



Universidade Federal do
Recôncavo da Bahia

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS**

THALITA DA SILVA MARINHO E SILVA

HIPOTIREOIDISMO EM CÃES: RELATO DE CASO

CRUZ DAS ALMAS – BA
JANEIRO/ 2017

THALITA DA SILVA MARINHO E SILVA

HIPOTIREOIDISMO EM CÃES: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Médica veterinário.

Orientador: Prof. Dra. Flávia Santin

CRUZ DAS ALMAS – BA
JANEIRO/ 2017

Resumo

O hipotireoidismo está relacionado a uma deficiência na síntese e secreção dos hormônios tireoidianos que são responsáveis por diversos processos metabólicos, podendo levar a diferentes sinais clínicos, sendo os mais comuns apatia, ganho de peso, mesmo ingerindo quantidades pequenas de alimento e problemas dermatológicos. Ele costuma ser classificado de acordo com a etiopatogenia em: primário quando há um acometimento da própria glândula tireoide, secundário, quando há um comprometimento da hipófise e por último de forma rara, o hipotireoidismo terciário, que ocorre por uma deficiência do hipotálamo em secretar TRH. O diagnóstico deve ser baseado na avaliação em conjunto da anamnese, sinais clínicos e exames laboratoriais, como o teste de avaliação da função tireoidiana. O tratamento consiste na suplementação hormonal com a levotiroxina sódica (T4 sintética) durante toda a vida do paciente. O presente trabalho vem relatar um caso de hipotireoidismo em cão, fêmea, sem raça definida (SRD), de cinco anos de idade, pesando 26 kg, atendida no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (HUMV-UFRB). Após avaliação clínica do animal a suspeita de hipotireoidismo foi confirmada através da dosagem hormonal de T4I, e o animal apresentou melhora clínica com o tratamento de reposição hormonal como preconizado na literatura.

Palavras chave: Hipotireoidismo; Cão; Diagnóstico; Tratamento.

Abstract

Hypothyroidism is related to a deficiency in the synthesis and secretion of thyroid hormones that are responsible for several metabolic processes, and can lead to different clinical signs, being the most common apathy, weight gain, even eating small amounts of food and dermatological problems. It is usually classified according to the etiopathogenesis in: primary when there is an affection of the thyroid gland, secondary, when there is a pituitary compromise and last of rare form, tertiary hypothyroidism, which occurs due to a deficiency of the hypothalamus in secreting HRT . The diagnosis should be based on the joint evaluation of anamnesis, clinical signs and laboratory tests, such as the thyroid function test. Treatment consists of hormonal supplementation with levothyroxine sodium (synthetic T4) throughout the life of the patient. The present study reports a case of hypothyroidism in a 5-year-old female dog (SRD), weighing 26 kg, attended at the University Hospital of Veterinary Medicine of the Federal University of Recôncavo da Bahia (HUMV-UFRB) . After clinical evaluation of the animal the suspicion of hypothyroidism was confirmed through the hormonal dosage of T4I, and the animal presented clinical improvement with the treatment of hormone replacement as recommended in the literature.

Key words: Hypothyroidism; Dog; Diagnosis; Treatment.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Corte histológico de uma tireoide mostrando os folículos formados por células foliculares e células parafoliculares, produtoras de calcitonina. Pararrosalintoluidina. Aumento médio.....9
- Figura 2** - Desenho esquemático do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.....10
- Figura 3** – Figura 3- Imagem de um cão apresentando sobrepeso e cansaço fácil onde podemos observar uma expressão de apatia 15
- Figura 4** - Imagens fotográficas de alterações dermatológicas secundárias ao hipotireoidismo: (A) Malasseziose, animal apresentando áreas de liquenificação e hiperpigmentação na região inguinal; (B) Demodicidose, nota-se áreas de eritema e alopecia, em porção ventral do tórax e, pescoço, região periorcular, focinho e pavilhão auricular (C) Piodermite, animal apresentando formação de lesões sem pêlo com formato circular espalhadas por todo o corpo, pelos opacos, e presença de papulas.....17
- Figura 5** – Figura 5- Imagem de cão com edemaciação em bochechas, pálpebras e testa, dando a impressão de tristeza, conhecido como “facies trágica” devido ao mixedema.....17
- Figura 6** – Animal apresentando paralisia do nervo facial, nota-se assimetria da face, devido a ptose da palpebral, labial e da orelha do lado esquerdo..... 19
- Figura 7** - Figura 7- Animal apresentando mancha branca na córnea característica de lipidose corneal.....21
- Figura 8** - Imagem fotográfica da cadela apresentando sobrepeso e apatia30
- Figura 9** -Imagem fotográfica de cão apresentando alopecia em cauda, com aspecto de cauda de rato (A e B).....31
- Figura 10** - Imagem fotográfica de cão apresentando cauda sem alopecia.....35

