



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

HIPOTIREOIDISMO CANINO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Patricia Vieira Ramos

Orientador: Prof. Dr. Jair Duarte da Costa Júnior

BRASÍLIA – DF

JULHO/2017



PATRICIA VIEIRA RAMOS

HIPOTIREOIDISMO CANINO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de curso
de graduação em Medicina
Veterinária apresentado junto à
Faculdade de Agronomia e
Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Jair Duarte da Costa Júnior

BRASÍLIA – DF
JULHO/2017

Ramos, Patricia Vieira

Hipotireoidismo em cães: Revisão bibliográfica / Patricia Vieira Ramos; orientação de Jair Duarte da Costa Júnior. – Brasília, 2017.

38 p.: il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2017.

Cessão de direitos

Nome do Autor: Patricia Vieira Ramos

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Hipotireoidismo canino – Revisão bibliográfica.

Ano: 2017

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: RAMOS, Patricia Vieira

Título: Hipotireoidismo canino: revisão bibliográfica

Trabalho de conclusão de curso
de graduação em Medicina
Veterinária apresentado junto à
Faculdade de Agronomia e
Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Aprovado em: 04.07.2017

Banca examinadora

Professor Dr. Jair Duarte da Costa Júnior

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: AprovadoAssinatura: Jair Duarte da Costa Júnior

MV MSc Andrea Helena Anicet Fischer Mattos

Instituição: Fundação Universidade de Brasília

Julgamento: AprovadoAssinatura: Andrea Helena Anicet Fischer Mattos

MV Dra. Sabrina dos Santos Costa Poggiani

Instituição: Fundação Universidade de Brasília

Julgamento: AprovadoAssinatura: Sabrina dos Santos Costa Poggiani

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	ix
Resumo	x
Abstract	xi

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO FINAL

1. INTRODUÇÃO	2
2. HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA	
2.1 Atendimento e Estrutura Física	3
2.2 Atividades desenvolvidas	3
2.3 Casuística	4
2.4 Discussão	9
3. CONCLUSÃO	11

PARTE II – HIPOTIREIODISMO CANINO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	
2.1. Fisiologia da glândula tireoide	15
2.2. Função dos hormônios tireoidianos	16
2.3. Hipotireoidismo: sinais clínicos	17
2.4. Diagnóstico	
2.4.1. Testes de triagem	24
2.4.2. Exames complementares	27

2.5.Síndrome do eutireoideo doente	29
2.6.Tratamento, biodisponibilidade do medicamento	32
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

LISTA DE FIGURAS

Parte I

- FIGURA 1: Proporção, em relação ao sexo, dos animais acompanhados pela estagiária ao longo do período de estágio 5
- FIGURA 2: Proporção de raças de felinos acompanhadas pela estagiária ao longo do período de estágio 5
- FIGURA 3: Proporção de raças de cães acompanhadas pela estagiária ao longo do período de estágio 6

Parte II

- FIGURA 1: Esquema de feedback negativo do eixo hipotalâmico-hipofisário 16
- FIGURA 2: Cadela com hipotireoidismo com evidente ganho de peso18
- FIGURA 3: Dorso de cadela com hipotireoidismo com rarefação pilosa 19
- FIGURA 4: Mixedema de face, alopecia e despigmentação em plano nasal 20
- FIGURA 5: Aspecto de “cauda de rato” em cadela com hipotireoidismo 21
- FIGURA 6: Esquema de feedback negativo realizado pelas glândulas adrenais na hipófise 30

LISTA DE TABELAS

Parte I

- TABELA 1: Relação entre as enfermidades caninas, em números absolutos acompanhadas pela estagiária ao longo do período de estágio 7
- TABELA 2: Relação entre as enfermidades de felinos, em números absolutos, acompanhadas pela estagiária ao longo do período de estágio..... 8

Parte II

- TABELA 1: Alterações na função cardiovascular em cães com hipotireoidismo 23
- TABELA 2: Medicações e ações nos níveis séricos de T4 total, T4 livre e TSH 31

RESUMO

RAMOS, P. V. Hipotireoidismo canino: revisão bibliográfica. Canine hypothyroidism: literature review. 2017. Trabalho de conclusão de curso de Medicina Veterinária – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

O hipotireoidismo canino é a principal endocrinopatia que acomete cães. Os sinais clínicos são diversificados, inespecíficos e de progressão lenta. Esses incluem a deficiência metabólica de lipídios, intolerância ao frio, alopecia bilateral, lesões cutâneas não pruriginosas, *facies* trágica e, em alguns casos, desorientação, nistagmo, paralisia de membros e crises epiléticas. O diagnóstico depende da avaliação física do animal e anamnese detalhada, verificação hemato-bioquímica e investigação das funções tireoidianas. Entre os testes de triagem, inclui-se hemograma, dos níveis séricos de colesterol e triglicérides, bem como das enzimas ALT (alanina aminotransferase) e FA (fosfatase alcalina). Além desses, é importante a avaliação do perfil tireoidiano com a dosagem dos hormônios T4 total, T4 livre e TSH. É importante ainda saber se o animal passou por tratamento prévio com fármacos que alteram os níveis de hormônios tireoidianos, como glicocorticoides, fenobarbital e sulfonamidas. A diminuição sérica dos hormônios T4 total e T4 livre e o aumento dos níveis de TSH, associados à clínica do animal, pode esclarecer o diagnóstico de hipotireoidismo. Outros métodos diagnósticos complementares podem ser de grande valia, como a ultrassonografia da glândula tireoide e a biópsia cutânea. O tratamento de eleição é a levotiroxina sódica e a dose é, normalmente, de 22µg/kg a cada 24 horas, podendo ser a cada 12 horas. A monitoração do animal para avaliar a eficácia do tratamento e o reajuste da dose deve ocorrer entre duas a quatro semanas após o início do tratamento. Nesse caso, avaliam-se os níveis de T4 total antes da administração da levotiroxina (*pré-pill*) e após 6 horas (*pós-pill*).

Palavras-chave: Tireoide, endocrinopatia, cão, levotiroxina sódica

ABSTRACT

RAMOS, P. V. Hipotireoidismo canino: revisão bibliográfica. Canine hypothyroidism: literature review. 2017. Trabalho de conclusão de curso de Medicina Veterinária – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

Canine hypothyroidism is the main endocrinopathy affecting dogs. Clinical signs are diverse, nonspecific and with slow progression, including metabolic deficiency of lipids, cold intolerance, bilateral alopecia, non-pruritic skin lesions, tragic *facies* in some cases, disorientation, nystagmus, limb paralysis and epileptic seizures. The diagnosis depends on good physical evaluation of the animal and detailed anamnesis, hemato-biochemical examination and investigation of thyroid functions. Screening tests include blood count, serum cholesterol and triglyceride levels, as well as ALT (alanine aminotransferase) and FA (alkaline phosphatase) enzymes. Besides these, the evaluation of thyroid profile with the dosage of total T4, free T4 and TSH enzymes. It is important to know if the animal underwent previous treatment with drugs that alter the levels of thyroid hormones, such as glucocorticoids, phenobarbital and sulfonamides. The serum decrease in total T4 and free T4 hormones, the increase in TSH levels associated with the animal's clinic may complete the diagnosis of hypothyroidism. Other complementary diagnostic methods may be of great value, such as thyroid gland ultrasound and cutaneous biopsy. The treatment of choice is levothyroxine sodium. The dose is usually 22 µg/kg every 24 hours, and may be every 12 hours. Monitoring the animal to assess treatment efficacy and dose adjustment should occur between two to four weeks after starting the treatment. In this case, the levels of total T4 are evaluated before the administration of levothyroxine (pre-pill) and after 6 hours (post-pill).

Keywords: Thyroid, endocrinopathy, dog, levothyroxine sodium

Parte I

Relatório de estágio curricular

1. INTRODUÇÃO

O Estágio Supervisionado Obrigatório do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Brasília – UnB é de grande importância para a formação do Médico Veterinário. Nele, o estudante tem a oportunidade de entrar em contato de maneira mais aprofundada com a rotina de atendimento da área escolhida para a atuação naquele momento.

Além da vivência do estagiário com a rotina em si, que já é bastante enriquecedora, a troca com os profissionais do hospital é uma experiência estimulante para os estudantes que os acompanham. Esses profissionais instigam o aluno a buscar informações complementares sobre as principais doenças vistas na casuística do hospital, conhecimentos estes que são intrínsecos da rotina e que não são possíveis de serem proporcionados somente com estudo teórico.

2. HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

2.1 Atendimento e Estrutura Física

O Hospital Veterinário da Universidade de Brasília – Hvet-UnB, localiza-se na Avenida L4, Asa Norte, Brasília DF. Este hospital dedica-se a atender cães e gatos de diferentes Regiões Administrativas do Distrito Federal, bem como, regiões do entorno.

O hospital conta com laboratórios de patologia veterinária, patologia clínica veterinária, parasitologia e microbiologia veterinárias. O espaço físico do hospital possui seis consultórios, sendo um exclusivo para o atendimento de felinos (com sala de espera interna para que estes fiquem separados dos cães), internação de cães, internação de gatos (gatil), área para doentes infecciosos, sala de ultrassom, sala de eletrocardiograma, sala de Raio-X e uma farmácia. Além destes, existe o centro cirúrgico, sala de medicação pré-anestésica/monitoração pós-operatória, sala de esterilização, vestiário, lavanderia, além de sala de descanso dos médicos veterinários residentes e concursados, e administração.

2.2 Atividades Desenvolvidas

O estagiário participa de quase todas as atividades desenvolvidas no hospital, dependendo da área escolhida. Nesta etapa, foi feita uma escala de modo que os estagiários participassem de forma igual de todas as áreas de responsabilidade da clínica médica do hospital.

