

HIPOTIREOIDISMO EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA

HYPOTHYROIDISM IN DOGS – LITERATURE REVIEW

SILVA, J.H.A.¹; ROMÃO, F.G.²

¹Faculdade de ensino superior e formação integral (FAEF), discente do curso de medicina veterinária.

²Faculdade G & P (FGP), docente do curso de medicina veterinária.

RESUMO

A tireoide é uma glândula endócrina que secreta hormônios relevantes para o metabolismo (T3 e T4), além de outros responsáveis pelo metabolismo de cálcio e fósforo. O hipotireoidismo é uma endocrinopatia relacionada à diminuição nas concentrações de T3 e T4, o que faz com que o animal sofra alterações clínicas e metabólicas, decorrentes da diminuição da taxa metabólica. O hipotireoidismo pode ser classificado em primário (a mais comum), secundário ou terciário. Algumas dessas alterações podem ser metabólicas, dermatológicas, cardiovasculares, neurológicas e reprodutivas. Para confirmação do diagnóstico, é necessária obtenção de um bom histórico clínico e exame físico, acompanhados de exames complementares, dentre os quais destacam-se os testes endócrinos. É comum o erro no diagnóstico devido à ocorrência de sinais inespecíficos, que podem ser confundidos com os de outras enfermidades; daí a importância da confirmação da doença pela realização dos testes hormonais. O melhor método diagnóstico envolve a aferição dos níveis séricos de T4 livre, T4 total e TSH. Depois de confirmado o diagnóstico, o tratamento específico deve ser realizado pela suplementação por levotiroxina sódica. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sobre o hipotireoidismo canino, levando em consideração seus aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

Palavras-chave: tireoide, metabolismo, tireotropina, triiodotironina, levotiroxina.

ABSTRACT

The thyroid is an endocrine gland that secretes hormones relevant to metabolism (T3 and T4), in addition to others responsible for calcium and phosphorus metabolism. Hypothyroidism is an endocrinopathy related to decreased concentrations of T3 and T4, which causes the animal to suffer clinical and metabolic alterations, resulting from the decreased metabolic rate. Hypothyroidism can be classified as primary (the most common), secondary or tertiary. Some of these alterations may be metabolic, dermatological, cardiovascular, neurological and reproductive. To confirm the diagnosis, it is necessary to obtain a good clinical history and physical examination, accompanied by complementary tests, among which the standard hormone tests. A misdiagnosis is common due to the occurrence of nonspecific signs, which can be confused with those of other diseases; hence the importance of confirming the disease by performing hormone tests. The best and feasible diagnostic method involves the measurement of serum levels of free T4, total T4 and TSH. After the diagnosis has been confirmed, specific treatment should be performed by supplementation by levothyroxine sodic. This study aimed to conduct a review on canine hypothyroidism, considering its etiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects.

Keywords: thyroid, metabolism, thyrotropin, triiodothyronine, levothyroxine.

Recebido em 10 de fevereiro de 2021

Aceito em 22 de dezembro de 2021

E-mail: fgazza_vet@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A glândula tireoide é de extrema importância para regulação do metabolismo do animal; por esse motivo, as doenças que a atingem são de importância na clínica médica veterinária. O hipotireoidismo é um dos distúrbios endócrinos mais comuns, e é causado pela deficiência na produção de hormônios tireoideanos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) (CORSINI et al., 2020; MUÑOZ-PRIETO et al., 2021).

O hipotireoidismo pode ser classificado de três formas: primário (deficiência na secreção e produção hormonal pela glândula tireoide); secundário, quando ocorre deficiência na secreção de TSH pela hipófise, ou terciário, quando a hipofunção for hipotalâmica. A forma primária nos cães é a mais prevalente (cerca de 95% dos casos), enquanto os casos de hipotireoidismo secundário e terciário correspondem a aproximadamente 5% dos casos (CRUZ e MANOEL, 2015).

Essa enfermidade causa sinais inespecíficos, como ganho de peso, hipotermia, letargia, alopecia endócrina, retardo no desenvolvimento de cães jovens, os quais podem ser confundidos com outras enfermidades; por isso, se faz necessária a realização de exames complementares para descartar outras doenças subjacentes (CARNEIRO et al., 2018). Cães jovens de raça pura, de quatro a oito anos, porte médio e grande são os mais predispostos ao desenvolvimento da endocrinopatia (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Para a confirmação do diagnóstico, é necessária a obtenção do histórico clínico do paciente, assim como interpretação dos achados clínicos e exames complementares. Ao combinar-se os sinais de diminuição da taxa metabólica com as alterações dermatológicas, a suspeita clínica de hipotireoidismo aumenta (VARALLO et al., 2014).

O tratamento específico do hipotireoidismo é realizado pela suplementação por levotiroxina sódica, que tem como função a

normalização das concentrações séricas de T4 e T3 (VAN DIJ et al., 2014). Para a terapia de suporte, o nível de extrato etéreo é diminuído na dieta, a fim de tratar a provável dislipidemia, em conjunto com o bezafibrato (DE MARCO et al., 2017).