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Resultado do exame complementar. Perfil tireoidiano.....	31
Tabela 2 - Resultado do exame complementar. Hemograma.....	32
Tabela 3 - Resultado do exame complementar. Hemograma.....	34
Tabela 4 - Resultado do exame complementar. Hemograma.....	36
Tabela 5 - Resultado do exame complementar. Perfil tireoidiano.....	37
Tabela 6 - Resultado do exame complementar. Perfil tireoidiano.....	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	8
3 REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1 Anatomia e fisiologia da glândula tireoide	9
3.2 Etiopatogenia.....	11
3.2.1 Hipotireoidismo primário	11
3.2.2 Hipotireoidismo secundário	12
3.2.3 Hipotireoidismo terciário.....	13
3.3 Incidência	13
3.4 Sinais clínicos.....	14
3.4.1 Alteração da taxa metabólica	15
3.4.2 Alterações dermatológicas.....	15
3.4.3 Distúrbios neuromusculares.....	18
3.4.4 Anormalidades reprodutivas	19
3.4.5 Outros sinais	20
3.5 Diagnóstico.....	21
3.5.1 Hemograma e bioquímica sérica.....	22
3.5.2 Diagnóstico por imagem e biópsia de pele	22
3.5.3 Dosagem de T4 total.....	23
3.5.4 Dosagem de T4 livre	24
3.5.5 Dosagem de TSH.....	26
3.5.6 Avaliação dinâmica da função tireoidiana	27
3.5.7 Dosagem de anticorpos antitireoidianos	27
3.6 Tratamento	28
4 MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 Histórico e anamnese	29
4.2 Exames físico e laboratorial.....	30
4.3 Conduta clínica	33
5 DISCUSSÃO	37
6 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é caracterizado por deficiência na produção ou secreção dos hormônios tireoidianos, ou anormalidades na glândula tireoidiana, que podem ter suas causas em qualquer parte do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Sendo assim o hipotireoidismo pode ser classificado em primário, secundário ou terciário (Feldman e Nelson, 2004; Nelson, 2010; Panciera, 2000; Scott-Moncrieff, 2005).

Os sinais clínicos são diversos, e muito inespecíficos o que dificulta o diagnóstico, porém os mais comuns são apatia, aumento de peso, cansaço fácil e alterações dermatológicas (Nelson, 2010). Os menos comuns são alterações no comportamento do cão, anormalidades neurológicas, cardiovasculares, deficiências reprodutivas, distúrbios oculares, disfunção gastrointestinal e coagulopatias (Scott-Moncrieff, 2007).

Os hormônios tireoidianos sofrem influencia de uma serie de fatores fisiológicos como idade, raça, porte, nutrição, fase do ciclo estral, temperatura ambiente, doenças sistêmicas, presença de autoanticorpos e certos fármacos. Por isso é importante associar os testes laboratoriais a uma boa anamnese, um exame físico completo e utilizar outros tipos de exames complementares como a ultrassonografia para chegar ao diagnóstico correto (Cruz e Manoel, 2015).

O tratamento se baseia na suplementação hormonal com a levotiroxina sódica (T4 sintética), a dose preconizada é de 22 µg/kg, porém a metabolização do medicamento é diferente em cada animal, ainda que tenham o mesmo peso corporal, sendo assim a dose deve ser ajustada ao decorrer do tratamento de acordo com a resposta individual de cada animal (Scott-Moncrieff, 2010; De Marco, 2012).