As principais atividades desenvolvidas foram o acompanhamento dos atendimentos de cães e gatos, onde o estagiário pôde fazer anamnese, exame físico, coletas de sangue, coletas de materiais para cultura microbiológica ou para análise parasitológica ou patológica (dependendo da suspeita clínica) e o acompanhamento de animais internados onde, em casos de maior gravidade, era permitida apenas a observação dos procedimentos. Nos casos de menor gravidade, o estagiário participava de forma mais ativa; nestes, a participação consistia em fazer exame físico em tempo marcado, medicação, alimentação, higienização, curativos, enemas e coletas de amostras para análise no laboratório; acompanhamento de ultrassom e

eletrocardiograma, onde o estagiário era orientado a preparar o animal para o exame, acompanhar a realização do exame em si e a produção dos laudos. Durante a realização dos exames de ultrassom, a médica responsável fazia uma análise comparativa entre os órgãos normais e as principais alterações, além de questionar os possíveis diagnósticos diferenciais, bem como as causas das alterações.

A mudança de setor dentro da área de clínica médica foi importante, no entanto havia diferentes posturas dos médicos/residentes quanto à orientação aos alunos. Foi observado que alguns médicos questionavam os estagiários, discutiam resultados de exames e possíveis diagnósticos, além de condutas terapêuticas, enquanto outros se limitavam a realizar o atendimento. No entanto nenhum deles se negou a responder dúvidas.

As atividades iniciaram-se mesmo antes das 8 horas, com a limpeza das baias dos gatos e a alimentação dos mesmos. Os horários de almoço eram feitos como forma de revezamento, para que todos almoçassem entre meio dia e 14 horas. Sendo que em dias que havia bastantes emergências, este horário se estendia. O término do expediente era às 17 horas, tendo em vista que a estagiária tinha outra atividade no período noturno.

2.3 Casuística

O estágio teve a duração de 3 meses, durante o período de 01 de março 2017 a 02 de junho de 2017, em que foi acompanhada a rotina dentro dos setores do Hospital Veterinário da Universidade de Brasília. Ao longo do período do estágio foram acompanhados os atendimentos de 226 animais, dos quais eram 164 cães e 62 gatos. Dentre os cães 53% eram fêmeas, enquanto que 73% dos felinos eram machos (Figura 1).

Em ambas as espécies, o número de animais SRD (Sem Raça Definida) tem a maior prevalência entre atendimentos (Figuras 2 e 3). Dentre as principais enfermidades dos cães acompanhados durante o período do estágio, destaca-se a cistite e a doença renal crônica (DRC). Ao mesmo tempo em que entre os gatos, destaca-se a DRC, a infecção por FeLV e as comorbidades relacionadas à esta condição (Tabelas 1 e 2).

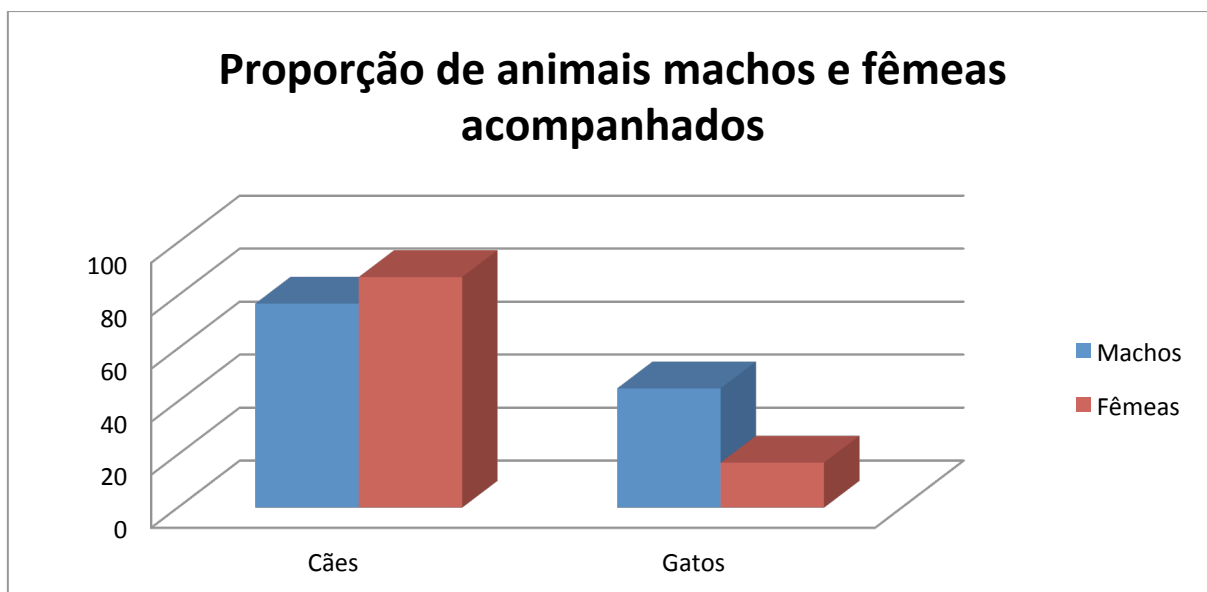


FIGURA 1: Proporção, em relação ao sexo, dos animais acompanhados pela estagiária.

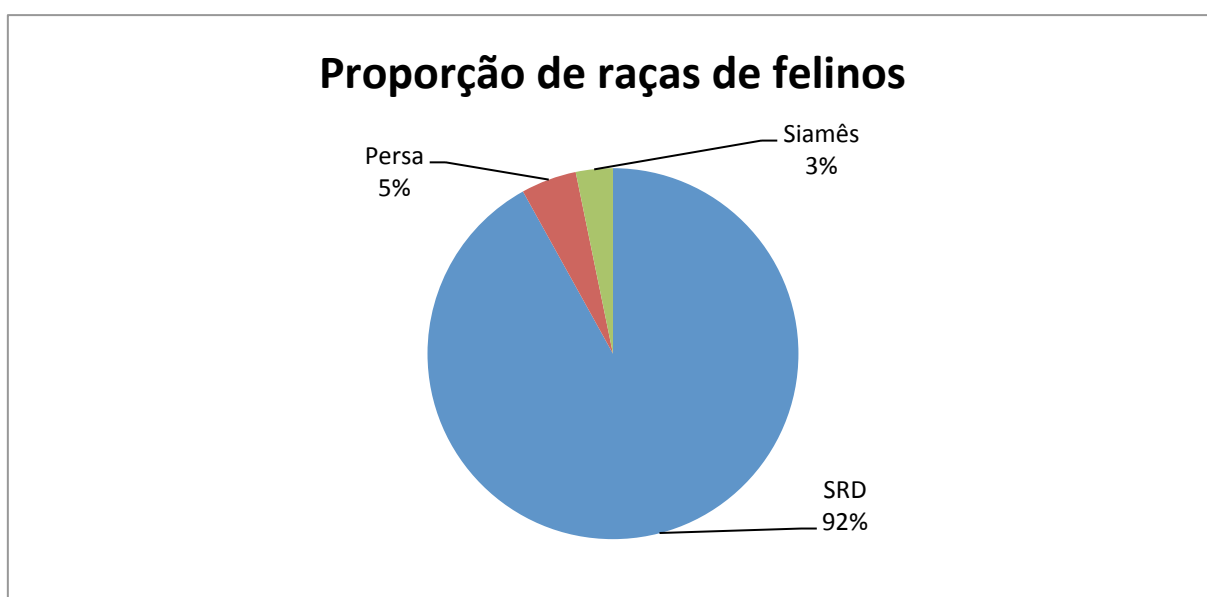


FIGURA 2: Proporção de raças de felinos acompanhados pela estagiária.

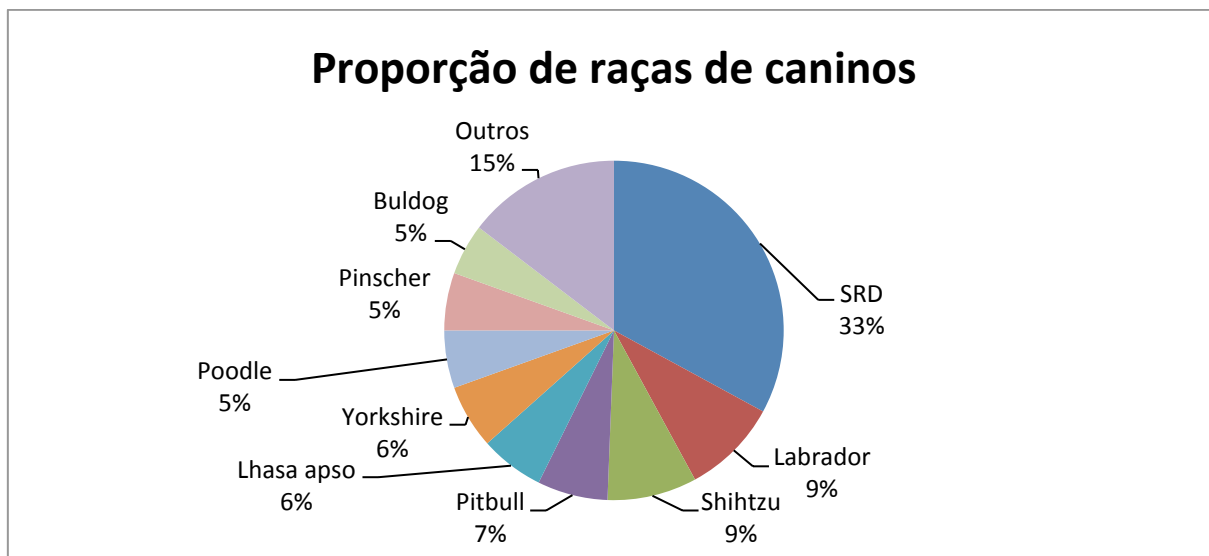


FIGURA 3: Proporção de raças de cães acompanhados pela estagiária

TABELA 1: Relação entre as enfermidades caninas, em números absolutos, acompanhadas pela estagiária ao longo do período de estágio

