



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

Marina da Silva Nascente

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS ASSOCIADAS A DOENÇAS
DA GLÂNDULA TIREÓIDE**

**Brasília DF
2011**



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

Marina da Silva Nascente

ALTERAÇÕES CARDÍACAS ASSOCIADAS A DOENÇAS DA GLÂNDULA TIREÓIDE

Monografia apresentada como parte das exigências para a conclusão do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientadora

Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

Brasília DF
2011

Nascente, Marina da Silva

Alterações cardíacas associadas a doenças da glândula tireóide. / Marina da Silva Nascente; orientação de Gláucia Bueno Pereira Neto.– Brasília, 2011.

viii, 49 p. : il.

Monografia – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2011.

1. Hipotireoidismo. 2. Hipertireoidismo. 3. Alterações cardíacas. 4. Cardiomiopatia. I. Neto. G. B. P. II. Título.

Cessão de Direitos

Nome do Autor: Marina da Silva Nascente

Título da Monografia de Conclusão de Curso: Alterações cardíacas associadas a doenças da glândula tireóide

Ano: 2011

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.

Marina da Silva Nascente

Nome do autor: NASCENTE, Marina da Silva

Título: Alterações cardíacas associadas a doenças da glândula tireóide.

Monografia de conclusão do Curso de Medicina
Veterinária apresentada à Faculdade de Agronomia
e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Aprovado em:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto
Julgamento: _____

Instituição: Universidade de Brasília
Assinatura: _____

Prof. Dr. Jair Duarte da Costa Júnior
Julgamento: _____

Instituição: Universidade de Brasília
Assinatura: _____

Profa. Msc. Christine Souza Martins
Julgamento: _____

Instituição: Universidade de Brasília
Assinatura: _____

Dedico este trabalho à minha mãe Maria das Graças, por estar sempre ao meu lado, fornecendo todo incentivo, apoio e amor.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha mãe, por ter sempre incentivado meus sonhos, pelo amor e principalmente pela paciência durante as últimas semanas.

Aos meus amigos que sempre me deram apoio e carinho, mesmo quando estive distante.

Aos amigos que conquistei durante o curso que sempre estiveram ao meu lado, principalmente aos componentes do “trio parada dura”, que estiveram muito presentes na minha vida no fim desta etapa, e tenho certeza que sempre estarão.

À minha orientadora, com conselhos, dicas, e conhecimento que foram essenciais para concluir esta etapa.

À todos os meus professores de Clínica Médica de Pequenos Animais, pelas excelentes e divertidas aulas.

Ao meu cãozinho Tob, que me proporcionou muitas alegrias nestes 15 anos.

Marina da Silva Nascente

NASCENTE, M. S. Alterações cardíacas associadas a doenças da glândula tireóide. Cardiac alterations associated to thyroid gland disease. 2011. 49 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

RESUMO

Os hormônios da tireóide afetam muitos processos metabólicos, e as concentrações desses hormônios podem estar alteradas devido aos distúrbios da glândula tireóide. O hipotireoidismo é uma doença multisistêmica e é considerado a endocrinopatia mais comum em cães. O hipertireoidismo ocorre com mais frequência em gatos com mais de oito anos de idade. Alterações cardíacas podem ocorrer nos distúrbios da glândula tireóide e o objetivo deste presente trabalho é descrever as alterações cardíacas presentes no hipotireoidismo e no hipertireoidismo.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Hipertireoidismo. Alterações cardíacas. Cardiomiopatia.

NASCENTE, M. S. Cardiac alterations associated to thyroid gland disease. Alterações cardíacas associadas a doenças da glândula tireóide. 2011. 49 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

ABSTRACT

Thyroid hormones affect many metabolic processes, and their concentrations may be altered due to disorders of the thyroid gland. Hypothyroidism is a multisystemic disease and is considered the most common endocrine disease in dogs. Hyperthyroidism occurs most often in cats with more than eight years old. Cardiac abnormalities may occur in disorders of the thyroid gland and the purpose of this present work is to describe the cardiac changes present in hypothyroidism and hyperthyroidism.

Keywords: Hypothyroidism. Hyperthyroidism. Cardiac alterations. Cardiomyopathy.

LISTA DE ABREVIações

- ALT - Alanina Aminotransferase
- AST - Aspartato Aminotransferase
- CMD - Cardiomiopatia Dilatada
- DIT - Diiodotirosina
- ECA – Enzima Conversora de Angiotensina
- ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay
- FA - Fosfatase Alcalina
- FSH – Hormônio Folículo Estimulante
- LDH - Lactato desidrogenase
- LH - Hormônio Luteinizante
- MIT - Monoiodotirosina
- RIA - Radio Imuno Ensaio
- T3 - Triiodotironina
- T4 - Tiroxina
- T4L - Tiroxina Livre
- T4T – Tiroxina total
- TRH - Hormônio Liberador de Tireotrofina
- TSH - Tireotrofina

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIACÕES	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1. Anatomia e fisiologia da glândula tireóide.....	2
2.2. Ação dos hormônios da tireóide sobre o coração	4
2.3. Doenças da Glândula Tireóide	6
2.3.1. Hipotireoidismo.....	6
2.3.1.1. Etiologia.....	6
2.3.1.2. Sinais Clínicos	7
2.3.1.3. Diagnóstico.....	9
2.3.1.4. Alterações na atividade elétrica cardíaca	10
2.3.1.5. Alterações na função cardíaca	12
2.3.1.6. Associação à cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva.....	14
2.3.1.7. Tratamento.....	16
2.3.2. Hipertireoidismo	17
2.3.2.1. Etiologia.....	17
2.3.2.2. Sinais Clínicos	18
2.3.2.3. Diagnóstico.....	19
2.3.2.4. Alterações na atividade elétrica cardíaca	20
2.3.2.5. Alterações na função cardíaca	22
2.3.2.6. Associação à cardiomiopatia hipertrófica e insuficiência cardíaca congestiva.....	25
2.3.2.7. Tratamento.....	28
3. CONCLUSÃO	30
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUÇÃO

As anormalidades estruturais ou funcionais da glândula tireóide podem resultar na produção deficiente dos hormônios da tireóide. O hipotireoidismo é considerado a endocrinopatia mais comum em cães (NELSON, 2010). Em decorrência do desenvolvimento desta enfermidade, podem ocorrer alterações cardiovasculares que podem ter efeito negativo na atividade elétrica, na contratilidade miocárdica, na frequência cardíaca e na função diastólica (SCOTT-MONCRIEFF; GUPTILL-YORAN, 2000).

O hipertireoidismo ocorre com mais frequência em gatos com mais de oito anos de idade (NELSON, 2010). Manifestações cardíacas como taquicardia, ritmo de galope, arritmias são comuns nessa doença (PETERSON et al., 1983).

Devido a estes fatores, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a influência dos hormônios da tireóide no coração diante das alterações como o hipotireoidismo e hipertireoidismo em pequenos animais

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Anatomia e fisiologia da glândula tireóide

A glândula tireóide é a primeira glândula endócrina a se desenvolver. Nos mamíferos, situa-se caudal à traquéia, ao nível do primeiro ou segundo anel traqueal, diretamente atrás da laringe e, às vezes, sobrepondo-se à mesma (CHASTAIN, 1999; DYCE, et al, 2002).

No cão e no gato, a glândula tireóide é constituída de massas separadas que são ocasionalmente conectadas por um istmo. A presença ou ausência do istmo pode estar ligada ao tamanho e dieta do animal (BIRCHARD, 1996; DYCE et al., 2002).

O tecido da glândula é relativamente firme e esta consistência, aliada à forma, ao tamanho e à localização, permite a identificação dos lobos em espécies maiores por palpação caudal à laringe, porém não são palpáveis no cão sadio (DYCE et al., 2002).

O seu parênquima possui uma textura granular, devido à presença de folículos. A unidade funcional da glândula tireóide é o folículo tireoidiano, que é uma estrutura de arranjo celular esférico, com colóide em seu interior rico da glicoproteína denominada tireoglobulina (DYCE et al., 2002; FELDMAN; NELSON, 2004).

Os hormônios da tireóide são secretados pelas células da parede do folículo tireoidiano para seu interior, onde ficam armazenados no líquido folicular. Posteriormente são desdobrados para formar os produtos finais liberados na circulação sanguínea (GRAVES et al., 1998; DYCE et al., 2002).

As tireoglobulinas contêm cerca de 70 resíduos de tirosina, a qual é o substrato que combina-se ao iodo para síntese dos hormônios da tireóide. Da iodação das tirosinas pode ocorrer a formação de dois produtos, a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT). O emparelhamento das duas moléculas de diiodotirosina formam a tiroxina (T4), e a junção de uma molécula de diiodotirosina com uma de monoiodotirosina dá origem à triiodotironina (T3) (GUYTON; HALL, 1999).

Os hormônios T3 e T4 permanecem ligados à tireoglobulina até que sejam secretados. As tireoglobulinas sofrem endocitose e são transportadas para dentro da célula folicular, por meio das suas microvilosidades situadas na membrana apical. Ocorre a fusão do endossoma com o lisossoma e este libera T3 e T4. Na circulação sanguínea, T3 e T4 são transportados por globulinas e albuminas (GUYTON; HALL, 1999).

Mais de 99% do T4 e do T3 está ligada a proteínas. O transportador se liga preferencialmente à T4 e o T3 circula, principalmente, livre. A facilidade maior de ligação com receptor ocorre com T3, pois ele está mais livre no plasma. Para que T3 e T4 se liguem aos seus receptores, deve ocorrer primeiramente a separação dos seus transportadores, somente assim poderão ligar-se aos receptores (GUYTON; HALL, 1999; ETTINGER ;FELDMAN, 2005).

Apenas o hormônio livre entra na célula para produzir efeito biológico. O T3 entra na célula mais rapidamente, possui início mais rápido de ação e é de três a cinco vezes mais potente que o T4. Os hormônios da tireóide ligam-se aos receptores e o complexo receptor hormonal liga-se ao DNA e influencia a expressão de uma variedade de genes codificando as enzimas reguladoras (ETTINGER ;FELDMAN, 2005).

