

MATEUS DO AMARAL FREITAS

HIPOTIREOIDISMO EM CÃES: ASPECTOS GERAIS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptora: *Profa. Dra. Sheila Canevese Rahal*

Botucatu

2009

MATEUS DO AMARAL FREITAS

HIPOTIREOIDISMO EM CÃES: ASPECTOS GERAIS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário.

Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptora: *Prof. Adj. Sheila Canevese Rahal*

Coordenador de Estágios: *Prof. Adj. Francisco José Teixeira Neto*

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA
INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Freitas, Mateus do Amaral.

Hipotireoidismo em cães: aspectos gerais / Mateus do Amaral Freitas. –
Botucatu : [s.n.], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Medicina Veterinária) – Universidade
Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu,
2009

Preceptor: Sheila Canevese Rahal

1. Cão - Doenças - Aspectos endócrinos 2. Hipotireoidismo 3. Endocri-
nologia veterinária

Palavras-chave: Cães; Endocrinologia; Hipotireoidismo; Testes endócrinos

RESUMO

FREITAS, MATEUS DO AMARAL. *Hipotireoidismo em cães: aspectos gerais*. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Atuação: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Hipotireoidismo é uma endocrinopatia comum em cães causada por insuficiente produção e secreção de hormônios tireoideos. A maioria dos cães afetados tem o hipotireoidismo primário que resulta da tireoidite linfocítica, atrofia idiopática da tireóide ou, mais raramente, de destruição neoplásica. O hipotireoidismo secundário resultante da inadequada secreção da tireotrofina (hormônio tireotrófico – TSH) pela glândula pituitária é menos reconhecido. O hipotireoidismo terciário resultante da deficiência do hormônio liberador de tiroxina (TRH) pelo hipotálamo não tem sido documentado em cães. O diagnóstico do hipotireoidismo em cães é feito com base nos sinais clínicos, resultados da rotina laboratorial, testes da função da glândula tireóide e resposta a reposição dos hormônios da tireóide. Infelizmente, os testes têm alta sensibilidade mas baixa especificidade para uso no diagnóstico de hipotireoidismo. A suplementação do hormônio tireóideo é indicada para o tratamento do hipotireoidismo confirmado e para tentativa de diagnóstico de hipotireoidismo por meio da resposta clínica à terapia.

Palavras-chave: cães, endocrinologia, hipotireoidismo, testes endócrinos

ABSTRACT

FREITAS, MATEUS DO AMARAL. Hypothyroidism in dogs: general aspects. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Atuação: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Hypothyroidism is a common endocrine disorder in dogs caused by insufficient production and secretion of thyroid hormones. Most affected dogs have primary hypothyroidism that results from lymphocytic thyroiditis, idiopathic thyroid atrophy, or more rarely, neoplastic destruction. Secondary hypothyroidism resulting from inadequate secretion of thyrotropin (thyroid-stimulating hormone –TSH) from the pituitary gland is less commonly recognized. Tertiary hypothyroidism resulting from a deficiency of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone (TRH) has not been documented in dogs. The diagnosis of hypothyroidism in dogs is made on the basis of clinical findings, results of routine laboratory and thyroid gland function tests and response to thyroid hormone replacement. Unfortunately, these tests have high sensitivity, but low specificity, for use in the diagnosis of hypothyroidism. Thyroid hormone supplementation is indicated for the treatment of confirmed hypothyroidism and for the diagnoses of the disease through clinical response to trial therapy.

Key words: dogs, endocrinology, hypothyroidism, endocrine tests

SUMÁRIO

Resumo.....	2
<i>Abstract</i>	3
1.INTRODUÇÃO.....	5
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 Etiologia.....	7
2.2 Epidemiologia.....	8
2.3 Sinais Clínicos.....	9
2.4 Síndrome do eutireóideo doente.....	11
2.5 Diagnóstico.....	11
2.5.1 Diagnóstico em animais tratados.....	15
2.5.2 Diagnóstico em filhotes.....	16
2.5.3 Fatores que interferem nos testes diagnósticos.....	16
2.6 Diagnósticos diferenciais.....	16
3. TRATAMENTO.....	16
3.1 Ausência de resposta.....	17
3.2 Prognóstico.....	18
4. CONCLUSÃO.....	18
5. REFERENCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

A tireóide é uma glândula endócrina presente em todos os vertebrados. Na embriogênese, sua origem é endodérmica e o desenvolvimento ocorre na porção cefálica do tubo digestório. A tireóide é composta por dois lobos situados abaixo da laringe, em cada lado da traquéia, unidos por uma porção estreita de tecido denominado istmo. Suas funções envolvem a concentração de iodo e a síntese, armazenamento e secreção dos hormônios tireoideanos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

A glândula tireóide tem como unidades anatômicas funcionais os folículos tireoideanos, que são compostos por uma camada de células foliculares distribuídas em arranjo circular. Essas células foliculares secretam para o interior do folículo o colóide, que é a principal forma de armazenamento dos hormônios tireóideos. Os espaços entre os folículos têm, além de parênquima, as células parafoliculares, que são secretoras de calcitonina, hormônio associado ao metabolismo do cálcio (GRECO e STABENFELDT, 2004; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

Para o processo de síntese dos hormônios tireoideanos são necessárias duas moléculas importantes: a tirosina e o iodo. A tirosina é parte de uma grande molécula chamada tireoglobulina, que é formada dentro da célula folicular e secretada para dentro do lúmen folicular. Já o iodo, ingerido na alimentação, é convertido em iodeto no trato gastrintestinal, absorvido pela circulação e transportado até a tireóide, onde é retido pelas células foliculares por mecanismos de transporte ativo da membrana plasmática basal (GRECO e STABENFELDT, 2004).