2 OBJETIVO GERAL

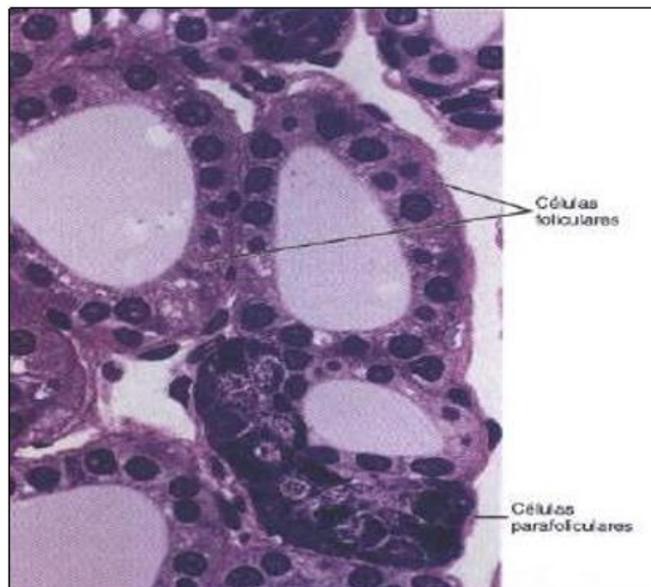
Este trabalho teve como objetivo trazer uma revisão de literatura sobre o hipotireoidismo em cães e relatar um caso atendido no Hospital Universitário de Medicina Veterinária (HUMV) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.(UFRB).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia e Fisiologia da Glândula Tireoide

A tireoide é uma glândula formada por dois lobos localizados abaixo da laringe, em cada lado da traquéia, cada lobo possui 5 cm de comprimento e 1,5 cm de largura em um animal adulto, e podem ser palpados quando apresentam-se aumentados. A glândula é composta por um tecido folicular, disposto em um arranjo circular que contem uma substância no seu interior chamada de colóide, que por sua vez é essencial para o armazenamento dos precursores tireoidianos, as tireoglobulinas (glicoproteínas que contém resíduos de iodotirosina) (Rijnberk e Kooistra, 2013; Fossum, 2002; Cruz e Manoel, 2015). Nos espaços entre os folículos estão o parênquima e as células parafoliculares, responsáveis pela secreção da calcitonina, hormônio associado ao metabolismo do cálcio (Greco e Stabenfeldt, 2004; Junqueira e Carneiro, 2004) (figura 1).

Figura 1- Corte histológico de uma tireoide mostrando os folículos formados por células foliculares e células parafoliculares, produtoras de calcitonina. Pararrosalina-toluidina. Aumento médio.

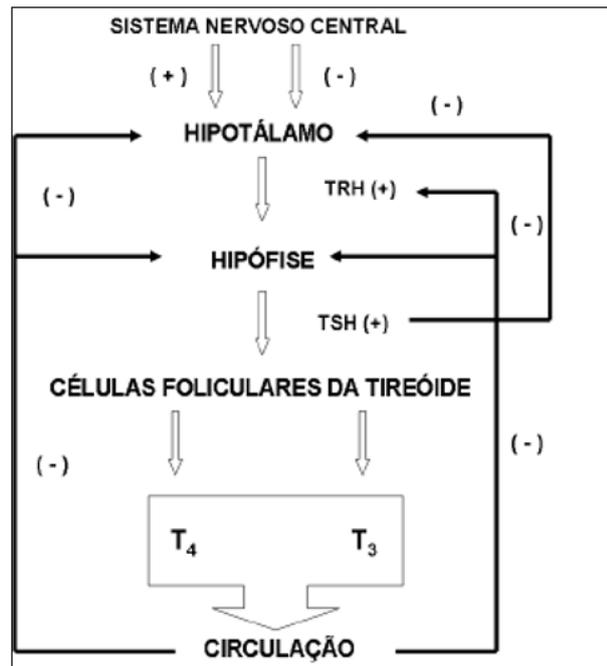


Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 20013.

Os hormônios tireoidianos são sintetizados pela junção de duas moléculas de tirosina contendo três ou quatro moléculas de iodo, formando assim os hormônios triiodotironina (T3) e a tetraiodotironina (T4), respectivamente e a síntese e liberação desses hormônios na circulação é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide

(figura 2). O hipotálamo libera o hormônio liberador de tireotropina (TRH), que estimula a produção do hormônio tireoestimulante (TSH) pela hipófise anterior, que por sua vez estimula a síntese e a secreção do T3 e T4 através da glândula tireoide. Os hormônios tireoidianos em um mecanismo de *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise diminuem a secreção de TRH e TSH (Greco e Stabenfeldt, 2004; Nelson, 2010; Scott-Moncrieff, 2010).