O objetivo do trabalho é trazer uma revisão de literatura sobre o hipotireoidismo em cães, visando abordar as principais características da doença, em especial as principais informações sobre os sinais clínicos, diagnóstico e tratamento, por se tratar de endocrinopatia relativamente comum em cães.

REVISÃO DE LITERATURA

Anatomia e fisiologia da glândula tireoide

A tireoide é uma das maiores e mais importantes glândulas do organismo, que produz hormônios que regulam o desenvolvimento e crescimento, a atividade metabólica e a sensibilidade a outras substâncias biologicamente ativas (GARCIA-REYERO, 2018). Localizada na superfície lateral da traqueia, ela é composta por dois lobos sem ligação entre eles, vascularizados a partir das artérias craniais e caudais (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Essa glândula não deve ser palpável em cães saudáveis. A tireoide é composta por unidades funcionais, os folículos, formados por um arranjo de células foliculares, e lúmen preenchido por coloide, o qual contém a proteína tireoglobulina (glicoproteína), que tem como função o armazenamento e manutenção dos hormônios tireoidianos (DANIEL e NEELIS, 2014). A célula C é outro tipo celular da glândula tireoide, que tem como principal característica a presença de numerosos grânulos e como função a produção de calcitonina, hormônio importante para regulação do metabolismo do cálcio e fósforo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

A secreção dos hormônios da tireoide é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Quando o eixo é estimulado, o

hipotálamo libera TRH (hormônio liberador de tireotropina), que vai estimular a hipófise a secretar o TSH (hormônio tireoestimulante), que por sua vez estimula a tireoide a produzir os hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Quando há disfunção em qualquer porção do eixo, poderá ocorrer o hipotireoidismo (CRUZ e MANOEL, 2015).

O T4 em sua maior parte é convertido em triiodotironina nos tecidos. O T3 tem como função a transcrição de grande número de genes e de estimular, conseqüentemente, basicamente todas as células do organismo a sintetizar enzimas, proteínas estruturais e transportadoras. Em virtude disso, ocorre no organismo o aumento do metabolismo (CRUZ e MANOEL, 2015). Os hormônios tireoideanos promovem efeitos diretos no crescimento e diferenciação dos organismos, desenvolvimento de dentes, pele e pelos, sistema reprodutor e interação com catecolaminas, aumento do consumo de oxigênio, além de também afetar o metabolismo de carboidratos e lipídios (CUNNINGHAM e KLEIN, 2008).

Por dia, cerca de 10% de T4 é degradada e aproximadamente 80% é desiodada, sendo que metade dela vai para formação de T3, enquanto a outra metade vai formar T3 reverso (rT3). O restante de T4 será conjugado, desaminado ou descarboxilado formando o ácido tetraiodotiroacético. Quando o T4 é convertido em T3 em outros tecidos, há elevação na atividade biológica, sendo regulada de modo que a produção de T3 possa mudar independente de alterações na função hipófise-tireoide. A degradação de T3 acontece por desiodação, sendo mais rápida do que a de T4. O rT3, com seu efeito oposto, não possui atividade biológica determinada, e é degradado por desiodação extratireoideana de T4 ainda mais rapidamente do que o T3 (RUSSO et al., 2021).

A triiodotironina e tiroxina se ligam a proteínas plasmáticas ligadoras específicas, que

tem como função transportá-las. A albumina também é responsável pelo transporte; apesar da sua baixa afinidade pelos hormônios tireoideanos, ela possui alta capacidade de transporte devido à sua elevada concentração plasmática. O T3 e T4 em sua maioria permanecem ligados a proteínas transportadoras, visto que apenas uma parte permanece livre interagindo com os receptores das células dos tecidos-alvo. (CUNNINGHAM e KLEIN, 2008).

O TSH é uma glicoproteína secretada pela hipófise anterior produzida pelos tireotrófos. Este hormônio tem como função aumentar as secreções de T3 e T4, além de promover efeitos específicos sobre a tireoide, tais como: aumento da proteólise de tiroglobulina, elevação da atividade da bomba de iodeto, bem como aumento da taxa de captação de iodeto, da iodação da tirosina, do tamanho e atividade secretória das células tireoidianas e do número delas (EILER, 2006).

Etiopatogenia

A forma primária é a mais prevalente no hipotireoidismo, resultante de uma alteração intrínseca da glândula. De forma geral, há destruição gradual da glândula tireoide, em mais de 95% dos casos. Grande parte dos casos ocorre devido à tireoidite linfocítica ou atrofia idiopática da tireoide (BIANCHI et al., 2020). Nestes casos, é esperada diminuição dos níveis séricos de T4 livre e T4 total, além de aumento dos níveis de TSH, o que é acompanhado por alterações no metabolismo intermediário com conseqüente aumento do peso corporal e distúrbios do metabolismo lipídico (TVARIJONAVICIUTE et al., 2013).