Na glândula tireóide, sob estímulo do TSH (hormônio tireotrófico), o colóide, contendo tirosina, é absorvido para dentro da célula tireoideana e é incorporado ao iodeto. Se uma molécula de iodeto se acopla a uma molécula de tirosina, ele é chamado de monoiodotirosina (MIT), e se duas moléculas são acopladas, ele é chamado de diiodotirosina (DIT). Estes sofrem ligações moleculares, em que duas moléculas de DIT formam o hormônio tiroxina (tetraiodotironina ou T_4) e uma molécula DIT e uma MIT formam a triiodotironina (T_3) (GRECO e STABENFELDT, 2004; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

A T_4 é sintetizada e secretada pela tireóide, sendo encontrada em maior proporção na circulação. No sangue, a maior parte da T_4 encontra-se na forma conjugada, ou seja, ligada a proteínas plasmáticas, onde atua como reservatório e tampão para manutenção adequada do hormônio livre no plasma. O restante está na forma livre (fT_4), que é biologicamente ativa e

capaz de entrar na célula e exercer o “feed back” negativo no eixo hormonal. Embora toda T_4 seja secretada pela tireóide, ela é rapidamente desiodada nas células-alvo para formar a T_3 ativa ou T_{3r} reversa (GRECO e STABENFELDT, 2004; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

A maior parte da formação de T_3 ocorre fora da glândula tireóide pelo processo de desiodação de T_4 , por meio da remoção do iodeto pela enzima 5'-monodesiodinase. Os tecidos que tem maior concentração dessas enzimas são o fígado, rins e musculatura (GRECO e STABENFELDT, 2004). A T_3 ativa é produzida durante estados metabólicos normais e apesar de estar em pequena quantidade, é o hormônio metabolicamente ativo capaz de exercer maiores efeitos fisiológicos, com uma capacidade (3 a 5 vezes maior que o fT_4) de entrar na célula e se ligar aos receptores (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). A T_3 reversa é biologicamente inativa, sendo produzida somente pelo processo de desiodação, ou seja, extratireoideano durante estados doentios, inanição ou catabolismo endógeno excessivo (GRECO e STABENFELDT, 2004).

A regulação das concentrações dos hormônios tireoideanos é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. A liberação pelo hipotálamo do TRH (hormônio liberador da tiroxina) estimula a produção de TSH pela hipófise anterior, que estimula por sua vez a tireóide na produção de T_3 e T_4 . Os hormônios da tireóide exercem um retrocontrole negativo sobre o hipotálamo e a hipófise diminuindo a secreção de TRH e TSH por essas glândulas. (NELSON, 2006).

Entre os efeitos dos hormônios tireoidianos sobre o organismo podem ser citados: a ativação do metabolismo, o desenvolvimento fetal, particularmente nos sistemas esquelético e nervoso, e a estimulação da síntese de proteínas e enzimas (GRANDJEAN, 2001; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Também apresentam uma marcante ação inotrópica no coração, estimulam a eritropoiese e a formação e reabsorção óssea (GRECO e STABENFELDT, 2004).

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever os aspectos gerais do hipotireoidismo em cães, enfatizando a etiologia, os sinais clínicos, formas de diagnóstico e tratamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Etiologia

O hipotireoidismo é uma afecção clínica endócrina causada por produção ou secreção ineficiente de hormônios tireoidianos. Essa enfermidade pode ser classificada de acordo com a localização do problema dentro do complexo glandular hipotálamo-hipófise-tireóide. O hipotireoidismo pode ser classificado em primário, secundário, terciário e congênito (TILLEY e SMITH, 2000; NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007).

O hipotireoidismo primário é o tipo mais comum em cães, acometendo 90% dos casos, decorrente de problemas na própria tireóide, geralmente causando sua destruição. Os dois achados histológicos mais comuns nesse distúrbio são a tireoidite linfocítica (50%) e a atrofia idiopática da glândula tireóide (40-45%) (FELDMAN e NELSON, 1996; NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007).

A tireoidite linfocítica é um distúrbio imunologicamente mediado, caracterizado por uma infiltração difusa de linfócitos, plasmócitos e macrófagos na glândula tireóide com progressiva destruição dos folículos tireoidianos. Essa doença é um distúrbio que envolve mecanismos do sistema imune humoral e é caracterizado pelo aumento da circulação de anticorpos contra antígenos da tireóide, incluindo tireoglobulina e T₃. Nessa doença é provável que ocorra uma alteração na função supressora dos linfócitos T, permitindo que esses linfócitos ataquem as células foliculares e que os linfócitos T *helper* induzam uma diferenciação celular produzindo anticorpos anti-tireóide (NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007). A progressão da doença é lenta e as alterações patológicas ocorrem antes do aparecimento dos sinais clínicos. Os fatores desencadeantes ainda não são bem conhecidos, porém fatores genéticos indubitavelmente desempenham um papel (NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007). Entre as raças encontradas com uma maior predisposição para a tireoidite linfocítica estão o borzoi, o beagle, o dinamarquês e o cocker spaniel (BRUYETTE, 2003).