Desordens endócrinas		Desordens reprodutivas	
Hipotireoidismo	6	Distocia	10
<i>Diabetes mellitus</i>	4	Piometra	8
Hiperadrenocorticismo	3	Hiperplasia prostática benigna	8
		Ovário remanescente	1
Desordens gastrointestinais		Desordens respiratórias	
Sedimento vesícula biliar	6	Síndrome do braquicefálico	1
Enterite	5	Pneumonia	1
Massa hepática	4	Desordens tegumentares	
Pancreatite	3	Alergopatía a esclarecer	4
Giardíase	2	Foliculite bacteriana	3
Verminose	2	Nódulo cutâneo sem diagnóstico	3
<i>Shunt</i> portossistêmico	2	DAPE*	2
Hepatite	2	Demodicose localizada/ generalizada	2
Gastrite	1	Atopia	2
Cystoisospora	1	Otite bacteriana/ fúngica	2
Cálculo biliar	1	Escabiose	1
Corpo estranho no estômago	1	Furunculose	1
Hepatomegalia não diagnosticada	1	Dermatofitose	1
Gastrite a esclarecer	1	Otite interna	1
Doenças infecciosas		Otohematoma	1
Leishmaniose	7	Desordens de trato urinário	
Erlíquiose	5	Cistite	12
Parvovirose	3	Doença renal crônica	12
Babesiose	2	Insuficiência renal aguda	3
Desordens medulares		Urolitíase	3
Hipoplasia medular	4	Outras	
Trombocitopenia imunomediada	3	Trauma	3
Desordens oncológicas		Obesidade	3
Mastocitoma	2	Abcesso	3
Carcinoma de células escamosas	1	Cardiopatias	3
Linfoma ocular	1	Ascite	2
Neoplasia de mama não caracterizada	1	Esplenomegalia	2
Nódulo na próstata não caracterizado	1	Nódulo baço não caracterizado	2
Nódulo no testículo não caracterizado	1	Descolamento de retina	1

* Dermatite Alérgica à Picada de Ectoparasitos

TABELA 2: Relação entre as enfermidades de felinos, em números absolutos, acompanhados pela estagiária ao longo do período de estágio

Desordens gastrointestinais		Desordens tegumentares	
Giardíase	4	Dermatofitose	7
Pancreatite	3	Sarna otodécica	4
Tríade felina	3	Abscesso cutâneo	2
Colangite	2	Dermatite	1
Doença inflamatória intestinal	2	Dermatite psicogênica	1
Lipidose hepática	2	Otite bacteriana/ fúngica	1
Sedimento vesícula biliar	2	Sarna notoédrica	1
Doenças infecciosas		Desordens de trato urinário	
FeLV (Vírus da Leucemia Felina)	5	Doença renal crônica	7
FIV (Vírus da Imunodeficiência Felina)	1	Insuficiência renal aguda	2
		Obstrução uretral	2
Desordens oncológicas		Cistite	1
Carcinoma de células escamosas	1	DTUIF*	1
Linfoma intestinal	1	Nefrolitíase	1
Linfoma mediastínico	1	Doença policística renal	1
Linfoma medular	1		
Linfoma multicêntrico	1	Outros	
		<i>Check-up</i>	8
Desordens reprodutivas		Trauma	2
Distocia	3	Esplenomegalia	1
Criptorquidismo	1	Estenose aórtica	1
Fetos macerados	1	Hidrocefalia	1
Gestação	1	Hipertireoidismo	1
Hemometra	1	Hipoplasia eritroide	1
		Líquido livre abdominal	1
Desordens respiratórias		Uveíte	1
CRVF*	2		
Rinossinusite	2		
Efusão pleural	2		
Hérnia diafragmática	1		
Pneumotórax	1		
Quilotórax	1		

*Doença do trato urinário inferior dos felinos; ** Complexo respiratório viral felino

2.4 Discussão

Na rotina clínica, a maioria absoluta dos atendimentos é dedicada aos cães, visto que há cinco consultórios para atendimento canino e apenas um para o atendimento aos felinos. Além disso, historicamente, as pessoas possuem mais cães que gatos em suas residências, apesar de que as evidências mostram que o número de pessoas que criam gatos está aumentando nas últimas décadas.

Dentre as enfermidades que acometem os cães e gatos (Tabelas 1 e 2) atendidos pela clínica médica destaca-se a doença renal crônica em ambas as espécies. Este fato pode ser explicado pela idade dos animais atendidos no Hvet-UnB, uma vez que a DRC é comum em animais adultos e idosos e é uma doença de importante morbidade e mortalidade entre cães e gatos. Por ser uma doença crônica, que resulta da perda gradativa dos néfrons, não é comumente detectada ao longo do seu desenvolvimento, sendo percebida apenas quando o comprometimento metabólico, excretor e endócrino do rim já atingiu proporções irreversíveis. Nestes casos dificilmente descobre-se qual foi a causa inicial do problema ou da progressão do mesmo. Nos cães, a DRC pode ter origem tanto em causas infecciosas (por leishmaniose, erliquiose) quanto inflamatórias, como a piometra ou a periodontite, por exemplo, ou ainda por predisposição individual do animal. Em gatos, entre as causas infecciosas, destaca-se a FIV. Em ambas as espécies os animais com DRC têm de meses a alguns anos de vida (a depender do estágio da doença), desde que recebam tratamento suporte para evitar a progressão da doença (KOGIKA et al, 2015; NELSON & COUTO, 2010).

Ao longo do período de estágio no Hospital Veterinário da UnB, foi observado que, na clínica de felinos há um número considerável de pessoas que buscam fazer check-up de animais saudáveis, o que não é observado nos cães acompanhados pela estagiária. Normalmente estes gatos que vieram para o check-up eram resgatados ou vieram de doação para a família que os trouxe.

Entre os gatos, há predominância de enfermidades trazidas pela infecção do vírus da leucemia felina. Em meio a essas complicações, destacam-se os linfomas e a diminuição da imunidade, o que predispõe à instalação de enfermidades do trato respiratório. A condição financeira dos proprietários atendidos pelo hospital, associada ao desconhecimento da existência do vírus (FeLV), bem

como da vacina contra o mesmo, podem justificar o número de animais comprovadamente contaminados. Além disso, não há entre os tutores a cultura de castração dos gatos, permitindo com que eles tenham contato com outros animais em busca do acasalamento ou na demarcação de território.

3. CONCLUSÃO

O estágio supervisionado é um momento de extrema importância na formação do Médico Veterinário por proporcionar a vivência e o contato direto com a rotina de um hospital veterinário. É nesse momento que o estudante tem a oportunidade de vivenciar os sinais clínicos das enfermidades mais de perto e pensar ativamente nas possíveis formas de diagnóstico e de tratamentos pra cada condição.

Além da rotina diária de acompanhamento das enfermidades, o estágio proporciona um aprendizado intenso na maneira de lidar com os proprietários dos animais, o que é tão importante quanto o próprio atendimento ao animal. O apoio dos Médicos Veterinários que assistem aos estagiários é fundamental. A experiência e a troca de conhecimento oferecida por esses profissionais não está em livros e só é permitida durante a vivência de um momento de tamanho aprendizado.

Parte II

HIPOTIREOIDISMO CANINO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. INTRODUÇÃO

A glândula tireoide é uma das principais glândulas do organismo dos mamíferos. Ela é responsável por concentrar o iodo e produzir, armazenar e secretar dois hormônios de extrema importância à vida dos animais que a possuem, o T3 (triiodotironina) e o T4 (tiroxina). Cerca de 93% dos hormônios metabolicamente ativos secretados pela glândula tireoide consistem em T4, enquanto 7% são representados por T3. No entanto, quase toda a tiroxina é convertida em triiodotironina nos tecidos. O T3 é o responsável por aumentar a transcrição de grande número de genes, e estimular, por consequência, basicamente todas as células do organismo a sintetizar enzimas, proteínas estruturais e transportadoras. Em virtude desta provocação ao organismo, ocorre o aumento difuso da atividade funcional em todo o corpo do animal (GUYTON & HALL, 2002; CRUZ & MANOEL, 2015).

A tireoide é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O estímulo ocorre, respectivamente, por secreção do hormônio hipotalâmico TRH (hormônio de liberação da tireotropina) que estimula a hipófise a secretar o TSH (hormônio tireoestimulante) que, por sua vez, estimula a tireoide a produzir os hormônios T3 e T4. A hipofunção da secreção de qualquer um destes hormônios leva ao hipotireoidismo (CRUZ & MANOEL, 2015).

O hipotireoidismo tem sido reportado como a endocrinopatia mais frequente em cães. Acomete principalmente cães jovens, com idade entre quatro a oito anos, de médio e grande porte (DE MARCO, 2016). O hipotireoidismo pode ser primário, quando a deficiência na produção ou secreção hormonal ocorre na própria tireoide; secundário, quando esta deficiência de produção hormonal se dá na glândula pituitária; ou, terciário, se a hipofunção for hipotalâmica. Em cães, os relatos basicamente se restringem ao hipotireoidismo primário (pouco mais de 95% dos casos) e secundário (pouco menos de 5% dos casos). Sendo que o terciário, não há relatos em cães (CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

Para diagnosticar o hipotireoidismo há que se fazer uma análise clínica bastante completa que inclui avaliação física do animal, anamnese bastante completa e alguns exames de triagem que podem guiar o médico veterinário. Como

os sinais clínicos são bastante variados, o paciente pode ser encaminhado ao atendimento com simples alterações cutâneas até com paraplegia de membros pélvicos. Para tanto, a exclusão de outras enfermidades deve passar pela avaliação hematobioquímica do animal (hemograma completo, perfil lipídico e algumas enzimas), bem como pelo perfil tireoidiano (dosagem de T4 total, T4 livre e TSH) (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

Alguns casos de hipotireoidismo são diagnosticados erroneamente. Há alguns fármacos e enfermidades que podem diminuir os níveis séricos dos hormônios tireoidianos, e ainda, aumentar os níveis de TSH, sem que haja qualquer enfermidade na glândula tireoide (BEIER, 2015). Animais que apresentam estas alterações são descritos como eutireoideo doente. Dentre os fármacos capazes de realizar este feito, estão os glicocorticoides, o fenobarbital e as sulfonamidas e, entre as doenças, pode-se destacar o hipoeradrenocorticism e a cetoacidose diabética (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015).