Figura 2- Desenho esquemático do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.



Fonte: FELDMAN; NELSON, 2004.

Os hormônios tireoidianos são responsáveis por aumentar o consumo de oxigênio pelos tecidos, levando ao aumento da calorigênese permitindo assim a regulação do metabolismo de todas as células do organismo, com exceção do cérebro adulto, testículos, útero, baço e pituitária anterior. Entre as suas principais funções fisiológicas estão o funcionamento cardíaco, apresentando efeitos inotrópico e cronotrópico positivos sobre o coração. São essenciais para os efeitos catabólicos no músculo e tecido adiposo, crescimento e desenvolvimento normal do sistema esquelético e neurológico. Síntese e reabsorção óssea, síntese de vitaminas e minerais e desenvolvimento fetal. Além disso, estimulam a eritropoiese, e regulam a síntese e degradação do colesterol. (Greco e Stabenfeldt, 2004 e Scott- Moncrieff, 2007).

3.2 Etiopatogenia do Hipotireoidismo

O hipotireoidismo está relacionado a desordens no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide que acarreta em diminuição na produção ou secreção dos hormônios tireoidianos T3 e T4, sendo assim alterações em qualquer uma dessas estruturas pode acarretar no desenvolvimento da endocrinopatia (Panciera, 2000; Scott-Moncrieff, 2005; Feldman e Nelson, 2004; Nelson, 2010). A depender da localização do problema dentro do eixo hipotalâmico-pituitário-tireoidiano o hipotireoidismo pode ser classificado em primário, que é o mais comum, secundário ou terciário (Scott-Moncrieff, 2007).

Também pode ser classificado em congênito ou adquirido (Feldman e Nelson, 2004; Nelson, 2010). O hipotireoidismo congênito é raro em cães e tem como principais causas anormalidades no desenvolvimento da glândula (disgenesia), deficiência na produção dos hormônios tireoidianos (disormonogênese), e hipoplasia ou aplasia da tireoide, que resulta no nanismo desproporcional, visto que afeta a produção do hormônio do crescimento (GH) (Scott-Moncrieff, 2010; Mooney, 2011). Enquanto isso o hipotireoidismo adquirido pode ser primário ou central (hipotireoidismo secundário e terciário) (Mooney, 2011).

3.2.1 Hipotireoidismo Primário

A Tireoidite Linfocítica e a Atrofia Folicular Idiopática são as causas mais comuns, e podem ser diferenciados histologicamente. Também há as causas congênitas, como defeitos na formação física e funcional da tireoide, causas iatrogênicas como tratamentos com doses muito altas de sulfonamidas potenciadas, e as neoplasias agressivas da tireoide, capazes de levar a destruição bilateral dos lóbulos da tireoide, mas esta última é rara (Feldman, 2004; Mooney, 2011).

A tireoidite linfocítica, é um distúrbio imunologicamente mediado, caracterizado por uma produção de anticorpos contra o próprio organismo, que atacam as tireoglobulinas, tireoperoxidasas e os hormônios T3 e T4 do seu próprio organismo, levando a destruição da glândula tireoide. Este infiltrado de linfócitos, plasmócitos e macrófagos atacam e destroem de forma lenta e progressiva o tecido tireoidiano (Feldman, 2004).

Na atrofia folicular ocorre a substituição do tecido glandular funcional, do parênquima por tecido adiposo (Feldman, 2004; Scott-Moncrieff, 2005; Panciera, 2000). Não se observa a presença de tecido fibroso ou reação inflamatória, logo não

há evidências de uma resposta autoimune, mas sim de uma resposta degenerativa, porém a sua etiologia permanece desconhecida e alguns autores acreditam que trata-se de um processo crônico da tireoidite linfocítica. A Tireoidite Linfocítica e Atrofia Folicular Idiopática ocorrem com uma mesma frequência o que fortalece a hipótese de que sejam a mesma doença em fases diferentes (Scott-Moncrieff, 2005, Mooney, 2011). O hipotireoidismo primário também pode ter como causa, remoção cirúrgica da glândula tireoide (tireoidectomia), medicamentos antitireóideanos e tratamentos com iodo radioativo (Nelson, 2010; Graham et al., 2007).