Associada ao infiltrado de células plasmáticas e linfócitos, a tireoidite linfocítica é responsável por metade dos casos de hipotireoidismo primário. A evolução da tireoidite leva à destruição do parênquima e substituição por tecido conjuntivo fibroso. Em

casos de atrofia idiopática, ocorre perda do parênquima tireoideano, que é substituído por tecido conjuntivo adiposo. O infiltrado inflamatório está ausente, até nas áreas onde pequenos folículos ou restos foliculares aparecem. A degeneração de células foliculares individuais acontece junto à esfoliação de células no coloide (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

A forma secundária da doença corresponde a cerca de 5% dos casos, e é causada pela diminuição da secreção de TSH pela hipófise, o que leva à atrofia folicular tireoideana secundária. Tumores hipofisários, malformações da hipófise e a deficiência isolada de TSH são responsáveis por causar a forma secundária da doença, que também pode estar relacionada a neoplasias e hiperadrenocorticismismo adquirido (VARALLO et al., 2014).

Embora seja considerada rara, com apenas um relato descrito na literatura em cães, a forma terciária da doença se deve à supressão da atuação do hipotálamo por massas que o comprimem. O diagnóstico de hipotireoidismo terciário foi confirmado pela destruição do tecido hipotalâmico por uma massa hipofisária em expansão, conforme evidências apontadas na ressonância magnética e no exame post mortem (SHIEL et al., 2007).

O hipotireoidismo central, ou seja, quando há distúrbio hipofisário ou hipotalâmico, pode ser causado por deficiência isolada de TSH ou deficiência combinada do hormônio hipofisário. Essa forma é considerada rara e cães da raça Schnauzer miniatura podem ter predileção genética. Apesar de nenhuma mutação genética ter sido observada, o fato de sete cães dessa mesma raça terem sido diagnosticados com esta forma da doença sugere que o hipotireoidismo central pode ter uma base genética nestes cães (VOORBIJ et al., 2016).

Denominado como cretinismo, o hipotireoidismo congênito é caracterizado pelo prejuízo no desenvolvimento mental e retardo no

crescimento pela deficiência de hormônios tireoideanos desde o nascimento. A disormonogênese, degeneração glandular, defeito no transporte ou receptor hormonal, anticorpos maternos e medicamentos administrados à gestante estão entre as causas (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Sinais clínicos e alterações laboratoriais

Por atuar em vários órgãos, uma deficiência dos hormônios tireoidianos pode causar sinais clínicos inespecífico. No hipotireoidismo primário, os sinais clínicos geralmente em animais jovens (de dois a seis anos). Algumas raças são mais predispostas, como Beagle, Boxer, Labrador retriever, Golden retriever, Cocker spaniel, Doberman pinscher, Poodle, Chow chow, Dachshund e Schnauzer miniatura (BIANCHI et al., 2020).

Os hormônios da tireoide controlam a taxa metabólica do animal e o gasto de oxigênio na maioria dos tecidos; assim, a deficiência hormonal resulta em alterações metabólicas, como letargia, retardo mental, intolerância ao exercício e ao frio, ganho de peso sem polifagia e fraqueza muscular, sinais estes que se apresentam de forma sutil e gradual, muitas vezes não sendo percebidos pelos tutores (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Dentre os sinais clínicos apresentados no hipotireoidismo, os mais comuns são os que envolvem o tecido cutâneo (85% dos cães). Geralmente não pruriginosa, a alopecia simétrica bilateral ocorre porque no ciclo do pelo, o T4 estimula a formação do pelo no folículo piloso; a deficiência de hormônios tireoideanos faz com que o ciclo pare na fase telógena, na qual o folículo está quiescente; assim, o pelo cai e não é substituído. As regiões ventrais do tórax, pescoço e cauda são as áreas mais acometidas, e nesta deixam um aspecto conhecido como “cauda de rato”. As extremidades geralmente não são acometidas (COSTA et al., 2016).

Outras alterações cutâneas costumam ser comuns, como seborreia e piodermites, que podem ser focais, multifocais ou generalizadas. No que diz respeito à seborreia, todas as formas (oleosa, seca ou mista) são possíveis. A facilidade em remover os pelos, opacidade, ressecamento e repilação tardia são característicos no manto piloso de animais acometidos pelo hipotireoidismo. Em alguns casos avançados, é possível observar o acúmulo de mucopolissacarídeos na derme junto à retenção de água, resultando no chamado mixedema, o qual ocorre preponderantemente na face e fronte desses animais, sendo visível o aumento de volume e distensão das dobras cutâneas da face e queda das pálpebras superiores, arredondamento das têmporas craniais, surgindo assim a chamada *fascies tragica* (Figura 1) (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Os hormônios tireoideanos são responsáveis por efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, e capazes de multiplicar o número de receptores beta - adrenérgicos e aumentar a afinidade e resposta às catecolaminas.

Cães quando acometidos pelo hipotireoidismo costumam ter redução da função sistólica do ventrículo esquerdo observada pelo ecocardiograma, enquanto no eletrocardiograma podem ser observadas baixa amplitude da onda P e do complexo QRS, e ondas T invertidas, além de bradicardia sinusal (GUGLIELMINI et al., 2019). O hipotireoidismo foi tido por muito tempo como um fator etiológico relacionado ao desenvolvimento da cardiomiopatia dilatada (CMD), fato que não foi confirmado (BEIER et al., 2015).