Toda o T4 circulante é derivada da tireóide, mas apenas 20% do T3 deriva da glândula. A formação de T3 ocorre principalmente fora da glândula tireóide pela 5'-desiodação enzimática extratireóidea do T4, ocorrendo remoção de um átomo de iodo do T4. Os órgãos que contêm a maior concentração de enzimas catalizadoras desta reação são o fígado e os rins, embora o tecido muscular produza mais T3 em relação ao seu peso relativo (GUYTON; HALL, 1999; ETTINGER ;FELDMAN, 2005).

O controle da produção de hormônio tireoidiano e sua liberação são mediados pelo hipotálamo que produz o hormônio liberador de tireotrofinas (TRH) e pela adenohipófise que produz a Tireotrofina (TSH) e é estimulada pelo TRH. A glândula tireóide responde a níveis sanguíneos de iodo e de TSH produzindo e liberando os hormônios tireoidianos na circulação. Os níveis de hormônios tireoidianos livres na circulação regulam a produção de TRH e TSH, mas podem ser regulados

internamente por muitos agentes químicos ou eventos que alteram a ligação às proteínas (GRAVES et al., 1998).

Os hormônios da tireóide afetam muitos processos metabólicos, influenciando na concentração e na atividade de várias enzimas, no metabolismo de substratos, vitaminas e minerais; na razão entre secreção e degradação de vários outros hormônios e a resposta dos tecidos alvo a eles (NELSON, 2010).

Estes hormônios também o metabolismo de carboidratos por diversas vias, incluindo absorção intestinal de glicose e facilitação de seu movimento para dentro das células adiposas e musculares, sendo importantes também para o crescimento e desenvolvimento normal (GRECO; STABENFELDT, 1999).

A maior parte dos tecidos têm receptores para os hormônios tireoidianos e desta forma, a tireóide é uma glândula capaz de interferir no metabolismo das células de quase todos os órgãos (GURTLER et al., 1996).

As principais ações dos hormônios da tireóide são aumento do consumo de oxigênio e, portanto, da taxa metabólica, aumento da absorção de glicose potencializando a ação da insulina, aumento da força de contração do coração e da frequência cardíaca, gerando aumento do volume sistólico, e aumento do peristaltismo, manutenção do equilíbrio protéico, estímulo da lipólise e da secreção do hormônio do crescimento. Há tendência em ocorrer redução dos níveis plasmáticos de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos (GUYTON; HALL, 1999).

2.2. Ação dos hormônios da tireóide sobre o coração

Os efeitos dos hormônios tireoidianos sobre o sistema cardiovascular são reconhecidos e sabe-se que alterações nos seus níveis circulantes influenciam a contratilidade e a função eletrofisiológica do coração. Os hormônios da tireóide também desempenham importante ação na regulação das funções sistólica e diastólica, frequência cardíaca e débito cardíaco (Klein, 1990).

O miocárdio é predominantemente o tecido que mais contém receptores para o hormônio da tireóide, os quais afetam a frequência de geração bem como a duração do potencial de ação dos miócitos cardíacos através de mecanismos genômicos e não genômicos. Além disso, alterações nos níveis do hormônio tireoidiano podem afetar a expressão gênica dos miócitos cardíacos e, conseqüentemente, induzir alterações na função cardíaca (MORKIN, 1993; DILLMAN, 1990; SUN et al., 2000).

Os principais mecanismos relacionados aos hormônios da tireóide, principalmente o T3, envolvidos na atividade cardíaca são: ligação a receptores intracelulares específicos, alteração da atividade do sistema nervoso autônomo simpático, e efeitos extracelulares que são menos entendidos (DILLMAN, 2002).

Os efeitos intracelulares, também denominados genômicos, resultam em interação dos hormônios da tireóide com receptores nucleares específicos nos miócitos cardíacos, regulando tanto a transcrição como a pós-transcrição de diversas proteínas regulatórias da função cardíaca, além de produzir alterações tardias no fluxo de íons. Modificações nessas proteínas contribuem para alteração das funções sistólica e diastólica (KISS et al., 1994; YEN, 2001).

Além dos efeitos genômicos, os hormônios da tireóide produzem mudanças no inotropismo e cronotropismo cardíaco, mais rápido do que seria esperado a partir da regulação de expressão gênica, que geralmente leva de alguns minutos até horas para ser fenotipicamente e funcionalmente notáveis e não requerem a formação do complexo nuclear. Esta questão sugere o envolvimento de mecanismos não genômicos (extracelulares), os quais são menos caracterizados que as interações dos hormônios da tireóide com seus receptores nucleares e ocorrem com maior velocidade. As ações extracelulares, como por exemplo, o rápido recrutamento dos canais de inativação lenta de sódio, estão localizadas na membrana plasmática, citoplasma e várias organelas de vários tecidos, incluindo o miocárdio (WALKER et al., 1994; DILLMANN, 2002; HIROI et al., 2006).

A liberação de cálcio e sua recaptção no retículo sarcoplasmático são determinantes da função de contratilidade e relaxamento. A recaptção de cálcio mais rápida faz com que haja maior disponibilidade deste no retículo o que pode

promover também efeito inotrópico positivo e efeito cronotrópico positivo, já a velocidade de diminuição de cálcio livre no citosol é um dos eventos cruciais que levam ao relaxamento diastólico, pois faz com que menos cálcio esteja disponível para troponina C do fino filamento das miofibrilas (FAZIO et al., 2004; BERS, 2002).

Os hormônios da tireóide influenciam notavelmente a geração do impulso elétrico (efeito cronotrópico) e a sua condução (efeito dromotrópico). O T3 aumenta a taxa despolarização sistólica e de repolarização diastólica e diminui a duração do potencial de ação e do período refratário do átrio bem como do período refratário do nodo átrioventricular. O mecanismo em que o T3 induz as mudanças eletrofisiológicas está relacionado em parte com efeitos na densidade da bomba de sódio e aprimoramento na permeabilidade de sódio e potássio (OLSHAUSEN *et al.*, 1989).

Os receptores β -adrenérgicos têm sua expressão e atividade alterada pelo hormônio da tireóide. A estimulação simpática no coração através da ativação destes receptores origina um efeito inotrópico positivo e de lusitropismo positivo no coração (Bers, 2002).

2.3. Doenças da Glândula Tireóide

2.3.1. Hipotireoidismo

2.3.1.1. Etiologia

As anormalidades estruturais ou funcionais da glândula tireóide podem resultar na produção deficiente dos hormônios da tireóide. O hipotireoidismo é considerado a endocrinopatia mais comum em cães (NELSON, 2010).

O hipotireoidismo é uma doença multissistêmica. Essa disfunção hormonal acomete, principalmente, cães de médio ou grande porte, entre quatro e oito anos de idade. As raças mais predispostas são: Golden Retriever, Labrador, Doberman, Cocker Spaniel, Poodle, Beagle, Chow chow, Dachshund e Airedale (SCARLETT, 1994; CHASTAIN, 1999).

A enfermidade não apresenta predisposição sexual aparente e é mais comum nas cadelas castradas do que nas intactas. Desenvolve-se raramente em outras espécies, inclusive em gatos e grandes animais domésticos (GRAVES et al., 1998; CHASTAIN, 1999).

O hipotireoidismo pode ocorrer devido a disfunção em qualquer parte do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, sendo classificado como hipotireoidismo primário, se a sua etiologia estiver na tiróide, secundário se a origem for na hipófise, e terciário se residir no hipotálamo (SCOTT-MONCRIEFF; GUPTILL-YORAN, 2000).

No hipotireoidismo primário os achados histológicos mais comuns são a tireoidite linfocítica e a atrofia idiopática da glândula tireóide (FELDMAN; NELSON, 2004).

O hipotireoidismo secundário, decorrente da deficiência de TSH, ocorre em menos de 5% dos casos. As causas incluem malformações hipofisárias e neoplasia hipofisária (WHITE, 1997).

O hipotireoidismo terciário ocorre pela deficiência na secreção do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) pelos neurônios peptidérgicos nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo (NELSON, 2010).

2.3.1.2 Sinais Clínicos

A deficiência de hormônio tireóideo afeta a função de todos os sistemas orgânicos, e como resultado, os achados são difusos, variáveis, com frequência inespecíficos e raramente patognomônicos podendo predominar somente um sinal clínico (FRASER et al., 1991; FERGUSON, 1996) .

Muitas das manifestações associadas ao hipotireoidismo canino estão diretamente relacionadas com diminuição da taxa metabólica e metabolismo celular e incluem letargia, fraqueza, ganho de peso, intolerância ao exercício e intolerância ao frio (PANCIERA, 1994).

As manifestações dermatológicas são as alterações mais facilmente observadas. Os achados mais comuns incluem pele seca e escamosa, mudanças na cor e na qualidade da pelagem, alopecia, seborréia (seca ou oleosa) e pioderma superficial. As áreas de alopecia são no tronco e não pruriginosa, simétrica e bilateral, que tendem a poupar cabeça e extremidades (FRASER et al., 1991; NELSON, 2010).

O mixedema é uma manifestação grave da doença e caracteriza-se por espessamento ou afofamento não depressível da pele, especialmente das pálpebras, das bochechas e da fronte. É causada pela deposição de mucopolissacarídeos e ácido hialurônico na derme. Esse espessamento resulta em arredondamento da região temporal da testa, inchaço e espessamento das dobras da pele, e queda das pálpebras superiores (DOLIGER et al., 1995; FELDMAN;NELSON, 2004).

Os sistemas nervosos periférico e central podem ser acometidos pelo hipotireoidismo. A neuropatia periférica é a manifestação neurológica mais bem descrita e os sinais com maior incidência são a intolerância ao exercício, a fraqueza generalizada, a ataxia e a tetraparesia ou paralisia (INDRIERI et al.,1987; PANCIERA 1994).

Os sinais reprodutivos só aparecem tardiamente. Os hormônios da tireóide são necessários para a formação de Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH). Com isso, os animais passam a apresentar intervalos prolongados entreaios, e falha no ciclo estral da cadela. Do ponto de vista histórico, acreditava-se que o hipotireoidismo era responsável por redução de libido, atrofia testicular e oligo a azospermia. No entanto, estudos recentes parecem não demonstrar nenhuma alteração nesses aspectos (JOHNSON, 2002).

