilidade de remissão completa de sinais clínicos neurológicos e em quanto tempo isso ocorre em cães com hipotireoidismo ao serem tratados com levotiroxina. Foi constatado que o fármaco é capaz de produzir tal efeito em um período de 2 a 4 semanas, porém tornou-se impossível excluir a possibilidade da presença de lesões autolimitantes ou do tempo de avaliação ter sido insuficiente para que ela ocorresse nos cães em que não foi alcançada.

Palavras-chave: hipotireoidismo. tratamento. cães. neurologia. levotiroxina.

COMPLETE REMISSION OF CLINICAL NEUROLOGICAL SIGNS IN HYPOTHYROID DOGS TREATED WITH LEVOTHYROXINE: SYSTEMATIC REVIEW

Larissa Giroto Matheus de Oliveira

SUMMARY

The thyroid is an endocrine gland which produces the hormones thyroxine (tetraiodothyronine) and triiodothyronine that act on the basal metabolism stimulating the growth and development of different organs and systems. In this way, it is important to address the consequences of altering its normal functioning. In the present study, seven articles, written from 2006 to 2016, written in the English language, were selected to assess whether there is a possibility of complete remission of neurological signs and how long this occurs in dogs with hypothyroidism when treated with levothyroxine. It has been found that the drug is capable of producing such an effect over a period of 2 to 4 weeks, but it has become impossible to exclude the possibility of self-limiting lesions or evaluation time being insufficient for it to occur in dogs where it has not been reached.

Keywords: hypothyroidism. treatment. dogs. neurology. levothyroxine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação de artigos de hipotireoidismo em cães, número de animais (N) e remissão completa do quadro clínico neurológico	5
--	---

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP - Adenosina Trifosfato

mg/kg – Miligrama por quilo

LDL – lipoproteínas de baixa densidade

SRD – Sem Raça Definida

T3 – Triiodotironina

T4 – Tetraiodotironina

TSH – Tireotropina ou Hormônio Tireoestimulante

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
4. CONCLUSÃO	18
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

1. INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina responsável por sintetizar os hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) que controlam a taxa metabólica corpórea. Os principais mecanismos reguladores estrutural e funcional são a ação do hormônio tireotrópico (TSH ou Tireotropina) que favorece a captação de iodo circulante e a concentração de iodo presente no organismo que possui função inibitória (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O hipotireoidismo é uma enfermidade bem conhecida e clinicamente importante que atinge principalmente cães adultos de raças puras (ZACHARY; MCGAVIN, 2013), onde animais de idade média, fêmeas inteiras e machos castrados possuem maiores chances de desenvolverem seus sinais clínicos (RUSHTON; LISCHNIK; NELL, 2013).

Sua etiologia é variada e sua causa mais comum é ocorrer em consequência de lesões primárias na tireoide como o colapso folicular idiopático e a tireoidite linfocítica (RUSHTON; LESCHNIK; NELL, 2013; ZACHARY; MCGAVIN, 2013) que correspondem aproximadamente 95% dos casos (BOIS et al., 2008).

No sistema nervoso a diminuição de T4 prejudica o metabolismo dos neurônios pela diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), produzida através da respiração mitocondrial, resultando em degeneração axonal (BOIS et al., 2008) e disfunção nervosa (RUSHTON; LESCHNIK; NELL, 2013), podendo apresentá-la como único sinal da doença (GLASS et al., 2013) com ausência de sinais e anormalidades físicas extraneurais sugestivas de hipotireoidismo (HIGGINS; ROSSMEISL; PANCIERA, 2006).

O tratamento mais utilizado é a reposição hormonal (T4 sintética) com o uso de levotiroxina sódica (L-tiroxina) (NELSON e COUTO, 2010; JERICÓ, ANDRADE NETO e KOGIKA, 2015). Há controvérsias quanto ao tempo levado para causar remissão completa do quadro clínico neurológico com opiniões variando desde 4 a 8 semanas (NELSON; COUTO, 2010), 3 meses (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015) ou como sendo imprevisível (NELSON; COUTO, 2010).