O hipotireoidismo também pode trazer complicações neuromusculares. Uma possível complicação é a desmielinização segmentar, que culmina em deterioração no sistema nervoso periférico ou central, assim como o acúmulo de mucopolissacarídeos pode predispor ao aparecimento de sinais neurológicos, como sinais vestibulares (estrabismo vestibular posicional e head tilt). Com relação a neuropatias periféricas, a atrofia muscular e paralisia do nervo facial são detectáveis (UTSUGI et al., 2014; ORLANDI et al., 2020).



Figura 1- (A) Fascies trágica em cadela da raça American Staffordshire terrier (A), diagnosticada posteriormente com hipotireoidismo. (B) Alterações dermatológicas, caracterizadas por alopecia bilateral simétrica em região de tronco e presença de comedões no mesmo paciente. Ambas as fotos mostram o paciente antes da terapia com levotiroxina.

Em um estudo feito por Panciera et al. (2012), existem evidências de que essa endocrinopatia tem efeitos prejudiciais sobre a prole e pode interferir na fertilidade. Filhotes nascidos de cadelas com hipotireoidismo tiveram maiores taxas de mortalidade periparto e menor peso ao nascer. Em relação à fertilidade, não houve diferença no intervalo entre estros, duração da gestação, comportamento reprodutivo, intervalo entre o nascimento dos filhotes ou concentrações de progesterona sérica em qualquer reprodução.

Com relação aos aspectos reprodutivos de cães machos, os hormônios tireoideanos afetam a função testicular e a qualidade do sêmen, sendo o hipotireoidismo considerado uma importante causa de infertilidade ou diminuição dela; todavia, existem ainda poucos estudos que avaliaram a relação do hipotireoidismo com os parâmetros reprodutivos em machos (DOMOSLAWASKA; ZDUNCZYK, 2020).

Uma possível manifestação oftalmológica do hipotireoidismo, não muito comum, seria a uveíte lipêmica, por consequência da dislipidemia ocasionada e não relacionada diretamente à endocrinopatia (VIOLETTE e LEDBETTER, 2019).

A síndrome do eutireoideo doente é uma condição decorrente de outras doenças crônicas subjacentes, sendo comum confundi-la com hipotireoidismo. É caracterizada pela diminuição dos níveis de T3, e pelo aumento da conversão de T4 para rT3. Os níveis de T4 e TSH podem estar normais ou baixos. Os pacientes acometidos por essa condição possuem uma inibição da 5'-desiodase ou deiodinase, enzima responsável tanto pela conversão periférica do T4 em T3 quanto pela degradação do rT3 (GIUNTI et al., 2011). Somente com os testes de função tireoideana não é possível confirmar o diagnóstico de hipotireoidismo; por isso, é necessária uma avaliação cuidadosa de dados que confirmem o caso, buscando eliminar fatores que

influenciem o resultado dos testes. Em conjunto, devem então ser associados sinais clínicos, achados do exame físico, anormalidades bioquímicas e testes de função da tireoide (FINORA e GRECO, 2007).

A anemia arregenerativa normocítica normocrômica acomete cerca de 30 a 40% dos cães com a endocrinopatia. Acredita-se que a causa da anemia esteja relacionada à diminuição da demanda por oxigênio pelos tecidos, o que diminuiria o estímulo à eritropoiese (GOMES et al., 2004).

A dislipidemia também é frequente (SCHENCK et al., 2004). Um estudo feito por Dixon et al. (1999) aponta que aproximadamente 80% dos caninos com hipotireoidismo apresentam hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Essa enfermidade desencadeia alterações no sistema lipídico, desencadeadas pela diminuição da expressão do receptor de LDL no fígado, redução da excreção biliar de colesterol, bem como a diminuição das atividades das lipases hepática e lipoproteica (CESENA et al., 2005). A hipercolesterolemia ocorre principalmente por um aumento na lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) do colesterol, refletindo uma diminuição do LDL-c mais do que um aumento na sua produção. A redução na atividade da lipase-lipoproteica vai produzir um aumento dos triglicérides (ALTHAUS, 1988). Algumas alterações são menos comuns, como aumento discreto da fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e creatino-quinase (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Ultrassonografia e biópsia da tireoide

Pela ultrassonografia da tireoide, é possível visualizar a redução do tamanho dos lobos e/ou alterações na ecogenicidade, forma ou volume da glândula, podendo complementar a investigação do hipotireoidismo primário em cães (DE MARCO e LARSSON, 2006). Em cães hígidos, o volume tireoideano é de,

aproximadamente, 0,54 cm³ e em cães hipotireoideos acometidos por atrofia tireoideana, por volta de 0,28 cm³. Em casos de atrofia 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. Ademais, geralmente a glândula se torna disforme e mal delineada. Visto que a síndrome do eutireoideo doente não apresenta alterações de formato, tamanho da glândula e ecogenicidade, este se torna um importante método de diferenciação entre as duas condições (NELSON e COUTO, 2015).