O coma mixedematoso é uma síndrome incomum do hipotireoidismo grave caracterizado por fraqueza profunda, hipotermia, bradicardia e nível diminuído de consciência que pode rapidamente progredir para estupor e, então coma. Embora a incidência seja rara, é preciso muito cuidado ao se anestésiar ou tranquilizar um cão suspeito ou comprovadamente hipotireoideo (FERGUSON, 2007; NELSON, 2010).

Outros sinais que são associados ao hipotireoidismo sem grande evidência de relação causal incluem as alterações de comportamento, cardiovasculares, afecções

oculares, coagulopatias e afecções gastrintestinais. As alterações oculares pensa-se serem efeito da hiperlipidemia grave presente em alguns cães hipotiroídeos, e não propriamente da deficiência hormonal (SCOTT-MONCRIEFF; GUPTILL-YORAN, 2000; PANCIERA, 2001).

2.3.1.3 Diagnóstico

A concentração de Tiroxina total (T4T) diminuída não é específica para diagnóstico de hipotireoidismo, pois pode ocorrer uma variação normal de cada indivíduo, resultando da doença não tireóidea, ou secundária à administração de fármacos. A variação dos valores de referência para a concentração de T4T depende de cada laboratório, mas geralmente está entre 0,5 a 1,5 µg/dL (NELSON, 2010; ETTINGER; FELDMAN, 2005).

A mensuração da Tiroxina livre (T4L) sérica é geralmente reservada para cães com suspeita de hipotireoidismo e resultado não diagnóstico no teste de T4T sérico, doença concomitante grave, ou ambos (NELSON, 2010).

A dosagem de níveis basais de T3 sérico não é recomendada para o diagnóstico de hipotireoidismo, pois a maior parte do T3 circulante é resultado da deiodinização do T4 em tecidos extra-tireóideos, sendo que na disfunção leve da glândula, o organismo tende a aumentar essa conversão para manter a concentração de T3 sanguíneo em níveis normais (TYLER, 2000).

A mensuração do TSH sérico fornece informações sobre a interação entre a hipófise e a glândula tireóide. A concentração de TSH normalmente apresenta-se aumentada em cães com hipotireoidismo, o que possibilita sua mensuração como teste diagnóstico. É recomendada que seja feita a avaliação das concentrações de T4T ou T4L juntamente com o teste de TSH, pois 18-38% dos cães com hipotireoidismo confirmado apresentam valores normais de TSH e cães sem enfermidades na tireóide podem apresentar níveis elevados deste hormônio (TYLER, 2000).

A maioria dos laboratórios refere a concentração sérica de TSH de 0,6 ng/dL como o limite superior da faixa de normalidade (NELSON, 2010).

Geralmente, a estimulação com o TSH exógeno é o teste de maior precisão para o diagnóstico do hipotireoidismo primário, pois este possibilita também a

diferenciação de casos em que a concentração de T4T está diminuída devido a fármacos ou outras enfermidades (FRASER et. al., 1991).

Nos cães o teste de estimulação com TRH é usado como substituto do teste de estimulação com TSH, e mede-se a resposta em termos de concentração de T4T. Foram testadas doses de 0,01 a 0,1 mg/Kg de TRH (SCOTT-MONCRIEFF; NELSON, 1998).

Outros achados laboratoriais associados ao hipotireoidismo incluem hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento da concentração sérica da enzima creatinina quinase e ainda anemia normocítica e normocrômica (DIXON et al., 2002)

Auto-anticorpos para tiroglobulina também podem ser avaliados para confirmar se o hipotireoidismo primário é devido à tireoidite linfocítica (GURTLER et al., 1996).

2.3.1.4 Alterações na atividade elétrica cardíaca

Os hormônios da tireóide podem alterar a excitabilidade cardíaca, o que pode levar à arritmias. Os átrios são mais sensíveis que os ventrículos à ação dos hormônios da glândula tireóide. As alterações do sistema cardiovascular causadas pelo hipotireoidismo são bradicardia sinusal, diminuição na amplitude do complexo QRS, e ondas T invertidas ou diminuídas (PANCIERA, 2001; CATHERINE et al., 2005).

Cães com hipotireoidismo também apresentam diminuição na amplitude de ondas P e R havendo diminuição para menos de 1.5mV da onda R em cerca de 75% dos casos. Essas alterações tem se mostrado reversíveis (PANCIERA, 1994).

Apesar de não se saber ao certo a razão para a alteração da amplitude da onda R, acredita-se que a obesidade, a diminuição da massa do miocárdio, por atrofia celular, ou a diminuição da quantidade de sangue circulante que estão presentes no hipotireoidismo possam contribuir para essa alteração (PANCIERA, 2001). Muitos pacientes com hipotireoidismo evidente possuem o intervalo QT

prolongado, refletindo um potencial de ação ventricular prolongado devido ao remodelamento elétrico (Bosch et al., 1999; KIEIN; OJAMAA 2000).

A bradicardia é o sinal cardiovascular mais facilmente detectado e foi encontrado em 5 a 26% dos casos de hipotireoidismo canino (PANCIERA, 2001). Existem pelo menos duas possibilidades para a ocorrência da bradicardia, uma delas é a modificação direta das propriedades elétricas das células de automaticidade intrínseca (nodo sinusal), ou alterações nos níveis de fatores neuro-humorais que modulam a atividade deste marcapasso primário, como, por exemplo, catecolaminas circulantes e tônus simpático (INUKAI, 1998; BIONDI et al., 2002).

Estudos sobre a eletrofisiologia cardíaca revelaram que a bradicardia sinusal associada ao hipotireoidismo pode ser diretamente relacionada aos efeitos dos hormônios da tireóide na taxa de despolarização nas células do nodo sinoatrial, sugerindo efeito direto dos hormônios da tireóide na eletrogênese na membrana do miocárdio (SUN et al., 2000).

Nota-se que diferentemente do hipertireoidismo, a incidência de fibrilação atrial no hipotireoidismo é rara (FAZIO et al., 2004).

Em relação a incidência de arritmias cardíacas nos distúrbios da tireóide, sabe-se que o hipotireoidismo está mais relacionado com a redução da probabilidade de arritmias cardíacas do que o hipertireoidismo, o qual aumenta notavelmente o risco de arritmias atriais e ventriculares. Portanto sugeriu-se que o hipotireoidismo pode conferir uma proteção contra arritmias, pois estas são raramente encontradas em pacientes humanos com hipotireoidismo (OSMAN et al., 2002; ZHANG et al., 2002).

Somente bloqueio atrioventricular, bradicardia sinusal, e raros episódios de "torsade de pointes" foram relatados em associação ao hipotireoidismo clínico. O termo "torsade de pointes" se refere a uma taquicardia ventricular polimórfica. (WILLIAMS e BRAUNWALD,1992).

2.3.1.5 Alterações na função cardíaca

O hipotireoidismo altera a expressão gênica cardíaca, pois o T3 exerce influência na expressão de genes específicos cardíacos que participam do processo de contratilidade. O hipotireoidismo também aumenta a resistência vascular, reduz a contratilidade cardíaca e a frequência, resultando em diminuição do débito cardíaco (VORA et al., 1985; SCHMIDT-OTT; ASCHEIM, 2006).

O aumento da resistência vascular ocorre pois os hormônios da tireóide agem diretamente sobre a vasculatura, promovendo dilatação, portanto a sua diminuição pode levar a vasoconstrição suave dos vasos da circulação periférica (KLEIN, 1989).

A miosina ATPase tem grande importância na contração muscular cardíaca. No hipotireoidismo o déficit de função cardíaca ocorre também por alterações na conformação estrutural da enzima ATPase (DILLMANN, 2002).

A ATPase cardíaca é constituída por duas cadeias de proteínas, alfa e beta, e está envolvida na produção de energia para as células dos diversos compartimentos orgânicos. A cadeia alfa tem grande capacidade de desfosforilar o ATP, enquanto, na cadeia beta, essa capacidade é menor. Podem existir três diferentes moléculas de ATPase cardíaca: alfa-alfa, beta-beta e alfa-beta. No hipotireoidismo há uma conversão da molécula alfa-beta para beta-beta, ocasionando uma redução na contratilidade do miocárdio (KAHALY, 2000).

Os efeitos diretos do hipotireoidismo sobre o miocárdio são a diminuição da miosina ATPase, diminuição da atividade do canal de cálcio, redução dos números dos receptores beta adrenérgicos e redução dos níveis de norepinefrina presentes no miocárdio. Essas alterações prejudicam o relaxamento diastólico e também levam à diminuição na contratilidade (PANCIERA, 2001).

Em estudos realizados por Thomal (2007) utilizando análise da função cardíaca por ecocardiograma e eletrocardiograma, foi possível observar alterações como aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico, que pode ser explicado pelo aumento do período diastólico precoce, sugerindo existir comprometimento do relaxamento ativo. Observou-se aumento do tempo de contração isovolumétrica,

diminuição de frequência cardíaca e conseqüentes alterações no débito cardíaco. Além disso, houve aumento da resistência vascular periférica, diminuição das velocidades de contração e relaxamento.

Em estudo realizado por Panciera (1994), observou-se diminuição da função ventricular esquerda, incluindo fração de encurtamento, encurtamento circunferencial da fibra e período de pré-ejeção em cães com hipotireoidismo antes da suplementação com levotiroxina. A disfunção sistólica resultou no prolongamento do período de pré-ejeção e encurtamento do tempo de ejeção. Além dessas alterações, também observou-se um aumento na massa e no tamanho ventricular esquerdo (KIENLE., et al 1994).

Pacientes com hipotireoidismo possuem maior prevalência ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, a qual pode ser resultante do aumento da resistência vascular periférica, ou elevação da concentração de sódio total e intracelular (KLEIN, 1989).

A prevalência e a magnitude da efusão pericárdica tem sido correlacionada com a gravidade do hipotireoidismo, geralmente há resolução depois de dois a três meses de tratamento com levotiroxina. O acúmulo de fluidos no saco pericárdico e outros espaços serosos dos pacientes com mixedema são resultados do aumento do extravasamento de albumina do plasma e da diminuição na depuração linfática de fluidos protéicos. A efusão geralmente contém proteínas e colesterol e a presença de efusão pericárdica pode acarretar em cardiomegalia. O aumento da silhueta do coração e a baixa voltagem eletrocardiográfica foram atribuídas, em parte, à efusão pericárdica, que é demonstrada pelo ecocardiograma em pacientes com hipotireoidismo (KLEIN; OJAMAA, 2000; OSMAN, 2002).