Um estudo feito por Fuster (2015), com 21 cães, mostrou uma relação entre o tratamento de carcinomas da tireoide com radioterapia e o desenvolvimento de hipotireoidismo. Um total de 10 casos apresentou hipotireoidismo desenvolvido por radiação (RIHT) (47,6%); sendo que 4 destes casos foram tratados com o protocolo hipofracionado, e 6 foram tratados com o protocolo definitivo. O intervalo médio para o desenvolvimento de RIHT foi de 6 meses (média de 6,1 meses, variando de 1-13 meses) a partir do final da radioterapia. Sendo assim ele afirma ser necessária uma monitorização cuidadosa da tireoide do animal alguns meses após a conclusão do tratamento com a radioterapia.

3.2.2 Hipotireoidismo secundário

Esta relacionada a uma deficiência na hipófise em produzir o hormônio TSH, que secundariamente interfere na produção de T3 e T4, (Feldman, 2004; Panciera, 2000) o que normalmente acarreta em animais com hipotireoidismo congênito, também chamado de cretinismo. As principais causas são malformação congênita, destruição ou supressão da hipófise pela administração inadequada de hormônios ou medicamentos, como os glicocorticoides. Pode haver o comprometimento da produção de outros hormônios relacionados à hipófise anterior, como o GH, nesses casos o animal desenvolve nanismo (Panciera, 2000). Outras etiologias envolvidas incluem tumores pituitários, deficiência isolada de TSH, tratamento cirúrgico, radioativo, ou por doenças como hiperadrenocorticismismo ou síndrome do eutireoideo doente (Scott-Moncrieff, 2007; Nelson, 2010; Graham et al., 2007).

3.2.3 Hipotireoidismo terciário

O hipotireoidismo terciário é decorrente de alterações no hipotálamo, interferindo assim de forma terciária na produção dos hormônios tireoidianos

(Panciera, 2000). Normalmente é causado por um defeito congênito, destruição das células produtoras de TRH, ou defeitos na molécula de TRH ou na interação do receptor TRH-TSH (Feldman, 2004). É uma condição extremamente rara em cães visto que, até os dias atuais só existe um relato que foi publicado por Shiel (2007) de um cão da raça Labrador de 9 anos, apresentando um tumor no hipotálamo. O animal apresentava uma massa na fossa pituitária com extensão supra-selar, que foi identificado no exame histopatológico como um adenoma pituitário altamente infiltrativo, que causou a deficiência hormonal (Shiel, 2007).

3.3 Incidência

A doença é característica de cães de meia idade, com uma média entre quatro e seis anos (Feldman, 2004). Os cães de raça pura são mais predispostos ao desenvolvimento da endocrinopatia, o que permite um diagnóstico mais precoce nesses animais, em torno de dois anos (Panciera, 2000; Dixon, 2009). Dentre as raças mais acometidas estão: Setter Inglês, Golden Retriever, Rhodesian Ridgeback, Cocker Spaniel e Boxer (Graham et al., 2007). Há divergências na literatura quanto a existência de predisposição sexual, segundo Feldman (2004), não há provas que comprovem esta predisposição.

Trabalhos realizados no Brasil mostram convergências e divergências com os dados da literatura estrangeira. Em um levantamento feito pelo Hospital Veterinário “Dr. Halim Atique” entre 2004 e 2010, foram analisados 16 cães diagnosticados com hipotireoidismo pela mensuração de T4 total, T4 livre por diálise, ou T4 livre bifásico. Entre os animais diagnosticados 10 eram fêmeas (62,5%), sendo 6 castradas (75%) e 4 (25%) inteiras e 6 (37,5%) eram machos, todos inteiros (100%). A maioria dos animais eram sem raça definida (SRD) (44%) e 10 cães (62,5%), eram idosos (acima de 9 anos). Com isso ele afirmou haver uma maior prevalência da endocrinopatia em fêmeas castradas idosas (Atique ET AL; 2014). Em outro estudo realizado com 21 cães, 12 eram fêmeas castradas (57,2 %) e apenas 9 eram machos (42,8 %), 3 inteiros e 6 castrados, e a idade mediana foi de 8 anos (média de 7.47anos a 4-12 anos), porém ele descarta qualquer relação da idade e do sexo do animal com o desenvolvimento do hipotireoidismo. Em relação a raça a maioria eram animais de raça pura, com uma pequena quantidade de animais SRD (Fuster ET AL.; 2015).