Em um estudo feito por Brömel et al. (2005) foi possível observar características ultrassonográficas que diferenciam os cães eutireoidianos dos acometidos pelo hipotireoidismo. No estudo, cães eutireoidianos em sua maior parte apresentaram lobos da tireoide fusiformes e triangulares nos planos longitudinal e transversal, a cápsula da glândula parecia lisa. O parênquima tireoidiano tinha um padrão ecogênico homogêneo e geralmente era hiperecoico ou isoecoico, em comparação com a musculatura circulante. Já nos cães acometidos pelo hipotireoidismo, os achados foram variáveis, incluindo uma maior frequência de lobos da tireoide arredondados a ovais no plano de imagem transversal, hipoeogenicidade do parênquima em comparação com a musculatura circulante, diminuição no tamanho e volume dos lobos da tireoide e no volume total da glândula tireoide em comparação com cães eutireoidianos. Outros achados em cães com hipotireoidismo incluíram uma superfície irregular da cápsula tireoidiana, um padrão heterogêneo do parênquima tireoidiano e diferenças no padrão ecogênico entre os lobos tireoidianos esquerdo e direito.

A biópsia da tireoide tem como desvantagem ser uma técnica invasiva e dispendiosa; apesar disso, é um método

diagnóstico histopatológico conclusivo para identificação da etiologia do hipotireoidismo, sendo que a tireoidite linfocítica e a atrofia severa da tireoide podem ser identificados por este método. Todavia, em relação à função da glândula, este tipo de exame não é capaz de fornecer informações claras, principalmente quando os sinais clínicos e testes hormonais não são esclarecedores (NELSON e COUTO, 2015).

Mensuração de TSH, T4 total (T4t) e T4 livre (T4l)

A aferição do T4 total (T4t) é realizada preferencialmente pela técnica de radioimunoensaio, que utiliza anticorpos policlonais e mensura a porção ligada às proteínas juntamente com a fração livre no plasma. Ao ser associado aos sinais clínicos e alterações laboratoriais, este teste possui 90% de especificidade. Apesar disso, esse método sofre diversas interferências por fatores como glicocorticoides, anticonvulsivante e doenças não tireoidianas, o que torna o diagnóstico menos preciso e pode levar a um diagnóstico falso positivo. A presença de anticorpos anti-T4 na amostra geralmente presente em animais com tireoidite linfocítica pode alterar as concentrações de tiroxina, o que pode interferir no diagnóstico (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

O exame com melhor sensibilidade e especificidade no que se refere à função tireoidiana é a aferição da concentração basal de T4 livre (T4l), fração do hormônio que se encontra livre no plasma e atua diretamente nas células. O método de escolha para dosagem deste hormônio é a partir do radioimunoensaio (CRUZ e MANOEL, 2015). Na mensuração de T4l, as condições de armazenamento são relativamente estáveis; porém, ao ser armazenada em temperatura ambiente por um tempo prolongado a sua concentração pode aumentar. Além das condições de armazenamento, a lipemia pode interferir no resultado (MOONEY, 2017). Por

não receber interferência de autoanticorpos e de proteínas presentes no soro, baseado na separação de T4 livre das proteínas, a dialise de equilíbrio é um método de preparação da amostra considerada padrão-ouro. Quando associado ao T4 total, possui maior especificidade quando comparado à sua mensuração isolada; porém, os custos para esse tipo de associação são maiores, o que pode tornar a aceitação pelos tutores mais difícil (CRUZ e MANOEL, 2015; MOONEY, 2017). É esperado em casos de hipotireoidismo primário que os níveis séricos de T4l e T4t estejam baixos (TVARIJONAVICIUTE et al., 2013).

Outro teste importante para o diagnóstico da doença é a mensuração do TSH, que devido à diminuição do feedback negativo à hipófise por parte dos hormônios tireoidianos tende a estar em níveis elevados (TVARIJONAVICIUTE et al., 2013). Resultados falso-negativos podem ocorrer, visto que 40% dos pacientes com a doença podem ter valores de TSH dentro da normalidade (CORSINI et al., 2020). Os motivos pelos quais isso acontece é por haver flutuações nas concentrações de TSH, ou por 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. Estes motivos fazem com que o teste em questão quando isolado não tenha muita especificidade, em comparação com a dosagem do T4 total e T4 livre; porém, quando associados, a sensibilidade e especificidade são maiores (CRUZ e MANOEL, 2015; CORSINI et al., 2020).

Estimulação por TSH e TRH

O diagnóstico de hipotireoidismo depende das aferições plasmáticas basais de tiroxina total (T4t), T4 livre ou hormônio estimulador da tireoide (TSH). A baixa concentração de T4 é uma característica para o

diagnóstico de hipotireoidismo. Porém, além do hipotireoidismo, outros fatores acarretam a queda nas concentrações de T4, como a utilização de alguns medicamentos e doenças não tireoidianas (DNT) (PIJNACKER et al., 2018).