Nenhuma alteração específica na patofisiologia pode ser identificada no coração com mixedema. A silhueta cardíaca está aumentada, contudo o peso do coração geralmente está normal. Os músculos papilares obtidos de animais com hipotireoidismo revelam depressão da curva da força de velocidade e redução na frequência de desenvolvimento de tensão, indicando anormalidades significativas na contratilidade (PEHOWICH, 1995).

2.3.1.6 Associação à cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva

A cardiomiopatia dilatada (CMD), caracterizada pela dilatação das câmaras cardíacas e disfunção miocárdica sistólica e diastólica, é uma das doenças cardíacas mais encontradas em cães. A etiologia é geralmente desconhecida, embora várias teorias incluindo fatores genéticos, nutricionais, metabólicos, inflamatórios, infecciosos sejam discutidas. Independente da etiologia, cães com cardiomiopatia dilatada geralmente tem um prognóstico ruim (KIENLE, 1994; TIDHOLM et al., 2001; MEURS, 2005).

Embora hipotireoidismo e CMD sejam conhecidos por ocorrerem concomitantemente, há poucas evidências que sustentem a relação causal entre essas duas afecções. A associação entre hipotireoidismo e cardiomiopatia dilatada canina tem sido assunto de controvérsias (KIENLE, 1994; MILLER, 1999).

Flood e Hoover (2009) afirmam em seu estudo que a relação entre as duas afecções parecem não ser apenas coincidência. Esta dedução foi baseada na melhora da função cardíaca (contratilidade) e completa resolução da ascite e mixedema, apresentados inicialmente, após o início da terapia com suplementação dos hormônios da tireóide.

As manifestações clínicas que ocorrem no hipotireoidismo humano são insidiosas e a doença pode ser sutil na sua progressão e comportamento clínico sendo rara a insuficiência cardíaca com congestão pulmonar, pois a diminuição do débito cardíaco é geralmente acompanhada de diminuição nas exigências metabólicas. No entanto, estão descritos alguns casos de cardiomiopatia dilatada, com regressão das manifestações de insuficiência congestiva e reversão do padrão dilatado após correção da disfunção endócrina (PANCIERA, 1994).

O hipotireoidismo pode raramente ser a única causa de insuficiência cardíaca. Assumiu-se que insuficiência cardíaca associada ao hipotireoidismo primário deve-se à exacerbação de doenças cardíacas intrínsecas pelos efeitos hemodinâmicos decorrentes de baixos níveis circulantes dos hormônios da tireóide (MAC KERROW, 1992; WILLIAMS; BRAUNWALD, 1992; KIENLE, 1994).

Phillips e Harkin (2003) relataram a presença de hipotireoidismo e insuficiência cardíaca em dois cães, que apresentavam fração de encurtamento diminuída, aumento do diâmetro ventricular interno na diástole e na sístole, achados consistentes com cardiomiopatia dilatada. No entanto, como nenhuma relação causa e efeito foi claramente definida, existiu a possibilidade que estas condições pudessem ser distintas e coincidentes. Ambos os cães receberam tratamento com levotiroxina e apresentaram melhora significativa no diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole e sístole, na fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e no diâmetro do átrio esquerdo, e estas melhoras persistiram após descontinuação da terapia com digoxina e inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). No primeiro cão estudado, a contratilidade do miocárdio retornou ao normal durante a terapia com levotiroxina, resultando na melhora completa. A fibrilação atrial que estava presente permaneceu, porém foi bem manejada com diltiazem.

No segundo cão, a resposta a suplementação com levotiroxina teve efeito similar no início, com grande melhora na função cardíaca. Contudo, com a diminuição da dose de levotiroxina, a função cardíaca diminuiu. A razão para este acontecimento não foi claramente explicada. Foi possível que neste caso, o animal por apresentar maior período com hipotireoidismo, tenha resultado em alterações estruturais permanentes no miocárdio que não foram totalmente reversíveis com a terapia utilizada (PHILLIPS; HARKIN, 2003).

Flood e Hoover (2009) observaram hipotireoidismo com desenvolvimento de disfunção miocárdica e CMD em um cão, o qual apresentava-se clinicamente com ascite, mixedema e efusão pleural. Houve diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo de 14% (normal 30% a 50%) e após 22 dias de tratamento com levotiroxina a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo elevou-se para 23%. É possível que o tratamento concomitante com furosemida e benazepril, no início, tenha contribuído para a melhora dos sinais clínicos. Pimobendan não estava disponível para o tratamento deste cão, mas poderia ser utilizado por sua propriedade de melhorar a contratilidade e o relaxamento diastólico.

Os resultados do tratamento com levotiroxina, para a melhoria da função cardíaca, são modestos, porém relativamente consistentes e benéficos, como o

aumento da contratilidade cardíaca e melhora da função diastólica (TEI, 1995; BIONDI et al., 2002; HARKIN, 2003).

Brito et al., (2003) afirma em seu trabalho que em um paciente humano com hipotireoidismo associado a CMD, foi possível retirar a terapêutica dirigida à insuficiência cardíaca sem qualquer agravamento clínico. Manteve-se apenas os inibidores da ECA pelo fato do paciente evidenciar ainda discreta dilatação ventricular esquerda e depressão ligeira da função sistólica ventricular.

Recomenda-se realizar a avaliação do perfil da tireóide em raças de cães de grande porte que possuem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva com disfunção sistólica atribuída a CMD, principalmente quando se tem edema de face, frequência cardíaca diminuída com fibrilação atrial e diminuição na amplitude dos complexos ventriculares no eletrocardiograma. Caso seja confirmado o diagnóstico de hipotireoidismo primário, deve ser instituída a terapia de reposição hormonal antes que alterações no miocárdio se tornem irreversíveis, podendo aumentar a contratilidade do miocárdio e o débito cardíaco nos cães, melhorando o prognóstico (FLOOD; HOOVER, 2009).

2.3.1.7 Tratamento

O animal que encontra-se em estágio avançado de hipotireoidismo com manifestações de disfunção sistólica ou insuficiência cardíaca, deve ser tratado para a correção dos sinais clínicos da insuficiência cardíaca, até correção do quadro de hipotireoidismo. O tratamento do hipotireoidismo objetiva uma terapia de reposição do hormônio tireóideo e a anulação da deficiência de hormônio tecidual, mimetizando o padrão natural de secreção e metabolismo. A terapia normalmente é necessária por toda a vida do animal. A L-tiroxina ou levotiroxina sódica é o fármaco de escolha para reposição do hormônio tireóideo. As formas orais são mais comumente usadas (FERGUSON, 1996).

O tratamento com levotiroxina deve ser iniciado na dose de 0,02 mg/kg PO BID, e esta deve ser ajustada posteriormente de acordo com os valores de

concentração sérica de T4. Os cães hipotiroídeos devem ser avaliados quatro a oito semanas após o início do tratamento. O valor da concentração de T4 deve-se encontrar dentro dos parâmetros normais no momento que preceda uma nova administração, devendo atingir o seu máximo quatro a seis horas após a administração. Nessa altura, a concentração de T4 ideal deverá situar-se no limite máximo ou ligeiramente acima. O indicador mais importante do sucesso da terapia de reposição da tireóide é a melhora clínica. A reversão das alterações na pelagem e no peso corporal deve ser avaliada apenas após um a dois meses de terapia (OHLÉN, 1990; ETTINGER; FELDMAN, 2005).

Quando há manifestações cardíacas, há controvérsias em relação ao início do tratamento e a dose para suplementação com levotiroxina, sugerindo ser iniciada com baixa dose e elevada gradualmente para evitar a descompensação cardíaca e os efeitos adversos da alteração repentina e rápida no metabolismo (PANCIERA, 2000; SCOTT-MONCRIEFF; GUPTILL-YORAN, 2000).

Moruzzi *et al.*, (1996) estudaram a eficácia de 12 semanas de tratamento com levotiroxina avaliando os parâmetros fisiológicos e funcionais de pacientes humanos com cardiomiopatia dilatada, observando aumentos significativos na fração de ejeção, contratilidade ventricular, débito cardíaco, e diminuição da resistência vascular sistêmica.

2.3.2 Hipertireoidismo

2.3.2.1 Etiologia

O hipertireoidismo é uma enfermidade multissistêmica na qual ocorre produção em excesso dos hormônios da tireóide e é quase sempre resultado da enfermidade intrínseca crônica em um ou ambos os lobos da tireóide (NELSON, 2010).

Ainda não foi definida claramente a patogenia desta doença, pressupõe-se que fatores circulatórios como imunoglobulinas, nutricionais como a presença de iodo na dieta, e ambientais como toxinas bociogênicas tendem a influenciar a sua

patogênese, pois há aumento bilateral da glândula em cerca de 70% dos casos de hipertireoidismo (PETERSON, 1983; LURYE, 2006).

A hiperplasia adenomatosa tireóidea funcional (ou adenoma), envolvendo um ou ambos os lobos da tireóide é a anormalidade mais comum associada ao hipertireoidismo felino (PETERSON, 1998).

Fatores genéticos podem estar envolvidos na patogenia do hipertireoidismo tanto no homem como nos gatos. Estudos identificaram a superexpressão do gene oncogene c-ras das áreas de hiperplasia folicular encontradas na tireóide de felinos, sugeriu-se assim que a mutação desse gene possa estar relacionada com a etiopatogenia dessa enfermidade da tireóide (WARD, 1998; FELDMAN; NELSON, 2010).

Gatos que se alimentam de ração enlatada e aqueles que usam granulado sanitário tem aumento significativo no risco de desenvolver hipertireoidismo. A concentração de iodo contida na ração enlatada é extremamente variável, estando freqüentemente com nível até 10 vezes maior do que o recomendado (MOONEY, 2002; EDINBORO et al., 2004).

A doença ocorre com mais freqüência em gatos com mais de oito anos de idade. Porém, já existe relato em filhote de oito meses. Não há predileção por raça ou sexo, embora alguns estudos tenham evidenciado que gatos Himalaios e Siameses são menos predispostos (GORDON et al., 2003).