Um levantamento dos casos atendidos entre 1998 e 2002 no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro mostrou uma incidência de hipotireoidismo de 6,5% na região, enquanto isso nos Estados Unidos a porcentagem é 0,2% e na Europa de 0,64%. Este fato pode estar associado a uma alimentação com alto teor de iodo ou com deficiência deste elemento, visto que o hipotireoidismo pode ser induzido das duas formas. Foi feito um estudo onde se constatou que muitas rações comerciais e algumas marcas de sal comercializadas no Brasil apresentam uma grande quantidade de iodo na sua composição, e algumas rações possuem uma deficiência deste elemento que é essencial para a produção dos hormônios tireoidianos (Teixeira, 2008, Peixoto et al., 2012, Castillo, 2010).

3.4 Sinais Clínicos

Segundo Scott-Moncrieff (2007), o hipotireoidismo é caracterizado por uma serie de sinais envolvendo diferentes sistemas e isso se deve ao fato de que os hormônios tireoidianos são responsáveis por diversos tipos de reações em diferentes partes do corpo. Isto nos leva a uma grande quantidade de diagnósticos diferenciais para esta endocrinopatia contribuindo para erros comuns de diagnóstico. Porém os sinais clínicos mais observados no hipotireoidismo estão relacionados a alterações dermatológicas e diminuição da taxa metabólica (Scott- Moncrieff, 2007; Srikala e Kumar, 2014).

De uma forma geral, os cães hipotireóideos normalmente apresentam obesidade, cansaço fácil, apatia e alterações dermatológicas (Nelson, 2010, Ataue, 2014). Sinais clínicos menos comuns estão relacionados a distúrbios neurológicos e musculares (Suraniti et al.; 2008, Giza et al, 2016), comprometimento das funções reprodutivas (Pancieria et al.; 2012), cardiovasculares (Karlapudi et al, 2012), oftalmológicas e gastrointestinais, além de uma infinidade de alterações encontradas no hipotireoidismo congênito, também chamado de cretinismo ou nanismo congênito (Srikala e Kumar, 2014).

Em um estudo realizado por Prado (2010) com 7 cães, as alterações dermatológicas mais evidentes, em uma ordem de incidência foram pelo opaco e grosseiro (81%), seguida de “cauda de rato” (67%) e alopecia bilateral não pruriginosa (50%). Quanto às alterações metabólicas, os sinais mais comuns foram intolerância ao frio (83,3%), ganho de peso sem aumento do apetite (67%) e o

menos comum foi letargia (33,3%). Um animal apenas apresentou atrofia da musculatura da cabeça e comprometimento da fonação.

3.4.1 Alteração da taxa metabólica

O sinais clínicos decorrentes da diminuição do metabolismo basal são letargia, intolerância ao frio, retardo mental, ganho de peso, sem que haja aumento de apetite e da ingestão de alimento e cansaço fácil (figura 3) (Scott-Moncrieff, 2007, Srikala; Kumar, 2014). O hipotireoidismo em cães resulta em alterações no metabolismo intermediário, que levam a aumento no peso corporal, do perfil lipídico plasmático e lipoproteínas resistência à insulina, podendo resultar em diabetes *mellitus* secundário (Dixon et al, 2002; Hofer-Inteeworn et al, 2012).

Figura 3- Imagem de um cão apresentando sobrepeso cansaço fácil onde podemos observar uma expressão de apatia.



Fonte: SRIKALA ; KUMAR, 2014.

3.4.2 Alterações dermatológicas

Cães hipotireoideos podem apresentar alopecia ou dificuldade no crescimento do pelo após o corte, além de pelos fracos e facilmente epiláveis, isto acontece porque os hormônios tireoidianos são responsáveis pela fase anagênica do crescimento do pelo, e a deficiência hormonal, leva a permanência dos pelos na fase telogênica ou de descanso. No entanto algumas raças apresentam peculiaridades quanto ao ciclo dos pelos e a sua morfologia folicular, sendo assim podemos ter variações de sinais clínicos, alguns cães podem não apresentar alopecia, mas uma retenção de pelos (Scott-Moncrieff, 2007).