O tratamento do hipotireoidismo é realizado com a suplementação da levotiroxina sódica, que é encontrada tanto em versões veterinárias como humanas, observando sempre que a manipulação deste medicamento é totalmente contraindicada, em virtude de que equívocos podem levar a consequências ao organismo do animal. A partir do início do tratamento o paciente deve ser monitorado para acompanhar o ajuste da dose do medicamento à normalização da função tireoidiana, sendo que esta avaliação inclui a observação da remissão dos sinais clínicos e a melhora na qualidade de vida do animal (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Fisiologia da glândula tireoide

Anatomicamente a glândula tireoide dos cães, assim como os demais vertebrados, encontra-se sobre a porção cranial da traqueia. É lobulada e, neste caso, não há intercomunicação entre estes lobos (o que varia entre as espécies animais). A tireoide é constituída de uma grande quantidade de folículos que armazenam em seu interior o coloide, que tem como constituinte a glicoproteína tireoglobulina. A tireoglobulina é uma glicoproteína de alto peso molecular, contendo resíduos de iodotirosinas, que servem como precursores da síntese de hormônios tireoidianos. É produzida pelas células foliculares e armazenada no interior do folículo (CRUZ & MANOEL, 2015).

Os hormônios da tireoide, tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) são formados dentro das células foliculares da glândula. Suas taxas séricas são mantidas graças ao estoque de tireoglobulina, à oferta de iodeto e à demanda destes hormônios no organismo (CRUZ & MANOEL, 2015).

A intensidade da captação do iodeto pelas células tireoideanas é controlada pelo TSH que é secretado pelo lobo anterior da glândula hipófise. Nesse processo, a membrana basal das células da tireoide bombeia ativamente o iodo para o interior da célula para a formação dos hormônios (GUYTON & HALL, 2002). Uma vez sintetizados, a liberação dos hormônios T3 e T4 na circulação sistêmica ocorrem sob o estímulo do TSH (SMITH et al, 2002).

A tireoide é controlada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário, isto é, a secreção do TSH, conhecido também como tireotropina, é regulada por um hormônio hipotalâmico, o TRH. Uma vez liberado do hipotálamo, o TRH chega até a hipófise pelo sangue porta hipotalâmico-hipofisário. Ao atingir o lobo anterior da hipófise, o TRH se liga aos receptores de TRH na membrana das células hipofisárias, evento este que aciona uma cascata de mensageiros no interior das células da hipófise que culmina na liberação do TSH. Este mecanismo pode ser chamado de extratireoideano (GUYTON & HALL, 2002).

O mecanismo regulador intratireoideano é autorregulador, é um sistema de retroalimentação, ou seja, os próprios hormônios tireoidianos regulam a liberação

do TSH por um sistema de *feedback* negativo. De maneira bastante simplificada, pode ser observado na figura 1. Se os níveis de T3 e T4 estiverem normais, logo não há necessidade de maior produção de TRH e, por conseguinte, TSH. Mas se estes níveis estiverem alterados, a mensagem à hipófise e ao hipotálamo podem estimular a liberação dos hormônios TSH e TRH ou inibir, dependendo da necessidade do organismo (GUYTON & HALL, 2002).

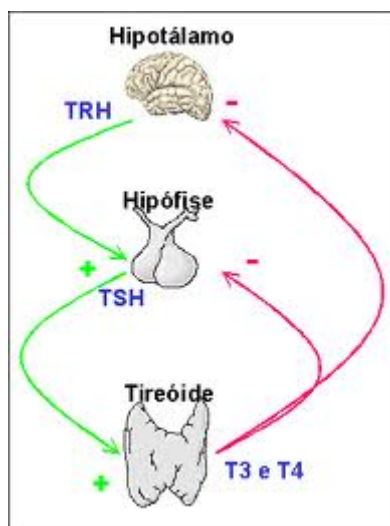


FIGURA 1: Esquema de *feedback* negativo do eixo hipotalâmico-hipofisário. (PAULINO, 2014)

2.2. Função dos hormônios tireoidianos

Os hormônios produzidos pela glândula tireoide têm diversas funções fisiológicas. Eles aumentam a transcrição de grande número de genes, estimulando praticamente todas as células do organismo a sintetizar enzimas, proteínas estruturais e transportadoras, entre outras substâncias. Com este imenso estímulo às células, há o aumento difuso da atividade funcional em todo o organismo do animal (GUYTON & HALL, 2002). A partir da observação de tamanha atividade no organismo vinda do estímulo tireoidiano, qualquer alteração nesta glândula que afete a produção hormonal, pode implicar em alterações em qualquer sistema, e ainda, estas alterações podem vir isoladas ou associadas entre si.

A tiroxina e a triiodotironina aumentam a atividade metabólica celular, aumentando o número e a atividade mitocondrial, além do transporte ativo de íons através das membranas celulares. Além da regulação do metabolismo celular, os hormônios tireoidianos agem em órgãos específicos (AIRES, 2012).

No sistema cardiovascular, os hormônios tireoidianos atuam

aumentando o fluxo sanguíneo e o débito cardíaco, devido ao incremento metabólico dos tecidos e o conseqüente aumento do consumo de oxigênio. O cronotropismo e o inotropismo cardíacos também são regulados, de maneira direta, por hormônios tireoidianos, pois estes multiplicam o número dos receptores β adrenérgicos, e aumenta a resposta às catecolaminas e as miosinas de maior resposta ATPase (KITTESSON & KIENLE, 1998; GUYTON & HALL, 2002; AIRES, 2012; BEIER et al, 2016).

Em cães, assim como nos demais homeotérmicos, a manutenção da temperatura constante, mesmo em situações de extremo frio, é regulada por hormônios tireoidianos. Essa termogênese é obrigatória e um fator de sobrevivência em situações de baixas temperaturas, mas em climas quentes ou situações de aquecimento, a termogênese é facultativa (AIRES, 2012).

Os hormônios tireoidianos exercem papel fundamental na diferenciação e maturação da pele dos mamíferos, bem como na preservação da função cutânea normal. São também necessários no início da fase anágena do folículo piloso, além de atuar na proliferação e metabolismo dos fibroblastos e na síntese de colágeno, influenciando na capacidade de cicatrização de feridas cutâneas (DE MARCO, 2016).

2.3. Hipotireoidismo: sinais clínicos

O hipotireoidismo é uma anormalidade estrutural ou funcional da glândula tireoide que pode resultar na produção deficiente dos hormônios tireoidianos (NELSON & COUTO, 2010). É uma doença multissistêmica que é influenciada pela hipófise, pelo hipotálamo e pela tireoide. Qualquer hipofunção no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (Figura 1), pode acarretar no hipotireoidismo (CRUZ & MANOEL, 2015).

A tireoidite linfocítica e a atrofia folicular idiopática são responsáveis por 95% dos casos de hipotireoidismo sendo que em 50% destes, a tireoidite linfocítica. O hipotireoidismo secundário, por deficiência na produção de TSH, corresponde a menos de 5% dos casos e, por último, o terciário, por deficiência na produção de TRH, não foi relatado em cães (CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

Os sinais clínicos são bastante gerais, inespecíficos e de progressão

lenta, o que pode dificultar a percepção por parte do proprietário e, por conseguinte, retardar o atendimento médico ao animal. Além de variados, os sinais clínicos podem se manifestar com diferentes intensidades de acordo com a idade ou a raça do animal. Ademais, os sintomas podem surgir isolados ou associados entre si, alguns clássicos do hipotireoidismo, outros nem tanto, de forma a prejudicar o diagnóstico (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

As alterações metabólicas mais comuns em cães hipotireoideos incluem letargia, ganho de peso (Figura 2), retardo mental e intolerância ao frio. O metabolismo desses animais reduz consideravelmente, encurtando o gasto energético, logo mesmo que o animal não aumente a ingestão de alimento, há ganho de peso pela diminuição no consumo de energia. No entanto, muitos cães doentes podem se mostrar alertas e não obesos no ato da consulta, refletindo as diferenças na gravidade da doença de acordo com o tempo de evolução (DE MARCO, 2016).



FIGURA 2: Cadela com hipotireoidismo com evidente ganho de peso (arquivo pessoal)

Ademais das alterações metabólicas, as mais comuns são as dermatológicas, o que, muitas vezes motiva o proprietário a buscar os serviços do médico veterinário. Ao menos 60% dos animais hipotireoideos manifestam alterações cutâneas, visível sob a forma de alopecia bilateral e desqueratinização (DE MARCO, 2016). De todas as dermatopatias, as hormonais correspondem a 15,6%, sendo as relacionadas ao hipotireoidismo correspondendo a 61,7% das

endocrinopatias (CRUZ & MANOEL, 2015).

As manifestações cutâneas costumeiras de distúrbios endócrinos são alopecia bilateral simétrica, hiperpigmentação focal ou difusa, repilação pós tosa lenta ou ausente e lesões não pruriginosas. Outros achados incluem comedos, escamas, pelo opaco e quebradiço (Figura 3) e predisposição a infecções fúngicas e bacterianas (MÜNTENER, 2012; DE MARCO, 2016). A *facies* trágica (Figura 4), bastante clássica no hipotireoidismo, ocorre devido ao acúmulo de grandes quantidades de mucopolissacarídeos e ácido hialurônico na derme, ambos os compostos ligam-se a moléculas de água e causam espessamento da pele. Tal condição é chamada de mixedema, esta condição leva a pele a espessar-se predominantemente na testa e na face dos cães, resultando em um arredondamento da região temporal da testa, inchaço e espessamento das dobras da pele facial e queda das pálpebras superiores, dando o ar de tristeza ao animal. Além disto, discromia do pelame, hipertrofia, alopecia e despigmentação em plano nasal (Figura 4) também podem ser observados (NELSON & COUTO 2010; DE MARCO, 2016).



FIGURA 3: Dorso de cadela com hipotireoidismo rarefação pilosa (arquivo particular).



FIGURA 4: Mixedema de face, alopecia e despigmentação em plano nasal (arquivo particular).

Animais hipotireoideos apresentam atrofia epidérmica e distúrbios de queratinização, devido à diminuição da síntese proteica, da atividade mitótica e do consumo de oxigênio. Além disso, há lipogênese anormal com a redução de ácidos graxos cutâneos, que são importantes para a integridade, hidratação e permeabilidade da membrana celular epidérmica. Os hormônios tireoidianos desempenham papel regulador na diferenciação epidérmica, inclusive sobre os queratinócitos. Ainda, os referidos ácidos graxos cutâneos são precursores de prostaglandina PG E₂, cuja deficiência na pele resulta na hiperproliferação de queratinócitos (DOSHI, 2008; DE MARCO, 2016).