Baixos níveis plasmáticos de T4, livre ou total, associado a altos níveis de TSH dão maior confiabilidade ao diagnóstico de hipotireoidismo primário; porém, existe um problema na diferenciação de cães com hipotireoidismo para cães com DNT. Isso acontece devido a 30%-38% dos cães acometidos por esta condição ter concentração plasmática de TSH dentro da normalidade; ou seja, uma baixa concentração plasmática de T4t em combinação com uma concentração plasmática de TSH dentro da faixa de referência não faz distinção entre hipotireoidismo e DNT. Esse problema faz com que outros testes sejam necessários para a diferenciação, como o teste de resposta ao TSH, que utiliza TSH humano recombinante, e é considerado o teste padrão-ouro; porém, os custos elevados e a possibilidade de anafilaxia após aplicação fazem com que esse teste seja ainda muito pouco utilizado na medicina veterinária (CORSINI et al., 2020). A utilização de TSH bovino pode ser uma alternativa mais acessível para o exame (NELSON e COUTO, 2015).

Em um estudo feito por Pijnacker et al. (2018), a aferição da concentração plasmática basal de GH e das concentrações plasmáticas de GH e TSH após a estimulação com TRH pode distinguir entre hipotireoidismo e doenças não tireoideanas (DNT) em cães. Foram utilizados cães com baixa concentração plasmática de T4t e concentração plasmática de TSH dentro do intervalo de referência, característica encontrada tanto em cães com hipotireoidismo quanto em cães com DNT. Ao investigar se as concentrações plasmáticas de GH basal induzidas por TRH podem ser usadas para diferenciar cães com DNT de cães com

hipotireoidismo primário com uma concentração plasmática de T4 baixa e concentração plasmática de TSH dentro da faixa de referência, utilizaram um nível de corte para a concentração plasmática basal de GH de 1,8 µg/L, fato que identificou corretamente 100% dos cães com hipotireoidismo e 9 entre 10 cães com DNT.

O teste de estimulação por TRH também tem como objetivo a diferenciação entre hipotireoidismo primário e secundário. A doença na forma primária apresenta aumento na produção de TSH, enquanto a secundária não responde aos estímulos do TRH. Comparado ao resultado de um exame de paciente eutireoideo, o T4t e o TSH não aumentam significativamente; por isso, a estimulação por TRH não é indicada como diagnóstico. Ademais, a dificuldade em conseguir o hormônio faz com que o teste se torne inviável (CRUZ e MANOEL, 2015).

Cintilografia

A cintilografia tireoideana foi um dos primeiros procedimentos realizados para o diagnóstico de distúrbios tireoideanos, mas ainda permanece pouco viável em determinados países, em virtude da dificuldade de acesso aos equipamentos, e da licença e expertise para operação. É um teste útil para avaliação do estado funcional da tireoide, determinação do envolvimento uni- ou bilateral em caso de enfermidades da glândula, detecção e localização de tecido tireoideano ectópico, diferenciação entre neoplasias benignas e malignas, além do acompanhamento da terapia, seja ela medicamentosa ou cirúrgica. A cintilografia é importante para confirmação do diagnóstico, especialmente em casos nos quais há a ocorrência de DNT's que podem confundir o clínico. Cães com diminuição dos níveis de hormônios tireoideanos relacionada à síndrome do eutireoideo doente apresentam captação normal ou discretamente elevada de contraste em

estudos cintilográficos (DANIEL e NEELIS, 2014)

Tratamento e prognóstico

A suplementação por levotiroxina sódica é o tratamento de escolha para cães acometidos pelo hipotireoidismo. Esse fármaco tem como função a normalização das concentrações séricas de T4 e T3. A dosagem inicial é de 22µg/kg (0,022mg/kg) a cada 24h ou dividida em 11 µg/kg a cada 12h, por via oral, com dose máxima de 800µg/kg (0,8mg/kg). A administração a cada 12 horas é indicada no início do tratamento. Existe uma variedade de resposta ao tratamento para cada paciente, pela oscilação na absorção e meia-vida sérica do medicamento, podendo ser avaliada em uma ou duas semanas (CRUZ e MANOEL, 2015). Os animais tratados costumam apresentar melhora dos sinais clínicos dentre semanas a meses após o início da terapia (Figura 2) (TVARIJONAVICIUTE et al., 2013).

Um estudo conduzido por Van Dijl. et al. (2014) utilizou dez cães com hipotireoidismo de ocorrência natural. Após o diagnóstico da endocrinopatia e suplementação com levotiroxina por via oral, a cada 24 horas, na dose de 20 µg/kg, durante no mínimo 4 semanas, a condição clínica dos cães foi avaliada. Os resultados mostraram que os sinais clínicos melhoraram ou cessaram em todos os cães após o período de tratamento determinado. As respostas clínicas e hormonais ao medicamento foram rápidas em todos os animais. A dose de 20 µg/kg/VO/SID foi adequada para suplementação de manutenção em 50% dos cães, uma modificação menor da dosagem foi necessária em 4 outros cães e o tratamento a cada 12 horas foi necessário em 1 cão.

O monitoramento terapêutico é importante, em virtude de características individuais de cada paciente e da forma de apresentação escolhida para o tratamento. A concentração de T4t deve estar em seu pico de

concentração quatro a seis horas após a administração; entretanto, a terapia deve ser instituída e ajustada com base na resposta clínica e na melhora das alterações laboratoriais. Devem ser levadas em consideração também a presença de doenças concomitantes e medicamentos administrados. A melhora da atividade deve ser evidente dentro de uma a duas semanas após o início do tratamento, enquanto a perda de peso deve ser visível dentro de oito semanas. As alterações dermatológicas podem cessar após meses, e as alterações neurológicas, embora

costumem responder rapidamente, podem ter a completa resolução em até três meses (SCOTT-MONCRIEFF, 2012).