A ocorrência de hipertireoidismo espontâneo é incomum em cães, ocorrendo cerca de 10 a 31% em casos de neoplasia de tireóide. Os sinais clínicos da tireotoxicose em cães são similares naqueles relatados em gatos e humanos, e inclui agitação, taquicardia, taquipnéia, hipertermia, tremores, diarreia e perda de peso (WYSOKE; VAN HEERDEN, 1990).

2.3.2.2 Sinais Clínicos

A taxa metabólica basal acelerada, com aumento do consumo de oxigênio pelos tecidos, e elevada sensibilidade às catecolaminas, pelo aumento do número e

da afinidade aos receptores beta-adrenérgicos na superfície celular, levam ao surgimento dos sinais clínicos do hipertireoidismo (CARDOSO et al., 2005).

A apresentação clínica clássica inclui taquicardia, hiperatividade, emaciação progressiva, polifagia, diarreia, êmese, poliúria e polidipsia. Outros sinais clínicos incluem alterações na pelagem como alopecia desigual, pêlos embaraçados e comportamento mínimo ou excessivo de limpeza e asseio (FELDMAN; NELSON, 2004; BIRCHARD, 2006).

O hipertireoidismo aumenta a taxa de filtração glomerular, podendo ocorrer poliúria e polidipsia que mascaram a insuficiência renal crônica (IRC) concomitante (LANGSTON; REINE, 2006).

O aumento da frequência de defecação e a diarreia são secundários à hipermotilidade intestinal, à polifagia e à má absorção, sendo geralmente concomitantes (PETERSON et al., 1983).

O aumento do metabolismo basal resulta em aumento da contração e do consumo de oxigênio pelo miocárdio, do débito cardíaco e do gasto de energia que podem levar a hipertrofia cardíaca compensatória (SALISBURY, 1991).

A hipocalcemia, presente em 32% dos gatos hipertireóides, ocorre devido à elevação dos hormônios da tireóide e à liberação de catecolaminas, estimulando o movimento do potássio do espaço extracelular para o intracelular (NAAN et al., 2006).

2.3.2.3 Diagnóstico

O hipertireoidismo deve ser suspeitado em todos os casos de felinos de meia idade e idosos que possuam histórico de emagrecimento, principalmente quando evidenciar polifagia (GUNN-MOORE, 2005).

A palpação de uma massa cervical não é patognomônica de hipertireoidismo, pois existem gatos que se apresentam clinicamente normais e possuem os lobos tireoidianos palpáveis e algumas massas cervicais palpáveis não tem sua origem da glândula tireóide (NELSON, 2010).

Entre as alterações laboratoriais encontram-se leve aumento no hematócrito e volume corpuscular médio. Pode ocorrer eosinopenia e linfopenia que podem refletir a resposta do estresse ao excesso de hormônio da tireóide (PETERSON et al., 1983; FELDMAN; NELSON, 2004).

O aumento nas atividades séricas da alanina aminotransferase (ALT), da aspartato aminotransferase (AST), da fosfatase alcalina (FA), e da lactato desidrogenase (LDH) é encontrado em cerca de 50% a 75% dos gatos com hipertireoidismo (PETERSON et al., 1983).

O teste mais comumente utilizado para o diagnóstico de hipertireoidismo é a mensuração de T4 total. Quando o seu valor está aumentado, o resultado é extremamente específico para o diagnóstico de hipertireoidismo (MOONEY, 1992).

A determinação de T4 livre por diálise é um teste diagnóstico bastante útil em gatos com grande suspeita de hipertireoidismo e concentração de T4 total dentro dos valores de referência (MOONEY, 2001).

Para evitar falsos positivos para hipertireoidismo deve-se realizar a mensuração de T4 livre juntamente com a de T4 total. O valor de T4 total médio a moderadamente elevado associado ao valor elevado de T4 livre é consistente com hipertireoidismo, mas o T4 total baixo associado ao valor elevado de T4 livre é associado à doença não-tireoidiana (PETERSON, 1998; MOONEY, 2001).

O exame da tireóide com radionuclídeo permite a identificação de tecido funcional da tireóide e é usado como teste diagnóstico em gatos com suspeita de hipertireoidismo oculto. Devido à sua complexidade, esse teste é geralmente disponível apenas em centros de pesquisa (NELSON, 2010).

2.3.2.4 Alterações na atividade elétrica cardíaca

Vários distúrbios do sistema cardiovascular têm sido relatados em gatos diagnosticados com hipertireoidismo. Alterações cronotrópicas são manifestadas

através de taquicardia sinusal, fibrilação atrial, e encurtamento do intervalo PR (MOHR-KAHALY et al., 1996; KLEIN; DANZI, 2005).

A amplitude e duração dos complexos P-QRS-T podem se apresentar alteradas em gatos com hipertireoidismo, como o aumento da amplitude da onda R, no entanto, a correlação entre aumento da amplitude da onda R e evidência de sobrecarga do ventrículo esquerdo em radiografia ou ecocardiograma em gatos com hipertireoidismo é fraca (PETERSON et al., 1983; MOISE et al., 1986).

A taquicardia sinusal é uma das alterações no ritmo cardíaco mais documentadas e é encontrada em aproximadamente metade de todos os gatos com hipertireoidismo. Efeitos na frequência cardíaca são mediados por aumentos na despolarização sistólica e repolarização diastólica associadas ao T3, diminuição na duração do potencial de ação e do período refratário do miocárdio atrial (FAZIO et al., 2004).

Além disso, está relacionada principalmente ao aumento do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático em resposta a resistência vascular sistêmica reduzida. Esta está reduzida pois as células musculares lisas dos vasos relaxam profundamente devido aos efeitos diretos não-genômicos de T3, ocorrendo dilatação das arteríolas da circulação periférica. Estimulação direta do nodo sinusal e alterações no gene de transcrição de proteínas que afetam a condutância dos canais de íons também podem apresentar papel importante no desenvolvimento da taquicardia. Geralmente é resolvida com o tratamento para o hipertireoidismo, porém a resolução de outras arritmias é menos consistente. (GASSANOV, 2009).

O aumento das concentrações dos hormônios da tireóide contribui para atividade arritmogênica alterando as características dos miócitos atriais, através do encurtamento da duração do potencial de ação e aumento da automaticidade (FAZIO et al., 2004).

Arritmias ventriculares são raras nas tireotoxicoses. Por outro lado, taquicardia supraventricular e fibrilação atrial podem alcançar taxas de incidência de 28% em pacientes humanos idosos com tireotoxicose (SAWIN , 1994).

O encurtamento do período refratário atrial, secundário ao remodelamento elétrico é considerado como o principal mecanismo para desenvolvimento de fibrilação atrial no hipertireoidismo (AUER et al., 2001; KOMIYA et al., 2002).

Além disso, alterações na arquitetura do miocárdio associadas com idade, acompanhada por anormalidades celulares tem sido relatadas como fator predisponente ao desenvolvimento da fibrilação atrial e sua persistência (KOSTIN et al., 2002).

Em seres humanos, o hipertireoidismo leva a prevalência da fibrilação atrial e taquicardia atrial, quando comparada ao grupo controle hígido de mesma faixa etária, observando melhora da arritmia com o tratamento para o hipertireoidismo. Porém, a prevalência de arritmias ventriculares e distúrbios na condução não diferem nas duas populações e o tratamento para o hipertireoidismo não interfere nessas alterações (SYME, 2007).

O batimento rápido e irregular produzido pela fibrilação atrial aumenta o risco da formação de coágulo sanguíneo dentro do coração, que eventualmente se torna desalojado, causando embolismo e outras desordens (KAHALY, 2000).

Para prevenir a fibrilação atrial, intervenções terapêuticas e o monitoramento da glândula tireóide devem ser realizados. O manejo da fibrilação atrial inclui a restauração de níveis basais dos hormônios da tireóide e fármacos antiarrítmicos (Chen et al., 1999).

2.3.2.5 Alterações na função cardíaca

Existem diferenças entre as espécies em relação ao efeito do hormônio da tireóide sobre o coração. Por exemplo, leve aumento dos hormônios da tireóide induz alterações consistentes nas mensurações da função cardíaca em humanos, e em cães e gatos não se observa alteração no ecocardiograma. Já no hipertireoidismo evidente em humanos e animais, todas as mensurações da contratilidade ventricular mostram função sistólica e diastólica supranormais. Além

disso, excesso crônico do hormônio da tireóide pode levar a hipertrofia cardíaca (MINTZ et al., 1991; PANCIERA, 1994; JIANG et al., 2000).

O músculo cardíaco de animais com hipertireoidismo frequentemente exhibe contratilidade aprimorada, como é evidenciada pela maior velocidade de encurtamento do músculo cardíaco. Além, disso, reflexo na ativação simpática, devido à redução da pós-carga, tem sido reconhecido como fator contribuinte para o efeito inotrópico positivo (MURAYAMA;GOODKIND, 1968; RESNICK; LARAGH, 1982).

Na tireotoxicose clínica, ocorre também aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e redução na contração isovolumétrica, sugerindo que o estado contrátil do ventrículo esquerdo está aumentado, pelo menos a respeito de velocidade e parâmetros relacionados ao tempo (HOWITT et al., 1968; MURAYAMA;GOODKIND, 1968).

O aumento da contratilidade do miocárdio associado a presença de taquicardia, geralmente torna o coração apto para o maior requerimento do fluxo sanguíneo. E essas complicações ocorrem particularmente na presença de outra doença cardiovascular (MURAYAMA;GOODKIND, 1968).

Um exemplo típico de alterações na contratilidade cardíaca induzidas por modificações nas proteínas contráteis é a alteração da miosina que ocorre no coração de ratos com hipertireoidismo, resultando em contração cardíaca acelerada (KINUGAWA et al., 2001).