A alopecia geralmente é bilateral e simétrica, localizadas nas regiões laterais do tronco, tórax ventral e cauda, fenômeno conhecido como “cauda de rato”,

enquanto que a cabeça e as e as extremidades normalmente são poupadas (Nelson, 2010; Cruz e Manoel, 2015). Porém em estudo realizado por Tabanez (2012), com cães da raça Rafeiros do Alentejo observou-se que cães dessa raça apresentam áreas de alopecia somente nas áreas de fricção, como na região que fica em contato com a coleira, virilha e ponta de cauda.

O pelos podem apresentar-se desbotados e grosseiros, devido à perda da camada primária de proteção, ou ainda ter aspecto de pelagem de filhote, nos casos de hipotireoidismo congênito. Pele escamosa, com seborreia que pode ser seca ou oleosa e piodermite superficial. Em alguns casos ocorre atrofia da epiderme e das glândulas sebáceas com aumento de queratinização que vai levar a alterações na pele como, hiperpigmentação e liquenificação, formação de comedos, hipertricose, otite ceruminosa e retardamento de cicatrização. Isto acontece por uma deficiência no consumo de oxigênio, na síntese de proteínas, na atividade mitótica e alterações nas concentrações de ácidos graxos. O prurido normalmente é secundário a infecções por fungos e bactérias podendo levar a quadros de piodermite, malasseziose e demodicidose, por exemplo (figura 4) (Scott-Moncrieff, 2007; Nelson, 2010; Cruz e Manoel, 2015).

O mixedema é um sinal clínico menos comum, causado pelo acúmulo de ácido hialurônico, e quantidades excessivas de mucopolissacarídeos e proteínas na derme levando ao espessamento da pele, geralmente nas bochechas, testa e pálpebras, o que dá uma aparência ao animal conhecida como “fácies trágica”. (figura 5) (Srikala e Kumar, 2014).

Figura 4- Imagens fotográficas de alterações dermatológicas secundárias ao hipotireoidismo: (A) Malasseziose, animal apresentando áreas de liquenificação e hiperpigmentação na região inguinal; (B) Demodicidose, nota-se áreas de eritema e alopecia, em porção ventral do tórax e, pescoço, região periocular, focinho e pavilhão auricular (C) Piodermite, animal apresentando formação de lesões sem pêlo com formato circular espalhadas por todo o corpo, pelos opacos, e presença de papulas.



Fonte: SRIKALA ; KUMAR, 2014.

Figura 5- Imagem de cão com edemaciação em bochechas, pálpebras e testa, dando a impressão de tristeza, conhecido como “facies trágica” devido ao mixedema.



Fonte: SRIKALA ; KUMAR, 2014.

3.4.3 Anormalidades neuromusculares

As alterações neuromusculares sejam centrais ou generalizadas ocorrem porque a deficiência dos hormônios tireoidianos interfere na síntese da molécula adenosina trifosfato (ATP), o que compromete o funcionamento da bomba sódio-potássio acarretando em uma menor velocidade de condução dos impulsos nervosos (Scott-Moncrieff, 2007, Giza et al., 2016).

Os relatos mais comuns são de alterações no sistema nervoso periférico, que pode ser comprometido por alterações do metabolismo neuronal, desmielinização, axonopatia, ou compressão da medula espinal e nervos periféricos nos casos de mixedema. (Cruz e Manoel, 2015) Porém também são descritas alterações no sistema nervoso central, que por sua vez estão relacionadas ao depósito de mucopolissacarídeos no perineuro e no endoneuro, aterosclerose ou grave hiperlipidemia (Feldman, 2004; Cruz e Manoel, 2015).

Entre as alterações neuromusculares que podem ser observadas em um quadro de hipotireoidismo estão ataxia, convulsão, andar em círculo, nistagmo, hemiparesia e hipermetria, acompanhados de sinais vestibulares ou paralisia do nervo facial (figura 6). Além disso, também pode-se observar paralisia larígea, deficiência do neurônio motor inferior, fraqueza generalizada, miopatias e diminuição da propriocepção (DIXON, 2009, Srikala; Kumar, 2014, Giza et al., 2016). Casos crônicos de regurgitação com desidratação e perda de peso em associação com alterações dermatológicas, letargia e fraqueza são sugestivos de megaesôfago secundário ao hipotireoidismo (Srikala; Kumar, 2015). As alterações comportamentais são caracterizadas por irritabilidade, submissão, medo, e instabilidade temperamental (Nelson, 2010; Cruz e Manoel, 2015).