A atrofia idiopática da glândula tireóide é caracterizada pela perda do parênquima tireoidiano e substituição por tecido adiposo ou fibroso. Não apresenta infiltrado inflamatório e sua causa não está bem definida, podendo ser um distúrbio degenerativo primário ou um estágio final de uma tireoidite linfocítica auto-imune (BRUYETTE, 2003; NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007). O hipotireoidismo primário pode ser ainda decorrente de algum processo neoplásico ou iatrogênico, como remoção cirúrgica, medicamentos antitireóides e tratamentos com iodo radioativo (NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007).

O hipotireoidismo secundário é consequência da falha no desenvolvimento hipofisário ou pela disfunção das células tireotróficas da hipófise, que resultam na diminuição da secreção de TSH e secundariamente na deficiência de T₃ e T₄ (NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007). As etiologias envolvidas podem ser tumores pituitários, má formação congênita da glândula pituitária (cão pastor alemão), deficiência isolada de TSH, processos iatrogênicos como tratamento cirúrgico, radioativo, medicamentoso (principalmente por glicocorticóides) ou por doenças como hiperadrenocorticismo ou síndrome do eutireóideo doente (BRUYETTE, 2003; SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004; NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007).

O hipotireoidismo terciário é consequência da secreção deficiente do TRH pelos neurônios peptidérgicos nos núcleos supra-óptico e paraventriculares do hipotálamo. A ausência de secreção de TRH pode ocasionar uma deficiência na secreção de TSH e atrofia folicular secundária da tireóide. Esse tipo de afecção não foi relatado em cães e pode ser considerada extremamente rara. (NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007).

O hipotireoidismo congênito foi relatado em filhotes de cães, embora seja uma afecção rara e em geral os animais vêm a óbito precocemente (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004; GRAHAM et al., 2007). O hipotireoidismo causado em filhotes tem como denominação cretinismo (BEAVER e HAUGH, 2003; NELSON, 2006). As causas documentadas do hipotireoidismo congênito primário incluem ingestão dietética deficitária de iodo, disormoniogênese (um defeito na organificação do iodo) e disgenesia tireoidiana. O hipotireoidismo secundário resultante da aparente deficiência de TSH foi relatado em uma família de schnauzers gigantes e em um boxer (NELSON, 2006; GRAHAM et al., 2007).

2.2 Epidemiologia

O hipotireoidismo geralmente acomete animais de meia-idade, entre 4 e 10 anos. Os sintomas tendem a aparecer precocemente em raças predispostas (boxer, dachshund, doberman, golden retriever, dinamarquês, setter, schnauzer mini e gigante, pointer, poodle, beagle, cocker spaniel, sheepdog, dálmata). Não existe predisposição sexual aparente (NELSON, 2006), porém pode ocorrer ainda uma maior predisposição em raças puras do que em raças mestiças e uma maior prevalência em animais de porte médio a grande (BEAVER e HAUGH, 2003).

A castração é um fator predisponente e isso tem sido associado ao efeito dos hormônios sexuais no sistema imune (GRAHAM et al., 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). No entanto, em um estudo realizado no Reino Unido, não foi encontrada uma relação

estatisticamente significativa entre raças, idade ou estado reprodutivo na população canina com hipotireoidismo (DIXON et al., 1999).

2.3 *Sinais clínicos*

Os hormônios tireoidianos influenciam na função de vários órgãos e por isso, os sinais de hipotireoidismo são muito variados, podendo ser isolados ou associados e ocorrem de maneira gradual e sutil. A severidade desses sinais tem relação direta com a idade do animal e o tempo de acometimento do animal pela doença (BEAVER e HAUGH, 2003; NELSON, 2006).

De uma maneira geral, independente da causa da lesão, os sinais clínicos apresentados são similares. O hormônio tireóideo exerce o controle na taxa metabólica e no consumo de oxigênio na maioria dos tecidos. Sua deficiência resulta na maioria das vezes em alterações metabólicas como letargia, inatividade, ganho de peso sem aumento do apetite, intolerância ao frio (o animal procura lugares mais quentes), retardo mental e intolerância a exercícios. Esses sinais normalmente aparecem de forma sutil e gradual não sendo percebidos pelos proprietários (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Entre alterações mais encontradas, estão as anormalidades dermatológicas, observadas em 60% a 80% dos casos em cães com hipotireoidismo (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Os sinais cutâneos clássicos incluem alopecia bilateral geralmente simétrica não pruriginosa que poupa a cabeça e as extremidades. A cauda do animal pode ser afetada sendo denominada cauda de rato, pois quando ocorre a queda dos pêlos nas áreas de constante atrito, estes demoram a crescer ou não crescem mais, deixando a região alopécica. A alopecia endócrina não pruriginosa não é patognomônica de hipotireoidismo mas a doença pode ser diagnosticada se o animal apresentar conjuntamente sinais clínicos típicos do hipotireoidismo (FELDMAN, 1996; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Hiperqueratose e hiperpigmentação podem ocorrer (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004). Um acúmulo dérmico de mucopolissacarídeos pode levar a um edema não penetrante denominado mixedema que ocorre particularmente na área facial produzindo a chamada “fácies trágica” clássica, associada ao hipotireoidismo. Cães com a afecção podem desenvolver piodermite secundária, seborréia (seca ou oleosa) e otite externa (TILLEY e SMITH, 2000).