Para o tratamento da obesidade e dislipidemia, é sugerida dieta com menores níveis de gordura e carboidratos, e maiores índices de proteína bruta. Esse tipo de dieta diminuiu os níveis séricos de colesterol e triglicérides, além também de diminuir os níveis de leptina, uma proteína utilizada como marcador de adiposidade (JEUSETTE et al., 2005).



Figura 2- (A) Cadela da raça Doberman pinscher, 10 anos de idade, encaminhada por diminuição de índices de contratilidade em ecocardiograma. O tutor relatou que a cadela era letárgica durante muitos anos. Foi confirmado o diagnóstico de hipotireoidismo após observação de baixos níveis séricos de T4 total e altos níveis séricos de TSH. Observa-se o sinal de *fascies trágica*. (B) Cadela após 40 dias de tratamento com levotiroxina sódica, na dose de 0,1 mg/kg/BID. Melhora dos sinais clínicos e, visualmente, da *fascies trágica*.

Em casos de dislipidemias severas, combinado à terapia dietética, o uso de bezafibrato é recomendado nas doses de 4 a 10 mg/kg a cada 24 horas via oral, com efeitos colaterais ausentes e diminuição dos níveis de ALT (DE MARCO et al., 2017). Para o tratamento de hepatopatias é indicado a

utilização de antioxidantes que auxiliam no controle da inflamação, podendo melhorar a função e o metabolismo dos hepatócitos, a metabolização de amônia e a excreção de cobre. Os antioxidantes utilizados são a s-adenosilmetionina, ácido ursodesoxicólico, silimarina e a vitamina E (SPINOSA, 2011).

O hipotireoidismo no cão pode ser controlado e ter um prognóstico excelente, desde que o tratamento seja feito de maneira adequada (FINORA; GRECO, 2007). A expectativa de vida para cães acometidos pela forma primária, quando tratados de forma correta, é excelente (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A glândula tireoide é extremamente importante para o metabolismo do cão; desta forma, doenças tireoidianas, que diminuem a função desta glândula, podem causar diversas consequências. O hipotireoidismo é uma das

afecções endócrinas que mais acometem os cães, causando manifestações clínicas variadas. Devido à inespecificidade de sinais clínicos apresentados, o diagnóstico torna-se desafiador e exige do médico veterinário uma anamnese cuidadosa, combinada a alterações laboratoriais e testes hormonais. A suplementação por levotiroxina sódica é o tratamento específico de escolha para essa endocrinopatia, e o tratamento de suporte visa a perda de peso e a correção da dislipidemia e de seus efeitos sobre o organismo. O prognóstico costuma ser bom, tendo em vista que a terapia não é demasiadamente cara e não costuma causar grandes efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

ALTHAUS, B., et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. **Clin. Endocrinol.** v.28, n.2, p.157-163, 1988.

BEIER, P., et al. The Role of Hypothyroidism in the Etiology and Progression of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. **J. Vet. Intern. Med.**, v.29, n.1, p.141-149, 2015.

BIANCHI, M., et al. Whole-genome genotyping and resequencing reveal the association of a deletion in the complex interferon alpha gene cluster with hypothyroidism in dogs. **BMC Genomics**, v.21, 2020.

BRÖMEL, C., et al. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid, and euthyroid Golden Retrievers with nonthyroidal illness. **J. Vet. Intern. Med.**, v.19, n.4, p.499-506, 2005.

CARNEIRO, L.E.; VANZ, A.C.; BARCELLOS, H.H.A. Tratamento prévio com trilostano e levotiroxina em subdose dificultam diagnóstico

de hipotireoidismo canino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.46, n.304, p.1, 2018.

CESENA, F.H.Y.; XAVIER, H.T.; DA LUZ, P.L. Terapia hipolipemiente em situações especiais: hipotireoidismo e hepatopatias. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.85, n.5, p.28-33, 2005.

CORSINI, A.; FARONI, E.; LUNETTA, F.; FRACASSI, F. Recombinant human thyrotropin stimulation test in 114 dogs with suspected hypothyroidism: a cross-sectional study. **J. Small Anim. Pract.**, 2020.

COSTA, G.M., et al. Dermatological manifestations associated with canine hypothyroidism: A review. **Rev. Bras. Hig. Sanidade Anim.**, v. 10, n. 4, p. 781-797, out./dez, 2016.

CUNNINGHAM, J.G.; KLEIN, B.G. Glândulas endócrinas e suas funções. In ____ **Tratado de fisiologia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, cap.34, p. 432-38.