Desta maneira, o objetivo dessa revisão sistemática foi verificar a eficácia da levotiroxina quanto à remissão completa do quadro clínico neurológico e ao tempo de tratamento necessário para a remissão dos sinais clínicos neurológicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de analisar estudos publicados que abordassem em seu conteúdo alterações neurológicas apresentadas por cães com hipotireoidismo primário tratados com levotiroxina. A pergunta utilizada para a realização da busca foi: “O tratamento com levotiroxina é capaz de reverter o quadro neurológico causado pelo hipotireoidismo?”; essa pergunta gerou as seguintes estratégias de busca: hypothyroidism AND dog AND nervous system e hypothyroidism AND dog AND neuropathy, que geraram como resultados 922 e 217 artigos, respectivamente, nos seguintes bancos de dados: Periódicos Capes e PubMed, no período de abril e maio de 2017. Foram selecionados a partir de uma breve análise de seus resumos e resultados sete artigos, disponíveis completos online em inglês e português. Livros que abordassem o assunto foram consultados a fim de complementar o conteúdo introdutório.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sete artigos selecionados com seus autores, número de animais analisados em cada estudo e a presença ou ausência de remissão completa dos sinais neurológicos apresentados pós tratamento com levotiroxina, podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Relação de artigos de hipotireoidismo em cães, número de animais (N) e remissão completa do quadro clínico neurológico.

Autores	N	Remissão completa	
		Sim	Não
Higgins, Rossmeisl e Panciera (2006)	10	9	1
Vitale e Olby (2007)	4	4	1
Blois et al. (2008)	1	0	1
Rushton, Leschnik e Nell (2013)	1	0	1
Glass et al. (2013)	3	2	1
Tsuboi et al. (2013)	1	0	1
Giza et al. (2016)	24	11	13
Total	44	26	19

A maior parte dos artigos indica que a dosagem de levotiroxina administrada foi de, inicialmente, 0,02 mg/kg, a cada 12 horas, por via oral, com exceção de Tsuboi et al. (2013) que não indicam qual dose e via utilizaram, porém, pressupõe-se que tenha sido a mesma, uma vez que é a indicada pela literatura (NELSON e COUTO, 2010; JERICÓ, ANDRADE NETO e KOGIKA, 2015). Apenas dois artigos informam que fizeram reavaliação e reajustaram a dose de acordo com a resposta clínica dos animais, sendo um duas semanas após o início do tratamento (RUSHTON; LESCHNIK; NELL, 2013) e o outro inicialmente após um mês, continuando o reajuste quando necessário (GIZA et al., 2016). O reajuste da dose é importante para excluir a possibilidade de não melhorar o quadro clínico em decorrência da administração errônea do fármaco.

Quanto à remissão dos sinais clínicos neurológicos, Higgins, Rossmeisl e Panciera (2006) fizeram um estudo retrospectivo abordando a presença de sinais vestibulares em associação com o hipotireoidismo, indicando que, dos dez cães analisados em seu estudo, nove (90%) tiveram remissão completa dos sinais vestibulares apresentados dentro do período de quatro semanas e um (10%) permaneceu com *head tilt* residual; informam ainda que dentro do período de cinco meses a seis anos pós tratamento, houve comunicação com tutores registrando ausência de regressão dos sinais, porém, não há especificação sobre quais animais foram feito esse *follow-up*. Além disso, três animais do estudo apresentaram presença de infarto cerebral, desta forma não se pode excluir também a possibilidade de resolução do quadro independentemente do tratamento nesses animais.

Vitale e Olby (2007) realizaram um estudo retrospectivo sobre cães hipotireoideos com sinais neurológicos que pudessem estar associados com a presença de hiperlipidemia e aterosclerose. Quatro animais tiveram seus históricos analisados, dentre os quais todos apresentaram resolução dos quadros apresentados variando apenas no tempo de ocorrência, sendo dois no período de um mês, um no período de dois meses e o quarto animal não possui indicação do tempo de ocorrência. Três animais eram da raça Labrador Retriever e um era um mestiço da raça que possui predisposição a ter uma alta concentração de LDL (VITALE; OLBY, 2007), o que pode explicar porque apenas animais dessa raça foram incluídos no estudo. A hiperlipidemia está associada com o surgimento de aterosclerose em cães e humanos e pode ter sido responsável pela diminuição da perfusão sanguínea, bem como pelo aumento da viscosidade do plasma diminuindo a perfusão sanguínea para o sistema nervoso central (VITALE; OLBY, 2007). Um dos animais deste estudo, bem como no trabalho de Higgins, Rossmeisl e Panciera (2006), apresentou infarto no sistema nervoso central o que impede da mesma forma que se justifique a melhora de seu quadro clínico com o tratamento utilizado; o mesmo animal também possuía lesões compatíveis com aterosclerose nos membros pélvicos, porém, é indicado no estudo que houve remissão completa dos seus sinais clínicos, pressupõe-se, desta forma, que esta não afetou de forma significativa seus membros ou que o tratamento do hipotireoidismo levou uma diminuição da hiperlipidemia diminuindo a sua progressão.