A axoniopatia e a desmielinização segmentar induzida pelo hipotireoidismo podem provocar sinais relacionados ao sistema nervoso central (SNC) ou periférico. As alterações no SNC também podem ser decorrentes de acúmulo de mucopolissacarídeos ou por hiperlipemia ou aterosclerose cerebral (NELSON, 2006).

As alterações neuromusculares podem indicar fraqueza, atrofia muscular, ataxia, arrastamento de membros, com fricção excessiva da parte dorsal das falanges, paresia, convulsão, sintomas vestibulares, paralisia de vários nervos cranianos (facial, trigêmio e vestibulococlear) (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Todos esses sinais clínicos tiveram melhora após o tratamento de hipotireoidismo (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Estudos estão sendo feitos com o intuito de relacionar o hipotireoidismo com alteração de comportamento como agressividade, porém ainda não há nada de definitivo (BEAVER e HAUGH, 2003). No entanto, o hipotireoidismo deve ser utilizado como diagnóstico diferencial para alteração de comportamento como agressividade (BEAVER e HAUGH, 2003; NELSON, 2006).

A relação entre o hipotireoidismo e paralisia laríngea, hipomotilidade esofágica ou surgimento de megaesôfago permanece controversa, pela dificuldade de se provar uma relação de causa e efeito, visto o tratamento de hipotireoidismo geralmente não melhorar os sinais clínicos causados pela paralisia laríngea ou hipomotilidade esofágica ou megaesôfago. Sendo assim, o hipotireoidismo talvez exacerba os sinais dessas afecções e não seja a origem delas (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Historicamente, acreditava-se que o hipotireoidismo causava perda de libido, atrofia testicular, e oligospermia ou azospermia em caninos adultos. Porém, recentes estudos com beagles, mostraram não ter qualquer efeito deletério do hipotireoidismo em qualquer aspecto da função reprodutiva masculina (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Em fêmeas, demonstrou-se que o hipotireoidismo pode ocasionar intervalos de interestro prolongados e ausência de ciclo na cadela. Anormalidades reprodutivas adicionais incluem ciclo estral fraco ou silencioso, sangramento prolongado no estro (que pode ser causado por problemas adquiridos no sistema de coagulação), galactorrêia inapropriada e ginecomastia (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

As anormalidades cardíacas são raras e o eletrocardiograma pode mostrar bradicardia, decréscimo na amplitude das ondas *p* e *r* e ondas *t* invertidas (NELSON, 2006). As anormalidades cardíacas são reversíveis com suplementação dos hormônios tireóideos (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Os sinais oculares são também raros e provavelmente decorrem da hiperlipidemia secundária podendo apresentar uveíte, depósitos de lipídeos e ulceração na córnea. (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Outras alterações pouco frequentes são distúrbios gastrintestinais (diarréia, constipação), associações de desordem endócrinas imuno-mediadas (como diabetes e

hipoadrenocorticismo) (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004; NELSON, 2006).

No cretinismo (congenito), na medida em que aumenta o tempo do surgimento das manifestações clínicas, a aparência clínica dos animais funde-se com aquele do hipotireoidismo adulto. O crescimento retardado e o desenvolvimento mental prejudicados são sinais cardeais do cretinismo. Observa-se ainda tamanho corpóreo desproporcional, com cabeça grande e larga, língua protraída e espessa, quadris quadrados e largos, membros curtos e erupção dentária retardada. As alterações dermatológicas são similares com o hipotireoidismo adulto (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). O diagnóstico diferencial para a falha de crescimento apresentada por esses animais inclui causas endócrinas (deficiência de hormônio de crescimento-nanismo) e não-endócrinas (desnutrição, má-digestão, hidrocefalia) (NELSON, 2006).

2.4 *Síndrome do eutireóideo doente*

Essa síndrome refere-se à supressão das concentrações séricas do hormônio tireoidiano em caninos eutireóideos em resposta a doenças concomitantes. Uma diminuição nas concentrações séricas do hormônio da tireóide pode resultar de um declínio na secreção de TSH secundário à supressão do hipotálamo ou da hipófise, de uma diminuição de T₄. Acredita-se que a diminuição subsequente no T₄ total sérico e, em muitos casos, das concentrações do fT₄ representa uma adaptação fisiológica do organismo, com o propósito de diminuir o metabolismo celular durante períodos de enfermidade. Apesar de as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos serem sugestivas, podendo chegar entre 0,5 e 1,0 µg/dl, não é hipotireoidismo. Quanto mais grave a doença, maior a supressão. O tratamento deve ser baseado na resolução da doença concomitante, não precisando suplementar com hormônio, uma vez que as concentrações hormonais voltam ao normal com o tratamento. (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004; NELSON, 2006).