Anormalidades clássicas encontradas no ecocardiograma associadas ao hipertireoidismo incluem hipertrofia ventricular esquerda, dilatação ventricular e atrial esquerda, e aumento na fração de encurtamento. É importante perceber que alterações na parede ventricular (espessura e dimensão da câmara) são tipicamente sutis em gatos com hipertireoidismo. A maioria das mensurações do ecocardiograma estão dentro dos valores normais (CONNOLLY et al., 2005)

O aumento do débito cardíaco resulta de elevação na frequência cardíaca e ligeiro aumento do volume sanguíneo que, por sua vez, está associado ao tamanho do ventrículo esquerdo no fim da diástole, o qual está normal ou

ligeiramente aumentado. Como resultado, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo está aumentada no hipertireoidismo evidente. Não está elucidado se este processo ocorre principalmente devido ao aumento da contratilidade ou pela interação de fatores hemodinâmicos (BIONDI et al., 2002).

Um dos eventos importantes no controle da contração sistólica e relaxamento diastólico é a concentração de cálcio livre no citosol. O aumento na contratilidade sistólica encontrado no hipertireoidismo é largamente atribuída ao aumento de liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático (JIANG et al., 2000).

O hipertireoidismo resulta na redução no tempo de relaxamento diastólico. O principal fator determinante da redução do relaxamento do ventrículo esquerdo em pacientes com hipertireoidismo evidente não foi ainda definitivamente estabelecido (BIONDI et al., 2002; FAZIO et al., 2004).

Radiografias torácicas podem mostrar evidência de cardiomegalia esquerda em gatos com hipertireoidismo, e em uma pequena proporção, há evidência de cardiomiopatia hipertrófica felina (FOX et al., 1999).

Sopros sistólicos geralmente de grau I ao III/VI e ritmos de galope são frequentemente documentados em gatos com hipertireoidismo. Os sopros são principalmente atribuídos a regurgitação mitral e tricúspide obstrução na via de saída ventricular esquerda ou direita (OSMAN et al., 2007; FOX et al., 2009).

Exceto o prolapso e ruptura espontânea das cordas da valva mitral, disfunção nos músculos papilares tem sido proposta como possibilidade para o mecanismo de regurgitação mitral. A regurgitação da tricúspide tem sido relatada ocasionalmente como manifestação predominante em alguns pacientes com hipertireoidismo, e como mecanismo tem sido proposto o aumento considerável no débito cardíaco, com sobrecarga do coração direito e dilatação dos anéis da tricúspide (HOIT et al., 1997; DIEKMAN et al., 2001) .

Já Martí et al., (1997) afirmam que moderada a grave regurgitação da tricúspide foi mais frequente em pacientes com idade avançada e com presença de fibrilação atrial e foi associada com aumento da pressão da artéria pulmonar. A reversão da regurgitação da tricúspide após a correção da fibrilação atrial e

hipertensão pulmonar apontam essas duas anormalidades como o mecanismo mais provável.

Muitos pacientes com hipertireoidismo são hipertensos. A hipertensão é provavelmente resultado da incapacidade vascular de acomodar o aumento do débito cardíaco (KLEIN, 1989).

2.3.2.6 Associação à cardiomiopatia hipertrófica e insuficiência cardíaca congestiva

Excesso de hormônios da tireóide pode levar à hipertrofia cardíaca. A hipertrofia cardíaca é um mecanismo adaptativo do coração, em resposta ao aumento da sua atividade ou de sobrecarga funcional (DORR et al., 2005).

No hipertireoidismo, a hipertrofia cardíaca é induzida por efeitos diretos dos hormônios sobre os miócitos cardíacos, como por efeitos na modificação da carga imposta aos ventrículos (hipertrofia excêntrica), decorrente de aumento no volume sanguíneo, resultando aumento na pré-carga cardíaca. O papel dos hormônios da tireóide sobre a expressão gênica não explica satisfatoriamente os efeitos observados no crescimento dos miócitos cardíacos. A diminuição da resistência vascular periférica, o aumento de volume sanguíneo e o subsequente aumento do trabalho cardíaco contribuem para a hipertrofia induzida pelos hormônios da tireóide (CONNOLLY, 2005; KENESSEY; OJAMAA, 2006).

Portanto, aumentos na dimensão da câmara podem ocorrer, junto com a hipertrofia da parede do ventrículo, mas é esperado que essas alterações sejam discretas. Se a hipertrofia cardíaca for evidente, principalmente se o lúmen do ventrículo está diminuído, a possibilidade de cardiomiopatia hipertrófica idiopática concomitante com hipertireoidismo deve ser considerada (CONNOLLY, 2005).

Em estudo realizado por Forfar et al., (1982) foi proposta associação entre hipertireoidismo e cardiomiopatia. Verificou-se que pacientes com hipertireoidismo apresentavam elevada fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso e

durante exercício houve diminuição significativa. Foi concluído que anormalidades na função ventricular durante exercício sugeriu cardiomiopatia funcional reversível. A cardiomiopatia parece ser o resultado direto do excesso de hormônios da tireóide, independente da ativação de receptores beta adrenérgicos.

Em modelos de hipertireoidismo realizado com animais (ratos, coelhos, cães e gatos) provocado pelo excesso de hormônios da tireóide, tireotoxicose sempre resulta em cardiomiopatia hipertrófica, que é caracterizada por remodelamento elétrico, estrutural, metabólico e na manipulação do cálcio. (Lin et al., 2008).

Outro mecanismo proposto é a presença de taquicardia crônica no hipertireoidismo, levando à cardiomiopatia relacionada à taquicardia. É especulado que a taquicardia crônica causa depleção energética na célula miocárdica e anormalidade no alinhamento dos miócitos. Também foi demonstrado que a tireotoxicose impede o aumento da fração de ejeção ventricular esquerda durante o exercício (KENESSEY; OJAMAA, 2006).

Aumento nos níveis dos hormônios da tireóide contribui para maior força de contração, porém esta só é garantida em elevações pequenas do hormônio tireoidiano, pois o excesso deste provoca aumento da catálise de proteínas contráteis (KAHALY, 2000).

Atrofia cardíaca, semelhante à atrofia muscular esquelética causada pela alteração da composição protéica, também tem sido proposta como causa da cardiomiopatia dilatada na tireotoxicose (DORR et al., 2005).

Os hormônios da tireóide induzem hipertrofia fisiológica, resposta funcional compensada, porém devido à sobrecarga funcional, esse padrão pode se modificar gerando hipertrofia patológica, favorecendo a evolução para insuficiência cardíaca congestiva (DILMANN 2002).

O hipertireoidismo tem sido reconhecido como uma das causas de disfunção cardíaca em humanos. Estudos clínicos revelaram que insuficiência cardíaca relacionada ao hipertireoidismo ocorre com maior frequência quando o miocárdio está comprometido devido à uma doença prévia ou idade. Por outro lado, casos de

insuficiência cardíaca congestiva associados ao hipertireoidismo em jovens e pacientes hígidos têm sido relatados (LIU et al., 1984; O'MALLY et al., 1986).

No hipertireoidismo é raro encontrar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, quando estes sinais ocorrem, são encontrados em situações de grave hipertireoidismo. Foi realizado modelo experimental de hipertireoidismo por um período de 28 dias e observou-se desenvolvimento de sinais de insuficiência cardíaca congestiva apenas na última semana de utilização de levotiroxina (KLEIN; DANZI, 2005).

Múltiplos fatores, como aumento do débito cardíaco, aumento da demanda do miocárdio por oxigênio, aumento da contratilidade do ventrículo esquerdo, redução do enchimento do ventrículo esquerdo devido à perda da contribuição atrial, e rápida frequência ventricular, todas essas alterações contribuem para desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com hipertireoidismo grave e não tratado (FRANKLYN et al., 1998).

Há incapacidade do ventrículo esquerdo em aumentar a fração de ejeção com o exercício pela redução da reserva contrátil miocárdica e pela impossibilidade de incremento na vasodilatação, além de fadiga muscular. Existe, ainda, maior potencial de arritmias, e a conjunção de todos esses fatores pode culminar com insuficiência cardíaca por alto débito (DILLMANN, 2002).

A prevalência de insuficiência cardíaca congestiva em gatos com hipertireoidismo parece estar diminuindo. Estudos realizados no Reino Unido mostraram que somente 4 (3,1%) dos 126 gatos diagnosticados com hipertireoidismo tinham insuficiência cardíaca congestiva e 2 desses 4 gatos possuíam doença cardíaca concomitante. Estes relatos sugerem que o hipertireoidismo é uma causa incomum de insuficiência cardíaca em ausência de doença cardíaca preexistente (THODAY; MOONEY, 1992).

A condição de insuficiência cardíaca é reversível e melhora é obtida após o uso de tratamento antitireoidiano. Ocorre melhora também da frequência cardíaca após administração de antagonistas beta-adrenérgicos, sugerindo que a etiologia pode ser principalmente relacionada com taquicardia sustentada que é conhecida por induzir disfunção sistólica e diastólica (UMANA et al., 2003).

2.3.2.7 Tratamento

O hipertireoidismo em gatos possui três formas de tratamento: uso do iodo radioativo, de fármacos antitireoidianos e procedimento cirúrgico. A terapia deve ser individualizada, levando em conta vários fatores, tais como idade, gravidade da tireotoxicose, presença de doença concomitante, potenciais complicações, custo e aceitação do tratamento pelo proprietário (MOONEY, 2001; TREPANIER, 2006).

Considerações de tratamento são principalmente focadas no controle do estado clínico do hipertireoidismo, em vez de abordar diretamente as suas consequências cardiovasculares. Efeitos cardiovasculares do hipertireoidismo podem influenciar a escolha da modalidade de tratamento (iodo radioativo, drogas antitireoidianas ou tireoidectomiacirúrgica). Em geral, desde que as drogas antitireóideos sejam bem toleradas, é recomendado o uso destas para estabilizar a condição de pacientes com hipertireoidismo antes da anestesia geral, pois a elevada ocorrência de arritmias tem sido relatadas neste quadro clínico. Se o tratamento com fármacos de ação antitireoidiana resulta em efeitos colaterais inaceitáveis, o tratamento com beta-bloqueadores é geralmente bem sucedido em reverter muitos dos efeitos cardiovasculares de hipertireoidismo (SYME, 2007).

O iodo 131 é o radionucleotídeo de escolha para o tratamento de hipertireoidismo causado por tumores funcionais da tireóide. A administração é feita por via endovenosa e sua ação é através da destruição das células foliculares funcionais sem lesar estruturas adjacentes (MOONEY, 1992; GUNN-MOORE, 2005).