Em contrapartida, o animal do relato de caso de Blois et al. (2008) apresentou piora após uma semana de tratamento com progressão dos sinais clínicos iniciais para tetraparesia e decúbito, vindo a ser eutanasiado. Foi realizada uma necropsia onde houve confirmação do hipotireoidismo primário pela presença de atrofia da tireoide. No sistema nervoso havia presença de aterosclerose em diferentes regiões cerebrais, principalmente nas artérias basilar onde havia quase uma oclusão completa, levando a isquemia. Os autores citam que, apesar de os cães serem naturalmente resistentes ao seu desenvolvimento, há registros de associação entre a presença de aterosclerose e o hipotireoidismo e, no caso, a causa mais provável foi em consequência de hipercolesterolemia.

Na necropsia também ficou evidente a presença de oclusão da artéria espinhal posterior que justifica a ocorrência de tetraparesia e déficit proprioceptivo apresentados pelo animal. Como o desenvolvimento das placas ateromatosas não ocorre de uma vez, justifica-se o fato de ter ocorrido uma piora gradual dos sinais clínicos, além do fato do tratamento com levotiroxina não ter causado resultados satisfatórios, uma vez que havia presença de lesões irreversíveis.

Dos animais apresentados por Glass et al. (2013), dois apresentaram remissão de seus quadros, um deles sem indicação do tempo de melhora e o outro dentro de duas semanas, porém, pelo fato do segundo animal ter tido um infarto isquêmico cerebelar, não se deve descartar a possibilidade da lesão ter sido autolimitante, ou seja, ter se resolvido sozinha, independentemente do tratamento, assim como no casos de Higgins, Rossmeisl e Panciera (2006). O animal que não apresentou remissão completa teve melhora do *head tilt* e do déficit de resposta a ameaça dentro 24 horas após o início do tratamento, duas semanas depois apresentou melhora discreta no caminhar e na força, porém, uma semana depois houve piora do quadro clínico com dificuldade respiratória e, durante o exame neurológico, apresentou-se letárgico e ambulatório. A pedido do tutor foi eutanasiado e realizada necropsia.

Durante o exame necroscópico ficou evidente a presença de tireoidite linfocítica reafirmando o diagnóstico de hipotireoidismo primário; havia presença de necrose de miofibras decorrentes de dano isquêmico, ou seja, uma lesão irreversível. Como não houve análise do cérebro e muito menos da medula espinhal, supostamente os sinais clínicos apresentados pelo animal ocorreram em consequência da presença de aterosclerose no sistema nervoso central, uma vez que tal lesão foi encontrada durante o exame nos rins, baço e pulmões, que mais uma vez, pode ter levado a dano isquêmico irreversível, semelhante ao que ocorreu com o animal do relato de Blois et al. (2008).

Bem como um dos cães de Higgins, Rossmeisl e Panciera (2006) que permaneceu com um sinal clínico residual, o animal do relato de caso Rushton, Leshnick e Nell (2013), uma cadela da raça Rottweiler, conseguiu com oito semanas

de tratamento melhora de todos os sinais apresentados com exceção da permanência de estrabismo convergente no olho direito de grau leve. Pode ser que com a continuação do tratamento esse sinal também desaparecesse, porém um *follow-up* dezoito meses após a primeira consulta foi informado que o animal veio a óbito; não havia registro da melhora ou não do estrabismo, e, como não foi realizada necropsia, não se sabe se a causa mortis estava relacionada ao hipotireoidismo.

Tsuboi et al. (2013) analisaram três cães com polineuropatias de etiologias variadas, dentre eles um cão da raça Beagle com diagnóstico de hipotireoidismo aos três anos, apresentou desenvolvimento gradual dos sinais clínicos neurológicos ao longo dos anos, sendo diagnosticado aos dez uma desmielinização de nervos sensitivos. O animal foi tratado com levotiroxina até a sua morte com onze anos de idade.