Os hormônios tireoidianos são essenciais na formação de pelo e na produção de sebo. Na maioria dos casos de hipotireoidismo há uma atrofia das glândulas sebáceas aumentando o ressecamento da pele e a descamação excessiva, por outro lado, em 20% dos casos, observa-se aumento na untuosidade da pele devido ao acúmulo de secreção sebácea, qualitativamente anormal, que falha em se distribuir ao longo do tegumento. Apesar da alopecia simétrica endócrina não produzir prurido, este pode surgir em consequência das infecções secundárias, a partir da secreção seboreica, pela proliferação de bactérias (*Staphylococcus pseudintermedius*) ou fúngicas (*Malassezia sp.*), demodicose, propiciando à dermatite seboreica e otite ceruminosa (CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

A redução dos hormônios tireoidianos mantém os folículos capilares na

fase telógena e inibe a fase anágena, o que leva a sinais de pelagem fosca, seca e quebradiça (MÜNTENER et al., 2012). A alopecia pode ser focal, multifocal, simétrica ou assimétrica. Uma das características muito comuns e que ocorrem primariamente, é a perda de pelo em área de atrito ou pressão, como região de coleira e cauda, levando à formação da "cauda de rato" (Figura 5). Com o tempo, o pelo se torna mais rarefeito, envolvendo toda a região de tronco e distribuição simétrica (DE MARCO, 2017).



FIGURA 5: Aspecto de "cauda de rato" em cadela com hipotireoidismo (arquivo particular)

A hiperpigmentação geralmente começa em áreas com alopecia e de maior atrito como a região inguinal, axilar e face medial de membros pélvicos. Caso a área alopécica apresente prurido ou inflamação crônica, pode mostrar-se também com hiperqueratose. As glândulas ceruminosas e as glândulas sebáceas têm a mesma origem histológica, sofrendo as consequências da deficiência de produção de hormônios tireoidianos. Neste caso, são estimuladas provocando excesso de secreção no ouvido, o que predispõe ao desenvolvimento de infecções secundárias no órgão, sejam fúngicas e/ou bacterianas (COSTA et al, 2016; DE MARCO, 2016).

No que tange o sistema cardiovascular em humanos hipotireoideos os sintomas são pouco evidentes e as consequências se tornam pronunciadas apenas nos casos avançados e de longa duração da doença, sem que se tenha estabelecido tratamento apropriado ou em pacientes de idade mais avançada, nos quais a ocorrência de comorbidades preexistentes é mais frequente (JÚNIOR et al, 2006).

No entanto, não há comprovação direta entre a deficiência na produção de hormônios tireoidianos e disfunções cardíacas mais graves em cães, como a cardiomiopatia dilatada e a insuficiência cardíaca congestiva. Considerando ainda que qualquer doença mais grave pode baixar falsamente os níveis de hormônios da tireoide, a avaliação de animais cardiopatas com baixos níveis destes hormônios pode ser, equivocadamente, associada (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Os hormônios da tireoide tem um forte efeito positivo na velocidade e força da contração sistólica e na duração da diástole no coração (DILLMANN, 2002). Com isso, a bradicardia, hipertensão leve e atividade cardíaca diminuída observada nas situações de deficiência do T3, causam diminuição do débito cardíaco (Tabela 1), redução do enchimento ventricular e diminuição da contratilidade do miocárdio. Além disso, a resistência vascular sistêmica pode aumentar em até 50% e o relaxamento diastólico e o enchimento ficam diminuídos (KLEIN & OJAMAA, 2001; JÚNIOR, 2006). No entanto, mesmo com a eficiência do trabalho do coração sendo menor em cães com hipotireoidismo, a insuficiência cardíaca é rara, porque o débito cardíaco geralmente é suficiente para atender a demanda reduzida de entrega periférica de oxigênio (KLEIN & OJAMAA, 2001).

Em estudos com cães da raça Doberman Pinscher portadores do hipotireoidismo e cardiomiopatia dilatada com ou sem insuficiência cardíaca congestiva, não foi possível associar as duas enfermidades. Embora pareça que possa haver ligação entre ambas as doenças, o hipotireoidismo não parece desempenhar papel na etiologia ou progressão da cardiomiopatia dilatada, apesar do tratamento trazer melhora na oxigenação tecidual, inclusive do miocárdio, e diminuição da resistência vascular sistêmica (BEIER et al, 2015).

O derrame pericárdico é uma complicação encontrada em pacientes humanos mixedematosos, o que nos casos avançados, pode levar à restrição do enchimento ventricular, culminando com tamponamento cardíaco e colapso circulatório (JÚNIOR et al, 2006). Não foram encontrados estudos que demonstrassem essa relação com o hipotireoidismo em cães, no entanto não se deve excluir como complicação da endocrinopatia.

TABELA 1: Alterações na função cardiovascular em cães com hipotireoidismo*

Medida	Valores normais	Valores no hipotireoidismo
Resistencia vascular sistêmica (dine.s.cm-5)	1500 – 1700	2100 – 2700
Frequência cardíaca (bpm)	72 – 84	60 – 80
Fração ejetada (%)	50 – 60	≤ 60
Débito cardíaco (L/min)	4,0 – 6,0	< 4,5
Tempo de relaxamento isovolumétrico (ms)	60 – 80	> 80
Volume sanguíneo (% do valor normal)	100	84,5

*Tabela adaptada de KLEIN & OJAMAA (2001)

As alterações hemato-bioquímicas que o hipotireoidismo provoca no animal são clássicas: anemia normocítica normocrômica arregenerativa (devido à redução no funcionamento da medula óssea); aumento da concentração plasmática de colesterol, o que predispõe à arterosclerose que é secundária à hiperlipidemia grave e crônica; triglicérides e fosfolípidios, creatina quinase (CK), ALT e FA aumentados (GUYTON & HALL, 2002; SURANTI et al, 2008; KARLAPAUDI et al, 2012; DE MARCO, 2016).

A alteração em perfil lipídico pode ter como consequência o depósito de lipídeos na córnea do animal ("*Flórida spots*" ou distrofia corneal), no entanto esta característica não é exclusiva do hipotireoidismo, podendo ocorrer em outras enfermidades endócrinas como hiperadrenocorticismos, diabetes mellitus e ainda, pode ser confundida com a deposição de cálcio na córnea do animal, ou ainda uma combinação entre ambos. Esta alteração não cora com fluoresceína e não é tratável (CUNHA, 2008).

As afecções neuromusculares são as que apresentam menor incidência em animais hipotireoideos, o que pode reduzir a detecção das anormalidades neurológicas. As alterações mais comuns incluem a depressão mental, crise epilética, ataxia, desorientação, andar em círculo, "*head tilt*", déficit proprioceptivo, mioastenia, paresia, hipermetria e nistagmo, este último comumente surgindo com sinais vestibulares e paralisia do nervo facial. As alterações no sistema nervoso central ocorrem, essencialmente, devido ao acúmulo de mucopolissacarídeos no perineuro e no endoneuro, e as polineuropatias são

causadas pelo metabolismo neuronal alterado, desmielinização segmental e axonopatia, além de possível compressão causada pelo mixedema envolvendo a medula espinhal e os nervos periféricos (CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

Os sinais neurológicos no hipotireoidismo têm progressão lenta e suave. A neuropatia periférica é a manifestação mais documentada. Um exame neurológico pode revelar déficit de propriocepção em membros pélvicos e/ou torácicos e diminuição dos reflexos segmentais. O déficit de propriocepção pode ser o primeiro sinal clínico e pode surgir de maneira bastante sutil, no entanto pode evoluir para ataxia bilateral severa e tetraparesia. Alguns estudos, apesar de controversos, relacionam espondilomielopatia cervical (Síndrome de Wobbler) e polineuropatia ao hipotireoidismo em cães. Nestes estudos, a relação não pôde ser estabelecida, no entanto o tratamento com suplementação de levotiroxina (T4) reverteu os sinais clínicos em 100% dos casos. O tempo de remissão total dos sinais variou de duas semanas a seis meses (SURANTI et al, 2008; UTSUGI et al, 2014).

Em filhotes, o hipotireoidismo recebe o nome de cretinismo. Os sinais clínicos incluem formato do corpo desproporcional, com o corpo largo, a cabeça pequena, membros menores, tronco adaptado e projeção de língua. Além disso, têm retardo mental, não se interessam por brincadeiras como os demais filhotes, alopecia, persistência da pelagem de filhote e atraso na erupção dos dentes. Os filhotes gravemente acometidos morrem nas primeiras semanas de vida (NELSON & COUTO, 2010).

Uma situação grave e que caracteriza emergência relacionada ao hipotireoidismo é o coma mixedematoso. É uma síndrome incomum que incorre em fraqueza profunda, hipotermia, edema de pele, face e papo, hipotensão, hipoventilação, bradicardia, nível diminuído de consciência, estupor e coma. As alterações laboratoriais podem incluir hipoxemia, hipercapnia, hiponatremia e hipoglicemia, além das clássicas, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e anemia não regenerativa. As concentrações baixas dos hormônios tireoidianos ou não detectáveis e de TSH aumentadas. O tratamento consiste em levotiroxina intravenosa na dose de 5µg/kg a cada 12 horas e cuidados de suporte. Se houver suspeita clínica de coma mixedematoso, o tratamento deverá ser iniciado imediatamente, mesmo antes da confirmação laboratorial (MACIEL, 2003; NELSON & COUTO, 2010).

2.4. Diagnósticos

2.4.1. Testes de triagem

O diagnóstico do cão hipotireoideo passa por um exame clínico detalhado onde o médico veterinário faz uma avaliação minuciosa da pele do cão, escore corporal, em que deve ser avaliado junto ao proprietário se houve ganho de peso sem polifagia, se o animal está apático e se há termofilia. Nos exames clínico-patológicos a triagem para avaliar um paciente suspeito de hipotireoidismo inclui: hemograma completo, perfil lipídico com avaliação dos níveis séricos de colesterol e triglicérides, avaliação enzimática ALT (alanina aminotransferase), FA (fosfatase alcalina), AST (aspartatoaminotransferase) e CK (creatina quinase) (CRUZ & MANOEL, 2015).