2.5 *Diagnóstico*

Devido à variedade de sinais clínicos não patognomônicos e as limitações dos testes da glândula tireóide que possuem alta sensibilidade mas baixa especificidade, o hipotireoidismo pode ser facilmente diagnosticado erroneamente (MELIÀN,1998; BRUYETTE, 2003). O diagnóstico do hipotireoidismo é baseado nos sinais clínicos, testes de função da tireóide e na resposta da terapia de reposição hormonal (NELSON, 2006).

Os achados laboratoriais mais consistentes em animais hipotiroideos são hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (devido a uma redução de lipólise lipoprotéica periférica, redução de utilização hepática e aumento da produção hepática de colesterol). Esse aumento também é atribuído à redução da excreção de colesterol biliar, sendo a última identificada como lipemia (NELSON, 2006).

Anemia arregenerativa normocítica normocrômica discreta é um achado de menor consistência (devido à ausência de efeito estimulatório direto dos hormônios tireoidianos nos precursores eritróides na medula óssea e a queda nas demandas periféricas pelo oxigênio parecem ser os responsáveis). O leucograma é tipicamente normal e a contagem de plaquetas pode estar normal ou aumentada. Pode ocorrer aumento de leve a moderado nas atividades da CPK, ALT, AST, GGT e FA, sinais não patognômicos. Em alguns cães com hipotireoidismo congênito, pode ser observada hipercalcemia leve. A urinálise não revela alterações (NELSON, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Nos achados histopatológicos, as biópsias de pele são geralmente realizadas em caninos com suspeita de alopecia endócrina, especialmente se os testes diagnósticos de triagem (incluindo testes de avaliação da função da glândula tireóide) não identificarem a causa. Algumas alterações histopatológicas consideradas específicas do hipotireoidismo podem ser observadas como pele espessada, aumento de conteúdo de mucina dérmica, comedões, as quais constituem uma indicação para uma avaliação subsequente da função da glândula tireóide (NELSON, 2006). Já a biópsia tireoidiana é um método extremamente útil e confiável para o diagnóstico do hipotireoidismo e diferenciação das formas primária e secundária (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004). Esse procedimento é invasivo e pode levar a paralisia de laringe e/ou lesão de tecido da paratireóide (PANCIERA, 1999).

Nos exames de imagem, o raio X convencional não é um procedimento de rotina para a avaliação de hipotireoidismo canino. Se o hipotireoidismo desenvolveu-se a partir de um tumor invasivo da tireóide, o raio X torácico pode ajudar na visualização de metástases. Cães com hipotireoidismo congênito podem mostrar anormalidades ósseas como atraso no fechamento das epífises, disgenesia epifiseal, corpo vertebral diminuído, entre outras (FELDMAN, 1996).

Os achados ultrassonográficos de cães hipotiroideos são variáveis e incluem hipoecogenicidade do parênquima comparado com a musculatura ao redor, decréscimo no tamanho e volume dos lobos e de toda glândula e superfície irregular da cápsula. Resultados sugestivos na ultra-sonografia podem ser úteis juntamente com os testes endócrinos para

diferenciar cães hipotireoideos de cães eutireoideos com doença não tireóidea (BROMEL et al., 2005; MARCO e LARSSON, 2006).

A cintigrafia nuclear consiste na determinação da absorção do iodo radioativo pela glândula tireóide num determinado período de tempo. Em cães normais, o pico da absorção (48-72 horas após a administração) é de 15% da dose administrada. A absorção de menos de 5% da dose caracteriza um cão com hipotireoidismo primário. Esse teste mostra-se relativamente insensível para o hipotireoidismo, sendo impraticável para o uso de rotina (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004).

Os testes da função da glândula tireóide, que mensuram as concentrações de T_4 e fT_4 juntamente com a concentração sérica de TSH, são os mais indicados e utilizados para avaliar a função da tireóide em cães suspeitos de hipotireoidismo. Como a T_3 e a rT_3 , na grande maioria, são formadas em locais extratireoidianos, a mensuração das concentrações séricas de T_3 , fT_3 e rT_3 não é recomendada para avaliação da glândula tireóide nos caninos ou pelo menos não é um teste de primeira escolha (NELSON, 2006; FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Os principais testes utilizados são:

- *Concentração sérica basal de T_4 total*: essa determinação é realizada pela técnica de radioimunoensaio (RIA), mais exata do que o método ELISA e pode propiciar importante informação para o descarte do diagnóstico de hipotireoidismo (NELSON, 2006). O teste da concentração total de T_4 inclui a mensuração da T_4 livre e da T_4 ligada às proteínas do sangue. (KEMPPAINEN e BEHREND, 2001; NELSON, 2006). O problema quando se usa esse método para o diagnóstico de hipotireoidismo é o fato dos animais não hipotireoideos apresentarem concentrações baixas ou no limite inferior de T_4 , ou seja, os valores de animais eutireoideos e hipotireoidismo acabam sobrepondo-se. Esse fato pode ocorrer devido a vários fatores como flutuação sérica normal de T_4 , variação devido a idade e a raça, doença não tireóidea e influência de certas drogas (NELSON, 2006). Kemppainen e Behrend (2001) consideraram valores entre 1,5 e 4,3 $\mu\text{g/dl}$ normais e valores abaixo de 0,85 $\mu\text{g/dl}$ consistentes com cães hipotireoideos. Nelson (2006) não recomenda a utilização de um valor arbitrário de T_4 sérico para distinguir o eutireoidismo do hipotireoidismo, mas sim a avaliação dos resultados com base na anamnese, no exame físico e outros dados clínicos patológicos. Scott-Moncrieff e Guptill-Yoran (2004) aconselham confirmar o diagnóstico de hipotireoidismo com um teste dinâmico da função tireoidiana como, por exemplo, o teste de estimulação com TSH ou TRH.