Foi realizada necropsia e como o objetivo do estudo envolvia a realização de eletrodiagnóstico, há foco na análise dos nervos do animal, desta forma, o desenvolvimento dos sinais clínicos gradualmente provavelmente ocorreu como consequência de lesões irreversíveis como a presença de atrofia axonal difusa em raízes nervosas sensitivas (mais severa) e motoras associada à proliferação de tecido fibroso conectivo.

Apesar da falha em induzir polineuropatia associada ao hipotireoidismo experimentalmente, não se pode excluir sua possibilidade; o mecanismo em cães não foi elucidado ainda, mas em humanos a causa mais provável é sua ocorrência pela alteração do metabolismo alterado das células de *Schwann* que levam a uma deposição de mucina resultando em desmielinização e em defeitos severos no metabolismo dos neurônios causando alteração no transporte axonal atrofiando nervos (TSUBOI et al., 2013).

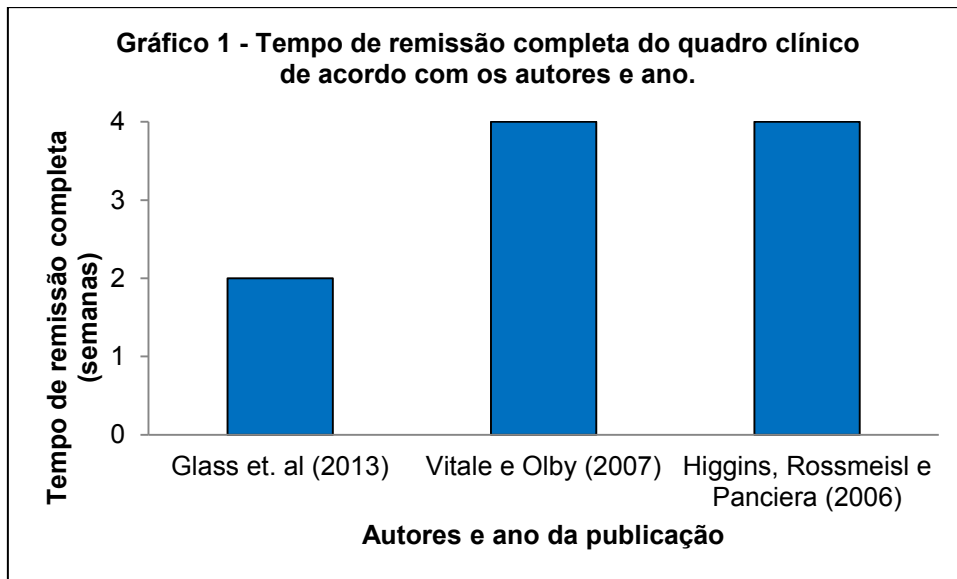
Por fim, Giza et al. (2016) analisam a melhora do déficit motor 24 cães pós-tratamento com levotiroxina, com devido reajuste de dose de acordo com as respostas clínicas de cada animal. Treze animais apresentaram remissão completa do déficit motor, dentre os quais dois também apresentavam sinais vestibulares e permaneceram com *head tilt* residual, assim como o ocorrido no caso de Higgins,

Rossmeisl e Panciera (2006) que citam ser um sinal comum apresentado no cão hipotireoideo; portanto pode-se afirmar que onze animais apresentaram remissão completa dos sinais clínicos neurológicos analisados. Como a tiroxina age como neurotransmissor do sistema nervoso central, sua diminuição pode resultar em disfunção da condução para o sistema nervoso central em consequência de desmielinização segmentar (GIZA et al., 2016). A desvantagem do estudo foi a impossibilidade do autor em excluir a possibilidade de inclusão de polineuropatias decorrentes de desmielinização inflamatória crônica e de denervação distal.

Alguns animais dos artigos analisados apresentaram infarto em diferentes regiões cerebrais (HIGGINS, ROSSMEISL e PANCIERA, 2006; VITALE e OLBY, 2007; GLASS et al., 2013), tal fato pode ter ocorrido, pois cães com hipotireoidismo podem ter problemas com hipercoagulação sanguínea e consequente risco ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos por aterosclerose na vasculatura cerebral (GLASS et al., 2013). A aterosclerose também pode estar presente em outros órgãos e artérias importantes que podem simular a presença de sinal neurológico como no caso do cão de Vitale e Olby (2007) que possuía aterosclerose nos membros pélvicos causando alterações também compatíveis com neuropatia periférica.