Por ter sinais clínicos tão vastos, é interessante observar o possível hipotireoideo e agrupar os dados da anamnese detalhada às principais queixas do proprietário, mesmo que para o tutor não pareçam ter correlação inicial. Associado à avaliação clínica geral, a avaliação sanguínea dá suporte ao médico veterinário para encaminhar o animal à próxima etapa da avaliação, que consiste na dosagem de hormônios tireoidianos, ultrassonografia de tireoide e histopatologia cutânea (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

As alterações de hemograma e perfil bioquímico variam com a gravidade e cronicidade da doença. Da série vermelha, espera-se anemia normocítica normocrômica arregenerativa em até 36% dos casos. Na fração bioquímica, a expectativa é que se tenha hipercolesterolemia em até 80%, hipertrigliceridemia, discreta a moderada elevação da ALT e FA e discreto aumento do AST (DE MARCO, 2016).

A anemia pode ser causada pela diminuição da concentração plasmática da eritropoietina, induzida pelo decréscimo no consumo de oxigênio, ou ainda, pela diminuição da resposta das células sanguíneas progenitoras à eritropoietina. Uma avaliação morfológica das hemácias pode evidenciar aumento de células alvo (leptócitos), que se desenvolvem em resposta ao aumento do colesterol na membrana do eritrócito (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016)

A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia podem ser esclarecidas

pela redução metabólica de degradação e excreção biliar do colesterol dos triglicérides. Essa perda na atividade metabólica leva também à diminuição da utilização e aumento da produção hepática, observada pela diminuição da ação do fígado em converter colesterol em ácidos biliares. Além disso, há considerável diminuição dos receptores hepáticos de lipoproteínas de baixa densidade. Estas alterações no fígado podem levar à lipidose hepática e colestase, que podem justificar o aumento dos níveis séricos de ALT e FA (GUYTON & HALL, 2002; NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

A avaliação hormonal consiste na análise que leva à confirmação da suspeita do hipotireoidismo, considerando-se que esses exames serão avaliados juntamente com a observação clínica do animal. Solicita-se, então, a dosagem de T4 total, T4 livre e TSH. Estas três mensurações em conjunto fornecem o perfil tireoidiano, no entanto isoladas não fornecem boa informação sobre o funcionamento da glândula, visto que outras alterações sistêmicas podem influenciar no resultado. Atentando que, para estas análises, a amostra deve ser coletada próximo ao meio dia, sendo que neste horário encontra-se a maior concentração sérica de T3 e T4 do dia, ao passo que à meia noite, a menor (CRUZ & MANOEL, 2015).

É estimado que mais de 95% dos cães hipotireoideos tenham valores de T4 total baixos, no entanto, avalia-se que mais de 10% dos casos de hipotireoidismo não sejam diagnosticados se o T4 total for utilizado como única fonte diagnóstica (DE MARCO, 2016). Este teste tem 90% de sensibilidade na triagem de investigação do hipotireoidismo, desde que associado a sinais clínicos e outros exames laboratoriais que corroborem com o diagnóstico (CRUZ & MANOEL, 2015). Logo, a concentração sérica de T4 total isolada não deve ser usada para confirmar a função da glândula tireoide e não o hipotireoidismo em si (NELSON & COUTO, 2010).

O T4 livre reflete bem a função da glândula tireoide, visto que o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide prioriza a manutenção dos níveis normais deste hormônio na corrente sanguínea, fato este que aumenta a especificidade do diagnóstico. O método de dosagem de T4 livre por diálise de equilíbrio não sofre interferências dos autoanticorpos anti-T4 e anti-T3 e antitireoglobulinas no soro do paciente, diferentemente do método por radioimunoensaio. Os inconvenientes deste método em relação ao radioimunoensaio incluem o alto custo e demora na

execução. T4 livre bifásica (“DiaSorin two steps”) é uma nova técnica de mensuração de T4 livre que utiliza dois períodos de incubação para separar a fração de T4 livre e T4 ligada às proteínas. Em seguida, T4 livre é mensurada por radioimunoensaio. Esta nova técnica tem menor custo e valores de mensuração muito próximos do método livre por diálise, tornando-se, portanto uma opção ao médico veterinário (ANDRADE, 2008; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

Há que se ter cuidado no armazenamento da amostra de soro para evitar interferências externas nas concentrações de T4 livre: o congelamento à temperatura menor que -20°C aumenta as concentrações do hormônio, bem como o acondicionamento em tubos de vidro à temperatura ambiente interfere nos resultados. Logo a amostra pode ser enviada ao laboratório em tubos plásticos sem necessidade de refrigeração num prazo de até 5 dias após a coleta (CRUZ & MANOEL, 2015).

Quanto ao TSH, em um animal hipotireoideo, espera-se encontrar níveis elevados, devido à diminuição do *feedback* negativo à hipófise por parte dos hormônios tireoidianos. No entanto até 40% dos cães com hipotireoidismo podem ter valores de TSH dentro da normalidade, portanto trazendo resultados falso-negativos. Possivelmente este fato ocorre por haver flutuações nas concentrações de TSH, hipotireoidismo secundário, supressão da produção do hormônio devido à ação de fármacos ou doenças concomitantes, falha na detecção de diferentes isoformas do TSH ou exaustão de secreção do hormônio pela hipófise. Por estes motivos a especificidade do teste é baixa em comparação à dosagem do T4 total e livre, no entanto se associada às mesmas, aumenta-se o rigor no diagnóstico do hipotireoidismo (CRUZ & MANOEL, 2015).

2.4.2. Exames complementares

a. Ultrassonografia de tireoide

O diagnóstico por imagem pode complementar consideravelmente a investigação do hipotireoidismo primário em cães, mostrando a redução do tamanho dos lobos e/ou alterações na ecogenicidade, forma ou volume da glândula (LARCSSON & DE MARCO, 2006). Em cães hígdidos, o volume tireoideo é de, aproximadamente $0,54\text{cm}^3$ e em cães hipotireoideos, por volta de $0,28\text{cm}^3$, sugerindo presença de atrofia glandular nos animais doentes. Já a ecogenicidade tende a ser de isoecoica a heterogênea, sendo que o padrão de ecogenicidade

frequentemente difere entre os lobos da tireoide de um mesmo cão (NELSON & COUTO, 2010), além disso, a glândula fica disforme e mal delineada. A ultrassonografia é um método bastante eficaz de diferenciação entre os animais hipotireoideos e os que apresentam a síndrome do eutireoideo doente, que não apresentam alterações de ecogenicidade ou de formato e tamanho da glândula (NELSON & COUTO, 2010; BEIER et al, 2015; DE MARCO, 2016).

b. Biópsia cutânea

A biópsia de pele é realizada como forma complementar aos exames de triagem. Deve ser utilizada em casos em que se suspeita de dermatopatia endócrina e os exames iniciais (inclusive os que avaliam a função tireoidiana) não são conclusivos ou elucidativos para identificar (NELSON & COUTO, 2010). Algumas alterações são gerais de qualquer dermatopatia endócrina, como hiperqueratose ortoqueratótica, atrofia epidérmica, melanose epidérmica, atrofia e queratose folicular, atrofia de glândula sebácea e telogenização dos folículos pilosos. No entanto, outras modificações são mais sugestivas do hipotireoidismo, como espessamento dérmico, vacuolização e hipertrofia do músculo piloerector e mucinose, além disso, baixa porcentagem de folículos pilosos na fase anágena. Caso haja infecção bacteriana secundária e venha a desenvolver pioderma, pode ser encontrado infiltrado inflamatório de variada intensidade (NELSON & COUTO, 2010; MÜNTENER et al, 2012; DE MARCO, 2016).

Estudos recentes mostraram a biópsia cutânea associada à histopatologia como o método de diagnóstico mais eficiente de hipotireoidismo com especificidade 100% e sensibilidade de 98,2%. Alterações como a hipertrofia com vacuolização do músculo piloerector e mixedema foram encontradas em 97,6% dos animais que tiveram o diagnóstico confirmado de hipotireoidismo (COSTA et al, 2016).

c. Biópsia da glândula tireoide

A biópsia da tireoide seria um exame para diferenciação do hipotireoidismo primário e secundário em cães. Entretanto raramente é utilizada para tal, visto que é um procedimento cirúrgico que envolve os riscos inerentes a uma cirurgia. A citologia realizada por aspiração com uso de agulha fina não é recomendada por não trazer quantidade de amostra significativa sem contaminação por sangue. É um procedimento invasivo para o paciente e caro para o proprietário,

o que inviabiliza a realização da biópsia. Além disso, a análise histológica nem sempre é esclarecedora, em especial quando os exames laboratoriais e os sinais clínicos são pouco elucidativos (CRUZ & MANOEL, 2015).

d. Testes de estimulação de TSH e TRH

São testes que avaliam a resposta da glândula tireoide ao estímulo externo de TSH e TRH. O primeiro é capaz de diferenciar o cão hipotireoideo do eutireoideo que possui baixas concentrações hormonais de T4 total e T4 livre. Já o segundo, diferencia o hipotireoidismo primário e secundário. No entanto a utilização destes testes torna-se inviável devido ao alto custo do TSH e do TRH, à dificuldade de sua obtenção dos mesmos e, no caso do TSH, às reações adversas que o animal tem durante o tratamento (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015).

e. Testes para avaliação da tireoidite linfocítica

Estes testes são bastante sensíveis, específicos e visam detectar anticorpos anti-T3, anti-T4 e anti-Tg (antitireoglobulina) que são presentes no soro de cães que apresentam tireoidite linfocítica, em especial em casos iniciais da doença. A presença de anticorpos anti-T3 e anti-T4 tipicamente possuem o anti-Tg, mas o inverso não é verdadeiro, logo o melhor teste de triagem para se fazer para a tireoidite linfocítica é a busca de anticorpos anti-Tg. Testes pela técnica ELISA são sensíveis para a detecção de anticorpos anti-Tg e estão disponíveis no mercado (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015).