- CRUZ, F.G.B.; MANOEL, F.M.T. Hipotireoidismo canino. In: JERICÓ, M.M.; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M.. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. v.2. cap.185, p.5008 – 5039.
- DANIEL, G.B.; NEELIS, D.A. Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine. **Semin. Nucl. Med.**, v.44, n.1, p.24-34, 2014.
- DE MARCO, V.; LARSSON, C.E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrassonografia cervical como metodologia diagnóstica. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v.43, n.6, p.747-753, 2006.
- DE MARCO, V., et al. Therapy of canine hyperlipidemia with bezafibrate. **J. Vet. Intern. Med.**, v.31, n.3, p.717-722, 2017.
- DIXON, R.M.; REID, S.W.; MOONEY, C.T. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **Vet. Rec.**, v.145, p. 481–487, 1999.
- DOMOSLAWSKA, A.; ZDUNCZYK, S. Clinical and spermatological findings in male dogs with acquired infertility: A retrospective analysis. **Andrologia**, v.52, n.11, 2020.
- EILER, H. Glândulas endócrinas. In: REECE, O.; DUKES, W. **Fisiologia dos animais domésticos**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap.37, p.577-605.
- FINORA, K.; GRECO, D. Hypothyroidism and myxedema coma. **Compend. Contin. Educ. Vet.**, v.29, n.1, p.19-29, 2007.
- GARCIA-REYERO, N. The clandestine organs of the endocrine system. **Gen. Comp. Endocrinol.**, v.257, p.264-271, 2018.
- GIUNTI, M., et al. Retrospective evaluation of circulating thyroid hormones in critically ill dogs with systemic inflammatory response syndrome. **J. Vet. Sci.**, v.18, n.4, p.471-477, 2017.
- GOMES, G. M., et al. Perfil hematológico de ratas adultas hipotireóideas castradas e não castradas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.48, n.2, p.294-298, 2004.
- GUGLIELMINI, C., et al. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation in dogs with hypothyroidism before and after levothyroxine supplementation: A prospective controlled study. **J. Vet. Intern. Med.**, v.33, n.5, p.1935-1942, 2019.
- JEUSETTE, I.C.; LHOEST, E.T.; ISTASSE, L.P.; DIEZ, M.O. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.66, n.1, p.81-86, 2005.
- JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- MOONEY, C.T. Canine hypothyroidism. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and the cat**. 8.ed. St. Louis: Elsevier, 2017. v.2, cap.299, p.4198-4227.
- MUÑOZ-PRIETO, A., et al. Untargeted metabolomic profiling of serum in dogs with hypothyroidism. **Res. Vet. Sci.**, v.136, p.6-10, 2021.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 1512p.
- ORLANDI, R., et al. Clinical signs, MRI findings and outcome in dogs with peripheral vestibular disease: a retrospective study. **BMC Vet. Res.**, v.16, n.1, p.159, 2020.

PANCIERA, D. L., et al. Reproductive effects of prolonged experimentally induced hypothyroidism in bitches. **J. Vet. Intern. Med.**, v.26, n.2, p.6, 2012.

PIJNACKER, T., et al. Use of basal and TRH-stimulated plasma growth hormone concentrations to differentiate between primary hypothyroidism and nonthyroidal illness in dogs. **J. Vet. Intern. Med.**, v.32, n.4, p.1319-1324, 2018.

ROMÃO, F.G., et al. Hipotireoidismo em cães: revisão. **Clin. Vet.**, v.89, p.70-76, 2010.

RUSSO, S.C., et al. Deiodinases and the Metabolic Code for Thyroid Hormone Action. **Endocrinol.**, v.162, n.8, 2021.

SHIEL, R.E., et al. Tertiary hypothyroidism in a dog. **Ir. Vet. J.**, v.60, n.2, p.88-93, 2007.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. **Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.**, v.37, n.4, p.709-722, 2007.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C. Thyroid Disorders in the Geriatric Veterinary Patient. **Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.**, v.42, n.4, p.707-725, 2012.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C. Hypothyroidism. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C. **Canine and feline endocrinology**. 4.ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2015. Cap.3, p.77-135.

SCHENCK, P.A.; DONOVAN, D.; REFSAL, K.N.R.; RICK, M. Incidence of hypothyroidism in dogs with chronic hyperlipidemia. **J. Vet. Intern. Med.**, v.18, p. 442, 2004.

SPINOSA, H.S. Medicamentos que interferem nas funções gastrintestinais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap.33, p.395-406.

TVARIJONAVICIUTE, A.; JAILLARDON, L.; CERÓN, J.J.; SILIART, B. Effects of thyroxine therapy on different analytes related to obesity and inflammation in dogs with hypothyroidism. **Vet. J.**, v.196, p.71-75, 2013.

VAN DIJL, I.C., et al. Pharmacokinetics of total thyroxine after repeated oral administration of levothyroxine solution and its clinical efficacy in hypothyroid dogs. **J. Vet. Intern. Med.**, v.28, n.4, p.1229-1234, jul, 2014.

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

VIOLETTE, N.P.; LEDBETTER, E.C. Lipemic uveitis and its etiologies in dogs: 75 cases. **Vet. Ophthalmol.**, v.22, n.5, p.577-583, 2019.

VOORBIJ, A.M.W.Y., et al. Central hypothyroidism in miniature schnauzers. **J. Vet. Intern. Med.**, v.30, n.1, p.85-91, 2016.