Assim, vale ressaltar a necessidade de estudos mais controlados e específicos que acompanhem os animais analisados a fim de evitar a presença de doenças concomitantes que possam influenciar no diagnóstico, erros de manejo e tratamento por parte do tutor, bem como a presença de lesões autolimitantes ou irreversíveis no sistema nervoso central ou periférico que possam influenciar na conclusão a respeito da eficácia do tratamento.

O tempo ocorrência da remissão completa dos sinais neurológicos apresentados nos artigos (Gráfico 1) variou de duas semanas (GLASS et al., 2013) a quatro semanas (HIGGINS; ROSSMEISL; PANCIERA, 2006), porém não se pode excluir a possibilidade de presença de eventos auto limitantes e nos casos em que não houve melhora do quadro, não se pode excluir a possibilidade da existência de lesões irreversíveis ou de tempo de tratamento insuficiente para reversão do quadro.



4. CONCLUSÃO

O hipotireoidismo é uma enfermidade comum na clínica de pequenos animais onde sinais neurológicos não são comuns, mas podem ser sua única forma de manifestação influenciando de forma negativa o correto diagnóstico da enfermidade, tornando-o um importante diagnóstico diferencial para neuropatias. De forma geral, a levotiroxina apresentou-se eficaz na reversão do quadro clínico neurológico, deixando em alguns casos sequelas que podem ser resultado de lesões irreversíveis ao tecido nervoso ou do tempo insuficiente para a reversão completa do quadro clínico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLOIS, Shauna L. et al. A case of primary hypothyroidism causing central nervous system atherosclerosis in a dog. **The Canadian Veterinary Journal: La Revue vétérinaire canadienne**, Canadá, v. 49, n. 8, p.789-792, ago. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2465784/>>. Acesso em: 06 maio 2017

GLASS, Eric N. et al. **Hypothyroid-associated neurologic signs in dogs**: Explore three cases of dogs with neurologic signs that were found to have hypothyroidism, and see when you should test for this disease in your patients with neuromuscular signs. 2013. Disponível em: <<http://veterinarymedicine.dvm360.com/hypothyroid-associated-neurologic-signs-dogs>>. Acesso em: 06 maio 2017.

GIZA, Elżbieta Gabriela et al. Electrodiagnostic studies in presumptive primary hypothyroidism and polyneuropathy in dogs with reevaluation during hormone replacement therapy. **Acta Veterinaria Scandinavica**, [s.l.], v. 58, n. 1, p.1-10, dez. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13028-016-0212-9>.

HIGGINS, Michael A.; ROSSMEISL, John H.; PANCIERA, David L.. Hypothyroid-Associated Central Vestibular Disease in 10 Dogs: 1999-2005. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 20, n. 6, p.1363-1369, nov. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb00752.x>. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2006.tb00752.x/abstract>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 2394 p.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 556 p.

NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guillermo. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2010. 1468 p.

TSUBOI, Masaya et al. Pathological Features of Polyneuropathy in Three Dogs. **Journal Of Veterinary Medical Science**, [s.l.], v. 75, n. 3, p.327-335, 2013. Japanese Society of Veterinary Science. <http://dx.doi.org/10.1292/jvms.12-0224>. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/advpub/0/advpub_12-0224/_article>. Acesso em: 20 maio 2017.

ROSSMEISL, J.h.. Resistance of the Peripheral Nervous System to the Effects of Chronic Canine Hypothyroidism. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.875-881, 16 abr. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0515.x>.

RUSHTON, James Oliver; LESCHNIK, Michael; NELL, Barbara. Suspected hypothyroid-associated neuropathy in a female rottweiler dog. **Canadian Veterinary Journal: La**, Canadá, v. 54, n. 4, p.368-372, abr. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3595940/>>. Acesso em: 08 maio 2017.

VITALE, Christina L.; OLBY, Natasha J.. Neurologic Dysfunction in Hypothyroid, Hyperlipidemic Labrador Retrievers. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 21, n. 6, p.1316-1322, nov. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01954.x>.

ZACHARY, James F.; MCGAVIN, M. Donald. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5. ed. Si: Elsevier Editora, 2013. 1324 p.