Apesar da alta sensibilidade, a simples presença do anti-Tg não fornece dado sobre a gravidade e a progressão do processo inflamatório na tireoide. Além disso, esses testes não podem ser utilizados para a avaliação da função tireoidiana, bem como para a suplementação hormonal, principalmente se a presença dos anticorpos anti-Tg não for associada a baixos níveis de T4 total e T4 livre e a sinais clínicos do hipotireoidismo (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

2.5. Síndrome do eutireoideo doente

A síndrome do eutireoideo doente consiste em uma diminuição de hormônios tireoidianos circulantes, oriunda de outros problemas sistêmicos, ou seja, a doença não tireoidiana concomitante causa a supressão das concentrações

sélicas de hormônio da tireoide sem enfermidade verdadeira da glândula (BEIER et al, 2015). Isso ocorre porque o organismo, frente a um quadro debilitante grave reduz o metabolismo celular corpóreo no intuito de “economizar” energia (DE MARCO, 2016).

Algumas doenças são capazes de “mimetizar” o hipotireoidismo. Dentre as principais está o hiperadrenocorticismo, onde os hormônios da glândula adrenal fazem *feedback* negativo para a hipófise, inibindo a produção de hormônios pituitários, inclusive o TSH que, por conseguinte, deixa de estimular a tireoide na produção hormonal de T3 e T4 (Figura 6). Além do hiperadrenocorticismo, a cetoacidose diabética, hipoadrenocorticismo, insuficiência renal, doenças hepáticas, neuropatias periféricas, megaesôfago, doenças cardíacas, doenças infecciosas e doenças imunomediadas também interferem nas concentrações de T3 e T4 (CRUZ & MANOEL, 2015).

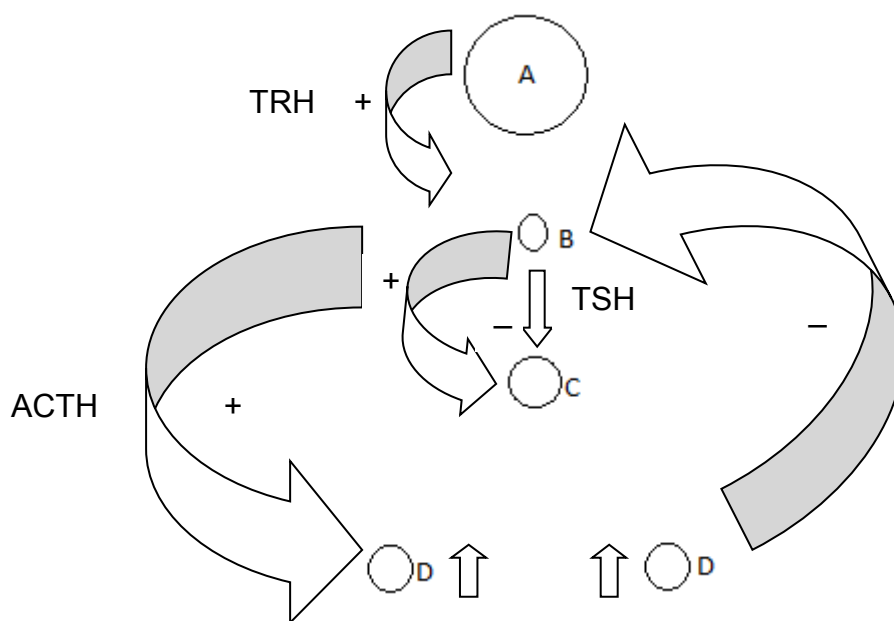


FIGURA 6: A: Hipotálamo; B: Hipófise; C: Tireoide; D: Adrenais. O esquema representa *feedback* negativo realizado pelas glândulas adrenais na hipófise e esta, por sua vez, suprime a produção hormonal de todas as glândulas coordenadas por ela, inclusive a tireoide.

Em um animal eutireoideo doente encontram-se níveis diminuídos de T3 e T4 e, em casos mais graves, até de T4 livre mensurados por diálise de equilíbrio, fato este que mimetiza perfeitamente o quadro de hipotireoidismo, inclusive nos sinais clínicos mais específicos. As concentrações de TSH podem estar normais a aumentadas, dependendo do grau de comprometimento oferecido

pela doença concomitante (NELSON & COUTO, 2010; DE MARCO, 2016). As principais causas da diminuição das concentrações hormonais incluem alteração na ligação dos hormônios às proteínas carreadoras, a redução delas e a própria diminuição da secreção de T4 e TSH (CRUZ & MANOEL, 2015).

De maneira semelhante às doenças não tireoidianas, a tireoide pode ter sua função alterada por vários medicamentos de uso frequente na prática clínica. As alterações podem variar desde simples efeito laboratorial, ou seja, paciente sem doença tireoidiana subjacente, até o próprio hipotireoidismo (FONSECA & MELEK, 2014).

Os glicocorticoides podem induzir um hipotireoidismo iatrogênico, por fazer *feedback* negativo na hipófise (Figura 6). A magnitude da alteração tireoidiana depende da dose, da durabilidade do tratamento e do tipo do glicocorticoide utilizado. Por segurança, qualquer dosagem de hormônio tireoidiano deve ser realizada, pelo menos, dois meses após a suspensão do tratamento com o corticoesteroide a fim de evitar alterações errôneas e o resultado falso positivo para hipotireoidismo (NELSON & COUTO, 2010).

O uso de fenobarbital e sulfonamidas em dosagem terapêutica podem fornecer resultado falso positivo de hipotireoidismo, pois diminuem os níveis séricos de T4 total e T4 livre e, ocasionalmente, aumentar os níveis de TSH. Sugere-se que, caso ocorram alterações tireoidianas com o uso de fenobarbital, suspenda a droga e introduza outro anticonvulsivante (NELSON & COUTO, 2010; DE MARCO, 2016).

Outras medicações também alteram níveis de hormônios tireoidianos, em diferentes proporções, como demonstrada na tabela 2.

TABELA 2: Medicações e ações nos níveis séricos de T4 total, T4 livre e TSH*

Medicamento	T4 total	T4 livre	TSH
Aspirina	Diminui	Diminui	Sem efeito
Clomipramina	Diminui	Diminui	Sem efeito
Carprofeno	Diminui	Diminui	Diminui
Furosemida	Diminui	Sem efeito	Sem efeito
Glicocorticoide	Diminui	Diminui	Diminui ou sem efeito
Metimazol	Diminui	Diminui	Aumenta
Fenobarbital	Diminui	Diminui	Aumenta tardiamente
Fenilbutazona	Diminui	Sem efeito	Sem efeito
Progestágenos	Diminui	Sem efeito	Sem efeito
Propiltiouracil	Diminui	Diminui	Aumenta
Sulfonamida	Diminui	Diminui	Aumenta

*Adaptada de NELSON & COUTO (2010)

Durante a avaliação da função tireoidiana deve-se recordar de tais medicamentos, pois podem ser a causa de alguma disfunção, a qual possivelmente pode ser revertida com a suspensão do fármaco (FONSECA & MELEK, 2014). A realização de exames de perfil tireoidiano e TSH nos indivíduos em uso desses fármacos requer o cuidado com o tempo de carência de cada um deles. Para os glicocorticoides, os testes hormonais devem ser realizados de quatro a oito semanas depois de descontinuado o uso do medicamento; já para o fenobarbital, sugere-se a substituição por brometo de potássio e o tempo de carência para a realização dos testes hormonais é de quatro semanas; após suspenso o tratamento com as sulfonamidas, pode se realizar avaliação hormonal entre uma a duas semanas, ou até oito a doze semanas (NELSON & COUTO, 2010).

2.6. Tratamento, biodisponibilidade do medicamento

O tratamento do hipotireoidismo tem como objetivo reestabelecer os níveis dos hormônios tireoidianos. A medicação de eleição é a levotiroxina sódica (L-tiroxina) em uso contínuo, que decorre em aumento dos níveis de T4 total, T4 livre e T3, uma vez que estes produtos podem ser convertidos à forma metabolicamente

ativa (T3) pelos tecidos periféricos. Por consequente ao aumento do T4 e T3, ocorre redução dos níveis de TSH por retroalimentação negativa (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

A dose de L-tiroxina geralmente instituída é de 22µg/kg a cada 24 horas ou 11 a 22µg/kg a cada 12 horas. A administração a cada 12 horas tem uma menor flutuação diária de T4 e é recomendada no início do tratamento, principalmente para avaliar a resposta do paciente à medicação. No entanto, os hormônios tireoidianos exercem sua ação para além da presença plasmática do medicamento, permitindo o tratamento eficaz a cada 24 horas, em alguns casos. Animais que possuem doenças concomitantes devem ter sua suplementação hormonal modificada para fins de adaptação ao medicamento. Estes devem iniciar a terapia com 25% da dose a cada 24 horas, aumentando gradualmente em 3 a 4 semanas (CRUZ & MANOEL, 2015; DE MARCO, 2016).

Para acompanhar o tratamento da regressão da doença, é necessário monitorar os níveis séricos de T4 total basal, ou seja, antes da administração da medicação – *pré-pill* – e após 6 horas a administração da tiroxina exógena – *pós pill*. Esta monitoração deve ser realizada depois de duas a quatro semanas de tratamento e, para os pacientes que começaram com 25% da dose total, a monitoração deve ser realizada após quatro semanas de tratamento com a dose cheia do medicamento. O T4 total deve apresentar valores dentro da normalidade na amostra basal (1,5-4,0µg/dL) e valores no limite superior da normalidade ou discretamente elevados na amostra 6h pós tiroxina (2,5-5,0µg/dL). Valores de T4 total pós tiroxina entre 5,0 e 6,0µg/dL em cães clinicamente bem e assintomáticos podem ser considerados normais (NELSON & COUTO, 2010; DE MARCO, 2012; DE MARCO, 2016).