- *Concentração sérica basal de fT_4* : é melhor que a mensuração de T_4 total para avaliar a função da glândula tireóide pois a concentração da fT_4 é menos afetada por fatores que alteram a ligação protéica. (PETERSON et al., 1997; NELSON, 2006; FERGUSON, 2007).

Além disso, a fT_4 parece ser menos afetada por doenças não tireóideas e pelo uso de drogas do que a T_4 total (KEMPPAINEN e BEHREND, 2001; NELSON, 2006). O melhor método para determinação sérica de fT_4 é a diálise de equilíbrio modificada (MED). Os anticorpos anti-hormônio da tireóide circulantes não interferem nos resultados de fT_4 determinados pelo método de MED (NELSON, 2006). De acordo com Scott-Moncrieff e Guptill-Yoran (2004), esse método é difícil e demorado, sendo muitas vezes substituído alternativamente por radioimunoensaios (RIE) próprios para o uso humano, que infelizmente não mostram resultados fidedignos. Nelson (2006) preconizou que os valores séricos de fT_4 obtidos pela técnica modificada de diálise de equilíbrio superiores a 1,5 ng/dl são consistentes com eutireoidismo e valores inferiores a 1 ng/dl (principalmente inferiores a 0,5 ng/dl) são sugestivos de hipotireoidismo, admitindo-se que a anamnese, o exame físico e as anormalidades laboratoriais também sejam consistentes com a doença.

- *Concentrações de T_3 total*: essa mensuração não é recomendada para o diagnóstico de hipotireoidismo pois concentrações de T_3 mostram-se normais em muitos cães hipotiroideos (MELIÀN, 1997; NELSON, 2006). Concentrações elevadas de T_3 e T_4 em cães com suspeita de hipotireoidismo podem ser consistentes com a presença de anticorpos contra os hormônios tireóideos (PETERSON et al., 1997; NELSON, 2006; FERGUSON, 2007).

- *Concentração basal de TSH canino endógeno*: Atualmente existem duas provas de TSH canino (TSHc) considerados: o teste imunoradiométrico disponível e um teste caseiro. Infelizmente, as concentrações mensuradas do TSHc em cães hipotiroideos sobrepõem os valores de cães eutiroídeo com doença concomitante, e cerca de 20% de caninos hipotiroídeos tem concentrações de TSHc normais (inferiores a 0,6 ng/dl) (NELSON, 2006). Em muitos estudos, a sensibilidade e a especificidade do teste de TSHc tem atingido aproximadamente 80% (NELSON, 2006). A concentração de TSHc deve sempre ser interpretada em conjunto com as concentrações séricas de T_4 e fT_4 , onde em uma amostra com T_4 e fT_4 baixos e TSHc alta em um animal com histórico e exames compatíveis embasam um diagnóstico de hipotireoidismo primário. Já o encontro de concentrações normais de TSHc, T_4 e fT_4 descarta o hipotireoidismo. Qualquer outra combinação de concentrações séricas TSHc, T_4 e fT_4 é de difícil interpretação (NELSON, 2006).

- *Teste de estimulação com TSH e TRH*: avaliam a resposta da tireóide frente à administração exógena de TSH e TRH. Em cães que apresentam baixas concentrações de hormônio da tireóide, esse teste diferencia o hipotireoidismo da síndrome do eutiroídeo doente. O teste de estimulação com TSH é indicado quando o diagnóstico da enfermidade não ficou bem estabelecido depois do histórico, achados no exame físico, dados clinicopatológicos; quando as concentrações dos hormônios tireóideos não foram esclarecedoras; e diferenciar o

hipotireoidismo de outras condições que reduzem os níveis de T_4 . (FELDMAN, 1996; NELSON, 2006). Os cães eutireóides apresentam concentrações séricas de T_4 após a administração de TSH exógeno superior a 3 $\mu\text{g/ml}$, ao passo que cães com hipotireoidismo primário apresentam concentrações inferiores a 1,5 $\mu\text{g/ml}$. Animais com hipotireoidismo secundário e terciário têm diferentes respostas a administração do TSH exógeno. A resposta dependerá da duração da doença e da severidade da atrofia da glândula tireóide (FELDMAN, 1996; FERGUSON, 2007). Na literatura, foram recomendados inúmeros protocolos de estímulo com TRH. Doses acima de 0,1mg/kg podem provocar efeitos colaterais como sialorréia, micção, defecação, vômito, miose, taquicardia, taquipnéia (NELSON, 2006).