Os fármacos orais antitireoidianos não possuem um custo elevado, estão prontamente disponíveis, possuem uma relativa segurança e possuem grande eficácia. Os fármacos orais disponíveis incluem metimazol, propiltiouracil e carbimazol (NELSON, 2010).

O fármaco mais usado atualmente é o metimazol. Deve ser iniciado em doses baixas, de 1,25 a 2,5 mg, duas vezes ao dia, para verificar se a concentração de T4 poderá ser seguramente normalizada sem causar descompensação renal. A

dosagem pode ser aumentada para 5 mg duas a três vezes ao dia, dependendo da gravidade da tireotoxicose (MOONEY, 2001; TREPANIER, 2006).

A tireoidectomia é uma opção efetiva de tratamento para gatos com hipertireoidismo, pois oferece cura permanente sem tratamento medicamentoso contínuo. Entre as técnicas desenvolvidas existe a técnica de tireoidectomia intracapsular e a técnica de tireoidectomia extracapsular (PADGETT et al., 2002; BIRCHARD, 2006).

3 CONCLUSÃO

Os distúrbios da glândula tireóide são bastante comuns em cães e gatos, e possuem diversas manifestações sistêmicas, sendo que uma delas é a manifestação cardíaca. As alterações cardíacas se não corrigidas podem piorar o prognóstico do animal. Por isso é muito importante o correto diagnóstico da doença da glândula tireóide (hipertireoidismo ou hipotireoidismo) quando há alterações cardíacas, pois o tratamento para correção dos níveis normais dos hormônios da tireóide já provocam, na maioria das vezes, resolução das alterações cardíacas.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adin, D. B.; France, M. K. ECG of the month. **J Am Vet Med Assoc.** v. 224, p.1258 - 1260, 2004.

Auer, J.; Scheibner, P.; Mische, T.; Langsteger, W.; Eber, O.; Eber, B. 2001. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. **Am. Heart J.** v. 142, p. 838–842, 2001.

Bers, D. M. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. **Kluwer Academic Publishers.** 2st ed. Dordrecht, Netherlands, 2002.

Biondi, B.; Palmieri, E. A.; Lombardi, G.; Fazio, S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. **Thyroid.** v. 12 p. 505-510, 2002.

Birchard, S.J. Thyroidectomy in the cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, n.1, p.29-33, 2006.

BIRCHARD, S.J. Tireoidectomia no cão e no gato. In: **Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais.** 3º ed Roca: São Paulo, p.406-407, 1996.

Bosch, R.F.; Wang, Z.; Li, G.R.; Nattel, S. 1999. Electrophysiological mechanisms by which hypothyroidism delays repolarization in guinea pig hearts. **Am. J. Physiol.** v.277, 211–220, 1999.

Brito, D.; Pedro, M.; Bordalo, A.; Orgando, A. L.; Aguiar, A.; Gouveia, R.; Martins, A. P.; Vagueiro, M. C.; Madeira, H. Miocardiopatia Dilatada por Dupla Disfunção Endócrina. **Rev Port Cardiol.** 2003; v. 22, n. 3, p. 377-387, 2003.

Cardoso, M.J.L. et al. Manifestações clínicas em gatos com hipertireoidismo experimental. **Archives of Veterinary Science**, v.10, n.2, p.135-144, 2005.

Catherine, J.; Scott-Moncrieff, R.; Guptill-Yoran, L. Hypothyroidism. In: **Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat.** 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. p.1535–1544, 2005.

Chastain, C.B. O sistema endócrino e metabólico. In: Goldston, R.T., Hoskins, J. D. **Geriatrics e gerontologia cão e gato.** Roca, São Paulo, SP, p. 335, 1999.

Chen, S. A.; Hesieh, M.H.; Tai, C.T.; Tsai, C.F.; Prakash, V.S.; Yu, W.C.; Hsu, T.L.; Ding, Y.A.; Chang, M.S. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation. **Circulation.** v. 100, p. 1879–1886, 1999.

Chess-Williams, R.; Coker, S.J. Ventricular fibrillation is reduced in hypothyroid rats with enhanced myocardial beta-adrenoceptor. **Br. J. Pharmacol.** v. 98, p. 95–100, 1989.

Connolly, D. J.; Guitian, J.; Boswood, A. Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. **J Feline Med Surg** v. 7, p. 289–300, 2005.

Diekman, M. J.; Harms, M. P.; Endert, E. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. **Eur J Endocrinol**. v. 144, p. 339–46, 2001.

Dillmann, W. H. Cellular action of thyroid hormone in the heart. **Thyroid**. v.12, p. 447–452, 2002.

Dixon, R.; Reid, S.; Mooney, C. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. **The Journal of Small Animal Practice**. v.43, p. 334-340, 2002.

Doliger, S. et al. Histochemical study of cutaneous mucins in hypothyroid dogs. **Vet Pathol**. v. 36, p. 628, 1995.

Dorr, M.; Wolff, B.; Robinson, D. M. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 90, p. 673-677, 2005.

Dyce, K. M.; Sack, W.O.; Wensing, C.J.G. As glândulas endócrinas. In_____. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, p. 167-168.

EDINBORO, C.H. et al. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.224, n.6, p.879-886, 2004.

Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Missouri: Elsevier Saunders, 2005. p. 1535-1544.

Fazio, S.; Palmieri, E. A.; Lombardi, G.; Biondi, B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. **Recent Prog Horm Res**. v. 59, p.31–50, 2004.

Feldman, E. C.; Nelson, R. W. Hypothyroidism. In: **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 86–151,2004.

Ferguson, D. Testing for hypothyroidism in dogs. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v. 37, p. 647-669, 2007.

Ferguson, D.C, et al. Terapêutica clínica em pequenos animais. In: **Hipotireoidismo**. 1ºed. Rio de Janeiro: Interlivros, p.89-93, 1996.

Flood, J. A.; Hoover, J. P. Improvement in myocardial dysfunction in a hypothyroid dog. **Can Vet J**. v. 50, p. 828–834, 2009.

Forfar, J. C.; Muir, A. L.; Sawers, S.A.; Toft, A.D. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. **N Engl J Med.** v. 307, p. 1165-70, 1982.

Fox, P. R.; Broussard, J. D.; Peterson, M. E. Hyperthyroidism and other high output states. In: **Textbook of canine and feline cardiology.** Philadelphia: WB Saunders. p. 781–93, 1999.

Franklyn, J. A.; Maisonneuve, P.; Sheppard, M.C.; Betteridge, J.; Boyle, P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. **N Engl J Med.** v. 338, p. 712–718, 1998.

Fraser, C. M., Bergeron, J. A., Mays, A., Aiello, S. E. Endocrine System. In: **The Merck Veterinary Manual.** Rahway, New Jersey, U.S.A, 1991.

Friberg, L.; Werner, S.; Eggertsen, G.; Ahnve, S. 2002. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction. Is it cardioprotective in patients with angina? **Arch. Intern. Med.** v.162, p.1388–1394, 2002.

Gassanov, N.; Er, F.; Endres-Becker, J. Distinct regulation of cardiac I(f) current via thyroid receptors alpha1 and beta1. **Pflugers Arch.** v. 458, p. 1061-1068, 2009.

Gordon, J.M. et al. Juvenile hyperthyroidism in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association,** v.39, n.1, p.67-71, 2003.

Graves, T.K., Peterson, M.E., Birchard, S.J. Glândula tireóide. In: Birchard, S.J., Sherding, R.G. **Clínica de pequenos animais.** Roca, São Paulo, SP, p. 247, 1998.

Greco, D.; Stabenfeldt, G. H. Endocrinologia. In: **Cunningham, J. G. Tratado de Fisiologia Veterinária.** 2 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, p. 325-350. 1998.

Gunn-Moore, D. Feline endocrinopathies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice,** v.35, n.1, p.171-210, 2005.

Gurtler, H. et al. Os hormônios. In: **Fisiologia Veterinária.** 4^o ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, p.47-49, 1996.

Guyton, A.C; Hall, J.E. Ação dos hormônios da tireóide. In: **Tratado de Fisiologia médica.** 9 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, p. 735-750, 1999.

Hiroi, Y.; Kim, H. H.; Ying, H. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. **Proc Natl Acad Sci.** v.103, p.141, 2006.

Hoit, B. D.; Khoury, S. F.; Shao, Y. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. **Circulation.** v. 96, p. 592–598., 1997.

Howitt, G.; Rowlands, D. J.; Leunc, D. Y. T.; Logan, W. F. W. E. Myocardial contractility, and the effects of beta-adrenergic blockade in hypothyroidism and hyperthyroidism. **Clin Sci**. v. 34, p. 485, 1968.

Indrieri, R.; Whalen, L.; Cardinet, G.; Holliday, T. Neuromuscular abnormalities associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in three dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 190, p. 544-548, 1987.

Inukai, T.; Takanashi, K.; Kobayashi, H. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. **Horm Metab Res**. v. 30, p. 531-535, 1998

Izumo, S.; Lompre, A. M.; Matsuoka, R. et al. Myosin heavy chain messenger RNA and protein isoform transitions during cardiac hypertrophy. Interaction between hemodynamic and thyroid hormone-induced signals. **J Clin Invest**. v. 79, p. 970-977, 1987.

Jiang, M.; Xu, A.; Tokmakejian, S. Thyroid hormone-induced overexpression of functional ryanodine receptors in the rabbit heart. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. v. 278, p. 1429, 2000.

Johnson, A.C. Thyroid in reproduction. **Clinical techniques in small animal practice**. v.17, n. 3, p.129-132, 2002.

Kahaly, G. J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. **Thyroid**. v. 10, p. 665, 2000.

Kenessey, A.; Ojamaa, K. Thyroid hormone stimulates protein synthesis in the cardiomyocyte by activating the Akt-mTOR and p70S6K pathways. **J Biol Chem**. Jul 28, v. 280, n. 30, p. 206, 2006.

Kienle, R. D.; Bruyette, D.; Pion, P. D. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. **Vet Clin North Am Sm Anim Pract**. v. 24, p. 495-507, 1994

Kinugawa, K.; Minobe, W. A.; Wood, W. M. Signaling pathways responsible for fetal gene induction in the failing human heart: evidence for altered thyroid hormone receptor gene expression. **Circulation**. v.103, p. 1089-94, 2001.