Esta forma de avaliação é clinicamente eficaz, no entanto pode permitir um excesso de suplementação hormonal em alguns animais – a tireotoxicose (ETINGER & FELDMAN, 2008). Qualquer valor inferior ao mínimo descrito (1,5µg/dL) indica que o manejo terapêutico está inadequado, havendo necessidade de ajustar a dose ou diminuir o intervalo de administração da droga. Caso o regime de administração seja inicialmente a cada 12 horas, pode-se interpretar somente o T4 total pós tiroxina, obedecendo aos mesmos valores de referência de 2,5 a 5,0µg/dL (DE MARCO, 2012).

Apesar de rara devido ao rápido metabolismo do T4 no cão, à absorção

intestinal incompleta e à excreção fecal do excesso de levotiroxina, a tireotoxicose pode se desenvolver em cães cuja meia vida do medicamento é geneticamente prolongada, ou ainda em cães que têm comprometimento no metabolismo da levotiroxina, como insuficiência renal ou hepática. O diagnóstico da tireotoxicose é baseado principalmente nos sinais clínicos que incluem nervosismo, comportamento agressivo, ansiedade, poliúria, polidipsia, respiração ofegante, intolerância ao calor, diarreia, taquicardia, prurido, febre, polifagia e perda de peso. Além disso, o animal pode apresentar níveis de T4 total e T4 livre aumentados, ou dentro da faixa da normalidade, e de TSH indetectável (NELSON & COUTO, 2010; CRUZ & MANOEL, 2015).

Existem diferenças de potência e de biodisponibilidade entre os diferentes produtos comerciais à base de L-tiroxina, sendo os produtos veterinários considerados superiores aos produtos humanos (DE MARCO, 2012). Um fator importante sobre a prescrição da medicação para o tratamento do hipotireoidismo é que a manipulação não é recomendada, visto que os hormônios tiroidianos são fármacos de alta potência, empregados em baixa dosagem (na ordem de microgramas), ou seja, a ocorrência de erros eventuais pode levar a resultados deletérios, incorrendo em riscos associados a cápsulas com concentrações abaixo ou acima do especificado, além da falta de uniformidade entre elas. Ademais há a incerteza de garantia da qualidade da matéria prima utilizada (FERREIRA, 2013).

A absorção da droga ocorre por difusão simples sendo facilitada quando a droga está na forma não ionizada, por ser mais lipofílica. Uma pequena fração é absorvida no estômago, sendo a maior parte dela absorvida no intestino delgado, particularmente no duodeno e jejuno. O pH gástrico é outro fator que influencia na absorção da levotiroxina, de maneira inversamente proporcional, ou seja, quanto maior o pH, menor a absorção (IANIRO et al, 2014).

Algumas medicações diminuem a absorção da levotiroxina e, conseqüentemente aumentam o nível de TSH, dentre eles, sulfato ferroso, quelantes de fósforo, carbonato de cálcio, este último, aumentando o pH gástrico, reduzindo a absorção do medicamento. Outros fármacos reduzem a biodisponibilidade da levotiroxina por aumentar o metabolismo e/ou a excreção da droga. Além destes medicamentos, a presença da bactéria *Helicobacter pylori* pode reduzir a biodisponibilidade da levotiroxina por dois caminhos: pelo aumento do pH gástrico, produzindo urease e pelo desenvolvimento da gastrite crônica, diminuindo a

secreção gástrica (IANIRO et al, 2014). A administração da levotiroxina junto com alimentos reduz ainda mais sua absorção, de forma que o animal deve ser submetido a jejum alimentar pelo menos uma a duas horas antes e após a medicação (DE MARCO, 2012).

A remissão dos sinais clínicos varia de paciente para paciente. Em geral, inicia-se após duas semanas de tratamento, com a melhora do quadro geral do animal. A perda de peso começa a ser observada após oito semanas, a melhora da pele é gradativa, mas começa a ser observada após o primeiro mês de terapia com levotiroxina, enquanto as manifestações neurológicas iniciam-se após três semanas, embora o quadro geral tenha remissão após 3 meses, ou ainda, pode não ocorrer. O colesterol volta às concentrações normais dentro de 15 dias de tratamento (CRUZ & MANOEL, 2015). Caso o cão não mostre melhora dos sinais clínicos, é importante avaliar o manejo do tratamento do animal e verificar se a medicação está sendo dada nos horários corretos, respeitando o jejum necessário ou se está sendo feito uso concomitante de outro fármaco.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo o hipotireoidismo uma das endocrinopatias mais comuns em cães, o diagnóstico ainda pode ser dificultado por questão financeira dos proprietários, pois os exames de dosagem hormonal ainda têm um alto custo. Apesar de haver outros exames complementares, é de fundamental importância que se avalie o perfil tireoidiano do animal para concluir o diagnóstico do hipotireoidismo.

Um dos métodos complementares de grande valia para diagnosticar o hipotireoidismo é a ultrassonografia da glândula tireoide. É fácil de realizar por operador experiente e existe padrão de anatomia para as diferentes raças de animais.

Tão importante como o diagnóstico correto do hipotireoidismo, é o tratamento. Uma vez tratado, o animal pode ter remissão total das alterações causadas pela endocrinopatia, no entanto, este só terá a eficácia esperada se a medicação for realizada na dose correta. Para tanto, não há como abrir mão das dosagens hormonais pré e pós tiroxina. Nesse ponto, esbarra-se novamente na questão financeira do proprietário, tanto pelo valor das dosagens hormonais, quanto pela durabilidade do tratamento, que será realizado pelo resto da vida do animal. Apesar da dose do medicamento ser baixa, quando se trata de um cão grande, o preço da medicação torna-se um fator complicante no tratamento correto do paciente. Logo, é de extrema importância que se tenha uma conversa bastante esclarecedora já no diagnóstico da endocrinopatia, pois o proprietário torna-se um parceiro do médico veterinário para a melhora do animal.

4. REFERÊNCIAS

- AIRES, M. M. **Fisiologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica Veterinário**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008.
- BEIER, P., et al. **The Role of Hypothyroidism in the Etiology and Progression of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers**. Journal of Veterinary Internal Medicine. v. 29. p. 141–149, 2015.
- COSTA, M. G., et al. **Dermatological manifestations associated with canine hypothyroidism: a review**. Brazilian Journal of Hygiene and Animal Sanity. v.10. n.4 p. 781 – 797, 2016.
- CRUZ, F. G. B.; MANOEL, F. M. T. **Hipotireoidismo canino In: _____ Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. 2v. Rio de Janeiro: Roca, 2015.
- CUNHA, O. **Manual de oftalmologia veterinária**. Universidade Federal do Paraná – Campus Pelotina, 2008.
- DE MARCO, V.; SILVA, R. M. T.; KARAMM, M. A.; FLORIO, K. C.; LORIGRADOS, C. A. B. **Avaliação terapêutica e posológica da levotiroxina sódica em cães com hipotireoidismo primário adquirido**. Pesquisa Veterinária Brasileira. v.32. n.10. Rio de Janeiro, 2012.
- DE MARCO, V. **Hipotireoidismo In: _____ Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul, SP: Interbook, 2016.
- DILLMANN, W. H. **Cellular action of thyroid hormone on the heart**. Thyroid. v. 12. n. 6. San Diego, California, 2002.
- DOSHI, D. N.; et al. **Cutaneous manifestations of thyroid disease**. Clinics in Dermatology. v. 26. p. 283–287, 2008.
- ETINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5.ed. 2v. Traduzido. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- FERREIRA, O. A. **Manipulação de Formas Farmacêuticas com Hormônios da Tireoide: Cálculos para correção de teor e umidade**. Em _____ Revista Técnica do Farmacêutico. Ano.5. n. 22. 2013.

FONSECA, C. W., MELEK, F. E. **Fármacos de amplo uso na prática clínica que interagem com os hormônios tireoidianos.** Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica. n. 12. v. 4. 2014.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica.** 10.ed. Traduzido. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002.

IANIRO, G., et al. **Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences. v.18. p. 451-456, 2014.

JÚNIOR, S. B.; BARISIC, G. F. T.; FILHO, M. B. **Thyroid and heart disease.** Revista Brasileira de Medicina. v. 6. n. 3. p. 127-133, 2006.

KARLAPAUDI, S. K., SRIKALA, D., RAO, T. **Hypothyroidism - A cause for dilated cardiomyopathy in dogs; four year study (2008-2011).** Vet. World. v. 5. n. 12. p. 742-747, 2012.

KLEIN, I.; OJAMAA, K. **Thyroid hormone and cardiovascular system.** The New England Journal of Medicine. v. 344. n. 7. 2001.

KITTLESON, M.D.; KIENLE, R.D. **The Effects of Systemic Disease on the Cardiovascular System In: _____.** Small animal cardiovascular medicine. St. Louis: Mosby, 1998.

KOJIKI, M. M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R. **Doença Renal Crônica In: _____** Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1.ed. 2v. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

LARSSON, C. E.; DE MARCO, V. **Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrassonografia cervical como metodologia diagnóstica.** Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science. V43. N6. P. 747-753. São Paulo, 2006.

MACIEL, L. M. Z. **Coma mixedematoso.** Simpósio: Urgências e emergências endócrinas, metabólicas e nutricionais. Capítulo IV Ribeirão Preto, SP . n. 36. p. 384-388. 2003.

MÜNTENER, T.; SCHUEPBACHREGULA, G.; FRANL, L.; RÜFENACHT, S. & WELLE, M.M. **Canine noninflammatory alopecia: a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics.** Dermatology Veterinary, United Kingdom. v. 23. p. 206 – 244, 2012.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4.ed. Traduzido. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

PAULINO, M. P. **Hipotireoidismo**. Disponível em: fofuxo.com.br/saude/hipotireoidismo.html. Acesso em 28 jun. 2017.

SMITH, J.W.; EVANS, A.T.; COSTALL, D; SMYTHE, J.W. **Thyreoid Hormones, brain function and cognition: a brief review**. Neuroci Behav Reviews. v.26: 45-60, 2002.

SURANITI, A. P, et al. **Hypothyroid associated polyneuropaty in dogs: report of six cases**. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science. V 45. N.4. p. 284-288. São Paulo, 2008.

UTSUGI, S., SAITO, M., SHELTON, D. **Resolution of Polyneuropathy in a Hypothyroid Dog Following Thyroid Supplementation**. Journal of the American Animal Hospital Association. v. 50. n. 5. P. 345-349, 2014.