- *Testes para tireoidite linfocítica*: a presença de auto-anticorpos anti-hormônios da tireóide e antitireoglobulina (Tg) circulantes parecem estar correlacionados com a presença de tireoidite linfocítica, sendo encontrados em 50% dos casos no hipotireoidismo primário. Em caninos com tireoidite linfocítica, os auto-anticorpos contra Tg (TgAA) foram identificados mais vezes do que para auto-anticorpos contra T_3 e T_4 . Assim, a determinação de TgAA mostrou ser um melhor teste para triagem da tireoidite linfocítica. A presença de TgAA significa alteração na glândula, mas não proporciona informações sobre a gravidade ou a natureza progressiva da resposta inflamatória ou a extensão do envolvimento da glândula tireóide e não devem ser utilizados isoladamente no diagnóstico de hipotireoidismo (NELSON, 2006; FERGUSON, 2007). A sua correlação com o hormônio TSH e o tratamento do animal assintomático somente pelo aumento de TGAA ainda não estão claros (FERGUSON, 2007).

O teste para anticorpos anti-hormônios tireóideo, quando medidos pelo RIE representam problemas práticos e interpretativos sérios, podendo estar sub ou superestimadas as concentrações séricas de T_3 e T_4 . A diálise de equilíbrio é o único método confiável para a determinação da fração hormonal livre (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004; NELSON, 2006).

2.5.1 Diagnóstico em animais tratados

Os resultados de T_4 e fT_4 em um canino previamente tratado para hipotireoidismo são geralmente sugestivos de hipotireoidismo, pois a administração exógena do hormônio da tireóide irá suprimir a secreção hipofisária de TSH e causar atrofia da glândula tireóide em um canino eutireóideo saudável, mesmo se o teste for realizado dentro de 1 mês da descontinuidade do tratamento. Para se obter uma melhor avaliação, sugere-se interromper o tratamento seis a oito semanas antes que a glândula da tireóide seja avaliada novamente (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004; NELSON, 2006).

2.5.2 *Diagnóstico em filhotes*

As concentrações séricas de TSHc vão depender da etiologia e estarão aumentadas em caninos com disfunção primária da glândula tireóide. Contudo, as concentrações de TSHc estarão dentro da faixa de normalidade ou indetectáveis em caninos com disfunção hipofisária ou hipotalâmica como a causa do hipotireoidismo. A mensuração de um teste de estimulação com TRH com mensuração das concentrações de TSHc e hormônio da tireóide podem ajudar a localizar o foco do problema (NELSON, 2006).

2.5.3 *Fatores que interferem nos testes diagnósticos*

Existem muitos fatores que afetam as concentrações basais de hormônios da tireóide e TSH em cães eutireoideos, o que dificulta fechar o diagnóstico do hipotireoidismo. Alguns fatores que podem alterar T₃ e T₄ são: idade, raça, obesidade, variações hormonais de estrógeno e/ou progesterona, insulina, administração de medicamentos como glicocorticóides, fenobarbital, sulfonamidas e animais eutireoideos doentes. Já fatores que podem alterar TSH são glicocorticóides, fenobarbital, sulfonamidas e doenças sistêmicas concomitantes (FERGUSON, 2007).

2.6 *Diagnósticos diferenciais*

Assim como em cães com hipotireoidismo, as alterações dermatológicas constituem frequentemente a anormalidade clínica predominante, devendo-se considerar as causas endócrinas de alopecia como o hiperadrenocorticism, dermatopatias relacionadas com hormônios sexuais, dermatose responsiva ao hormônio de crescimento e anormalidades de hormônios sexuais adrenais. Dentre os diagnósticos diferenciais está a síndrome do eutireoideo doente (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004; NELSON, 2006).

3 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 ao ensaio terapêutico (NELSON, 2006). Para cães com

hipotireoidismo secundário e terciário uma terapia adicional com glicocorticoides e cobalto podem ser necessários (FELDMAN, 1996).

O tratamento inicial com levotiroxina sódica (T_4 sintética) é a droga de escolha para o tratamento de hipotireoidismo. Sua administração por via oral deve resultar em concentrações normais séricas de T_4 , T_3 e TSH. A levotiroxina aprovada para o uso em cães é a Soloxine®. A dose inicial é 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,02 mg/kg, VO; dose máxima: 0,8 mg por dia) a cada 12 ou 24 horas com o aumento progressivo quando necessário (NELSON, 2006). Há também disponibilidade de formas injetáveis para o tratamento do coma por mixedema (SCOTT-MONCRIEFF e GUPTILL-YORAN, 2004). Com o tratamento adequado, toda a sintomatologia clínica e as anormalidades clinicopatológicas são reversíveis. A melhora da atividade física, força muscular e apetite podem ser observados na 1ª semana. Na 2ª a 4ª semanas pode-se observar melhora da lipemia. A partir daí, observa-se melhora de pele e perda de peso. Apenas a partir de 3 meses os sinais neuromusculares podem apresentar melhora clínica.

A avaliação da terapia deve ter no mínimo a suplementação de 6 a 8 semanas antes de ser realizada uma avaliação crítica da terapia e suspeitar de falha no tratamento. Deve-se monitorar a resposta clínica e a dosagem de T_4 antes e 4 a 6 horas depois da administração da levotiroxina sódica. Se a dose e o esquema terapêutico estiverem adequados, a concentração sérica de T_4 deve estar acima de 2,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ em todas as amostras de sangue avaliadas. Recomenda-se a redução na dose sempre que as concentrações séricas excederem 7,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ e aumenta-se a dose nos casos que as concentrações séricas estiverem abaixo de 2,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$, reavaliando após 4 semanas. (NELSON, 2006).