Kiss, E.; Jakab, G.; Kranias, E. G.; Edes, I. Thyroid Hormone-Induced Alterations in Phospholamban Protein Expression - Regulatory Effects on Sarcoplasmic-Reticulum Ca²⁺ Transport and Myocardial Relaxation. **Circulation Research**. v.75, p. 245-251, 1994.

Klein, I. Thyroid hormone and high blood pressure. In: **Endocrine mechanisms in hypertension**. New York: Raven Press. v. 2, p. 61-80, 1989

Klein, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **Am J Med.** v. 88, p. 631-637, 1990.

Klein, I.; Danzi, S. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: **Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.** 9th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. p. 559/568, 2005.

Klein, I.; Ojamaa, K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: **Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.** 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 777–782, 2000.

Komiya, N.; Isomoto, S.; Nakao, K.; Hayano, M.; Yano, K. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 56, p. 39–44, 2002.

Kostin, S.; Klein, G.; Szalay, Z.; Hein, S.; Bauer, E. P.; Schapper, J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. **Cardiovasc. Res** .v. 54, p. 361–379, 2002.

Langston,C.E.; Reine, N.J. Hyperthyroidism and the kidney .**Clinical Techniques in Small Animal Practice**,v.21,n.1,p.17-21,2006.

Lin, H.; Mitasikova, M.; Dlugosova, K.; Okruhlicova, L.; Imanaga, I.; Ogawa, K.; Weismann, P.; Tribulova, N. Thyroid hormones suppress ϵ -PKC signalling, down-regulate connexin-43 and increase lethal arrhythmia susceptibility in non-diabetic and diabetic rat hearts. **J. Physiol. Pharmacol.** 59,p. 271–285, 2008.

Liu, S.; Petemon, M. E.; Fox, P. R. Hypertrophic cardiomyopathy and hypethymidism in the cat. **J Am Ver Med Assoc.** v. 185, p. 52-57, 1984.

Lurye, J.C. Update on treatment of hyperthyroidism. In: August, J.R. **Consultations in feline internal medicine.** Missouri: Elsevier Saunders. Cap.22, p.199-205, 2006.

Mac Kerrow, S. D.; Osborn, L. A.; Levy, H.. Eaton, R. P.; Economou, P. Myxedema-associated cardiogenic shock treated with intravenous triiodothyronine. **Ann Intern Med.** v. 117, p. 1014-1015, 1992.

Martí, V.; Ballester, M.; Rigla, M. Myocardial damage does not occur in untreated hyperthyroidism unless associated with congestive heart failure. **Am Heart J.** v. 134, p. 1133–1137, 1997.

Meurs, K. M. Primary myocardial disease in the dog. In: **Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat.** 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 1077, 2005.

Miller, M. S.; Tilley, L. P.; Smith, F. W. K.; Fox, P. R. Electrocardiography. In: **Textbook of Canine and Feline Cardiology.** 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 67–105, 1999.

- Mintz, G.; Pizzarello, R.; Klein, I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 73, p. 146, 1991.
- Mohr-Kahaly, S.; Kahaly, G.; Meyer, J. Cardiovascular involvement in thyroid disease. **Z Kardiol.** v. 85, p. 219–231, 1996.
- Moise, N. S.; Dietze, A. E.; Mezza, L. E. Echocardiography, electrocardiography, and radiography of cats with dilatation cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperthyroidism. **Am J Vet Res.** v. 47, p. 1476–86, 1986.
- Mooney, C. T., et al: Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism . **J Small Anim Pract.** v. 33, p. 228, 1992.
- Mooney, C.T. Pathogenesis of feline hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.4, n.3, p.167- 169, 2002.
- Morkin, E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. **Circulation** v. 87, p.1451–1460, 1993.
- Moruzzi, P.; Dona, E.; Agostoni, P. G. Medium term effectiveness of l-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Med.** v. 101, p. 461- 467, 1996.
- Murayama, M.; Goodkind, M. J.: Effect of thyroid hormone on the frequency-force relationship of atrial myocardium from the guinea pig. **Circ Res.** v. 23p. 743, 1968.
- Nelson, R. W. Distúrbios Endócrinos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 726-763.
- Naan, E.C. et al. Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Surgery.** v.35, n.3, p.287-293, 2006.
- O'Mally, B.P.; Northover, B.J.; Woods, K.L. Heart failure in sinus rhythm as the sole manifestation of Graves' disease. **Postgrad Med J.** v. 62, p. 1051-1053, 1986.
- Ohlén, B. Principais doenças de pele de cães e gatos. **Química e Farmacêutica Schering-Plough**, p. 69-75, 1990.
- Olshausen, K.; Bischoff, S.; Kahaly, G. J.; Mohr-Kahaly, S.; Erbel, R.; Beyer, J.; Meyer, J. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. **Am J Cardiol** v. 63, p. 930–933, 1989.
- Osman, F.; Franklyn, J. A.; Holder, R. L. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. **J Am Coll Cardiol.** v. 49p. 71–81, 2007.
- Osman, F.; Gammage, M.D.; Franklyn, J.A. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. **Thyroid.** v.12, p. 483–487,2002.

Padgett, S.L. et al. Feline thyroid surgery. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.32, n.4, p.851-859, 2002.

Panciera, D. Conditions associated with canine hypothyroidism. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v. 31, p. 935-950, 2001.

Panciera, D. L. An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. **J Am Vet Med Assoc**. v. 205, p.996-1000, 1994.

Panciera, D. L. Cardiovascular complications of thyroid disease. In: **Bonagura JD, ed. Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice**. Philadelphia: WB Saunders, p. 716–719, 2000.

Parving, H. H.; Hansen, J. M.; Nielsen, S. L.; Rossing, N.; Munck, O.; Lassen, N. A. Mechanisms of edema formation in myxedema— increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. **N Engl J Med**. v. 301, p. 460-465, 1979.

Pehowich, D. J. Hypothyroid state and membrane fatty acid composition influence cardiac mitochondrial pyruvate oxidation. **Biochim Biophys Acta**. v. 1235, p. 231–238, 1995.

Peterson, M. E.; Kintzer P. P.; Cavanagh, P. G. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. **J Am Vet Med Assoc**. v. 183, p. 103–110, 1983.

Peterson, M.E. Distúrbios endócrinos e metabólicos. In: Birchard, S.J.; Sherding, R.G. **Clínica de pequenos animais**. Roca, São Paulo, SP, p. 247, 1998.

Phillips, D. E.; Harkin, K. R. Hypothyroidism and Myocardial Failure in Two Great Danes. **J Am Anim Hosp Assoc**. v. 39p. 133–137, 2003.

Resnick, L. M.; Laragh, J. H. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. **Life Sci**. v. 30, p. 585, 1982.

Salisbury, S.K. Hyperthyroidism in cats. **The Compendium Collection**, v.13, n.9, p.172-178, 1991.

Sawin, C. T.; Geller, A.; Wolf, P. A. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. **N Engl J Med**. v. 331, p. 1249-1252, 1994.

Scarlett, J. M. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v. 24, n. 3, p. 478, 1994.

Schmidt-Ott, U. M.; Ascheim, D.D. Thyroid hormone and heart failure. **Curr Heart Fail Rep**. v. 3, p. 114–9, 2006.

Scott-Moncrieff, J. C. R.; Guptill-Yoran, L. Hypothyroidism. In: **Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. eds. Textbook of veterinary internal medicine.** 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 1419-1429, 2000.

Scott-Moncrieff, J.; Nelson, R. Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing hormone to healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association.** v. 213, p. 1435-1438, 1998.

Sun, Z. Q.; Ojamaa, K.; Coetzee, W. A.; Artman, M.; Klein, I. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.** v. 278, p.302-307, 2000.

Syme, H. M. Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. **Vet Clin Small Anim.** v. 37, p. 723–743, 2007.

Tei, C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. **J Cardiol.** v. 26, p.135–6, 1995.

Thoday, K.L.; Mooney, C.T. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. **Vet Rec.** v. 131, p. 257/64, 1992.

Thomal, R. A. Avaliação da função cardíaca em modelo experimental de hipotireoidismo. **Tese apresentada ao programa de pós-graduação em saúde da criança e do adolescente – UFPR.** 2007.

Tidholm, A.; Haggstrom, J.; Borgarelli, M.; Tarducci, A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. **Vet J.** v. 162, p. 92, 2001.

TREPANIER, L.A. Medical management of hyperthyroidism. **Clinical Techniques in Small Animal Practice,** v.21, n.1, p.22-28, 2006.

Tyler, W. Hypothyroidism. In: **Tilley & Smith, The 5-minute Veterinary Consult.** Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Umana, E.; Solares, C. A.; Alpert, M. A. Tachycardia-induced cardiomyopathy. **Am J Med.** v. 14, p. 51-55, 2003

Vora, J.; O'Malley, B. P.; Petersen, S. Reversible abnormalities of myocardial relaxation in hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 61, p. 269-272, 1985.

Walker, J. D.; Crawford, F. A.; Kato, S. The novel effects of 3,5,3_-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. **J Thorac Cardiovasc Surg.** v.108, p. 672–679, 1994.

Ward, C. R. et al, : Altered G protein expression in thyroid adenomas from hyperthyroid cats. **J Vet Intern Med.** v. 12, p. 212, 1998.

White, S.D. A pele como sensor de distúrbios clínicos internos. In: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária.** 4 ed. Manole, São Paulo, SP, p. 08, 1997.

Williams, G.H.; Braunwald, E. Endocrine and nutritional disorders and heart disease, in: **Heart Disease.** Philadelphia, WB Saunders, p. 1827-1855, 1992.

Wysoke, J. M. Van Heerden, J. Electrocardiographic changes associated with altered thyroid function in two dogs. **J S Afr Vet Assoc.** v. 61, p. 130 -132,1990.

Yen, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. **Physiol Rev.** v. 81, p.142, 2001,

Zhang, L.; Parratt, J.R.; Beastall, G.H.; Pyne, N.J.; Furman, B. L. Streptozotoci diabetes protects against arrhythmias in rat isolated hearts: role of hypothyroidism Eur. J. Pharmacol. 435, 269–276, 2002.