A tireotoxicose não é comum como resultado da administração excessiva de levotiroxina sódica no cão, pois ocorre uma adaptação fisiológica que dificulta a absorção gastrointestinal e aumenta a depuração do hormônio tireóideo pelo fígado e pelos rins (NACHREINER e REFSAL, 1992; NELSON, 2006).

3.1 Ausência de resposta

A ausência de resposta ou uma resposta insuficiente à terapia devem levar em consideração alguns aspectos: a administração errada pelo proprietário, produto incorreto/vencido, tempo insuficiente para obter resposta clínica, dosagem e frequência inadequadas, pobre absorção intestinal, produtos genéricos/manipulados, diagnóstico errado (diferenciar de outras doenças) e doenças dermatológicas concomitantes que podem dificultar a avaliação do clínico sobre a terapia. (BRUYETTE, 2003; NELSON, 2006).

3.2 Prognóstico

A expectativa de vida de um cão adulto com hipotireoidismo primário com tratamento adequado não se altera, ou seja, o animal irá morrer com o hipotireoidismo e não de hipotireoidismo. O prognóstico para filhotes com hipotireoidismo (cretinismo) é reservado e depende das anormalidades esqueléticas e articulares na época em que o tratamento foi instituído. O prognóstico para o hipotireoidismo secundário e terciário é reservado (NELSON, 2006).

4 CONCLUSÃO

O hipotireoidismo canino é uma afecção que muitas vezes é de difícil diagnóstico, devido aos sinais clínicos inespecíficos, pela baixa especificidade dos testes endócrinos disponíveis e pela interferência de outros fatores já discutidos anteriormente, que não estão relacionados com a deficiência da glândula tireóide, mas que interferem nos resultados dos testes e na confirmação da doença.

Para que o hipotireoidismo possa ser corretamente diagnosticado, o médico veterinário deve ter acesso aos testes endócrinos e deve saber correlacioná-los com os sinais clínicos apresentados pelo animal. Quando diagnosticado de maneira correta, pode ser facilmente tratado independente da causa, porém o prognóstico depende do local da afecção, mostrando-se bom para causa primária e reservado para o cretinismo e para os hipotireoidismos secundário e terciário.

5 REFERÊNCIAS

BEAVER, B.V; HAUGH, L.I. Canine behaviors associated with hypothyroidism. **J. Pearls Vet. Pract.**, v.39, p. 431-434, 2003.

BROMEL, C.; POLLARD, R.E.; KASS, P.H.; SAMII, V.F.; DAVIDSON, A.P.; NELSON, R.W. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid, and euthyroid Golden Retrievers with nonthyroidal illness. **J. Vet. Intern. Med.**, v.19, p.499-506, 2005.

BRUYETTE, D. Canine hypothyroidism Net. Los Angeles, 2003. Disponível em: <<http://www.vin.com>>. Acesso em: 10 fev. 2009.

DIXON, R.M.; REID, S.W.J.; MOONEY, C.T. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism, **Vet. Rec.**, v.145, p.481-487, 1999.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Hypothyroidism. In: FELDMAN E.C, NELSON R.W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.68-111.

FERGUSON, D.C. Testing for hypothyroidism in dogs. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.37, p.647-669, 2007.

GRAHAM, P.A.; NACHREINER, R.F.; REFSAL, K. R. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.37, p.617-631, 2007.

GRANDJEAN, D. **Enciclopédia do cão – Royal Canin**. Aniwa, 2001. p.601-602.

GRECO, D.; STABENFELDT, G. H. Glândulas endócrinas e suas funções In: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap.33, p.350-357.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Glândulas endócrinas In: JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.407-412.

KEMPPAINEN, R. J.; BEHREND, E.N. Diagnosis of canine hypothyroidism. Perspectives from testing laboratory. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.31, p.951-962, 2001.

MARCO, V.; LARSSON, C.E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrasonografia cervical como metodologia diagnóstica. **J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v.43, n.6, p.747-753, 2006.

MELIÁN, C. Diagnosing canine Hypothyroidism and the euthyroid sick syndrome. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.200, p.545-548, 1998.

NACHREINER, R. F.; REFSAL, K.R. Radioimmunoassays monitoring with thyroid hormone concentrations in dogs on thyroid replacement therapy: 2674 cases (1985-1987). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.201, p.623-629, 1992.

NELSON, R. W. Distúrbios da glândula tireóide In: COUTO, G.; NELSON, R.W. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.665-682.

PANCIERA, D. L. Is it possible to diagnose canine hypothyroidism? **J. Small An. Pract.**, v.40, p.152-157, 1999.

PETERSON, E. M.; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentration for diagnosis of hypothyroidism in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.211, n.11, p.1396-1402, 1997.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.37, p.709-722, 2007.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C.;GUPTILL-YORAN, L. Hipotireoidismo. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.1496-1505.

TILLEY, L.P.; SMITH, F.W.K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina**. 2.ed. São Paulo: Manole, 2000. p.852-855.