O Hospital Veterinário da Faculdade de Veterinária da Universidade de Buenos Aires recebeu 6 Doberman Pinscher entre 6 e 8 anos de idade, que foram diagnosticados com síndrome de Wobbler e tratados com dexametasona sem sucesso. Então foi realizada a dosagem hormonal e confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo, concluiu-se então que tratava-se de uma polineuropatia de causa hormonal. Com dois meses de tratamento houve a regressão dos sintomas e normalização da concentração hormonal sérica (Suraniti et al.; 2008). O mesmo estudo afirmou que os sinais neurológicos tem um progresso lento, que começa brando podendo evoluir para tetraparesia e até paralisia dos quatro membros.

Em outros 2 casos também relatados de cães com paralisia facial houve uma melhora parcial após 2 semanas, em média, de tratamento com a levotiroxina confirmando a forte correlação da endocrinopatia com quadros de neuropatia periférica (Dokuzeylul et al., 2013, Chaves et al., 2016).

Figura 6- Animal apresentando paralisia do nervo facial, nota-se assimetria da face, devido a ptose palpebral, labial e da orelha do lado esquerdo.



Fonte: SRIKALA ; KUMAR, 2014.

3.4.4 Anormalidades reprodutivas

O hipotireoidismo está associado a alterações reprodutivas como diminuição do intervalo entre os estros, ciclo estral irregular, estro silencioso, aborto espontâneo, ninhadas pequenas ou de baixo peso ao nascer, inércia uterina, e filhotes fracos ou natimortos, (Nelson, 2010; Cruz e Manoel, 2015). Isto ocorre porque os hormônios tireoidianos estão relacionados a secreção dos hormônios foliculoestimulante e luteinizante (Feldman, 2004).

Pancieria et al. (2012) mostra em seu estudo que os problemas reprodutivos estão relacionados a cronicidade da doença. No experimento ele fez uma comparação entre um grupo de animais que tiveram hipotireoidismo induzido por um ano com um grupo de animais saudáveis. As diferenças entre os dois grupos foram significativas. Este estudo observou alterações na fertilidade dos animais com hipotireoidismo prolongado, geração de filhotes de baixo peso corporal ao nascimento ou pequenos e natimortos. Dos 8 animais que tiveram o hipotireoidismo prolongado por 1 ano, apenas quatro engravidaram e um sofreu aborto, enquanto isso com 19 semanas de início do hipotireoidismo induzido, todos engravidaram e tiveram filhotes vivos. Desta forma se observou que é necessário um tempo mínimo de 5 meses de deficiência tireoidiana para a manifestação das alterações

reprodutivas(Panciera et al.; 2012). Após a realização do tratamento com a levotiroxina, todos os animais tiveram a regressão dos problemas reprodutivos, com retorno da taxa de prenhez a 100%.

Os machos normalmente apresentam problemas reprodutivos como atrofia testicular, hipospermia e azoospermia e baixa libido (Scott- Moncrieff, 2007). No estudo realizado por Panciera et al. (2012) não se observou alterações no comportamento reprodutivo dos cães machos que tinham hipotireoidismo, porém o mesmo afirmou que os resultados do seu estudo são insuficientes para garantir se há ou não uma correlação entre deficiências reprodutivas de machos e fêmeas e a endocrinopatia.

3.4.5 Outros Alterações Clínicas

Alterações gastrointestinais, embora menos comuns também são encontradas, podendo manifestar-se como constipação e diarreia. No sistema cardiovascular as alterações incluem bradicardia, diminuição dos efeitos cronotrópicos, do miocárdio e aumento do ventrículo, arritmias, bloqueios atrioventriculares de primeiro grau e fibrilação atrial também podem ocorrer, e todos esses sinais costumam ser revertidos com o tratamento (Nelson, 2010; Cruz e Manoel, 2015; Scott- Moncrieff, 2007, Srikala; Kumar, 2014).

Acreditava-se que o hipotireoidismo levasse a um déficit dos fatores VIII e IX de coagulação e do fator de Von Willebrand, fragilidade capilar e diminuição da adesão plaquetária, mas estudos recentes afirmam que não há correção entre o hipotireoidismo e a deficiência desses fatores de coagulação (Nelson, 2010; Cruz e Manoel, 2015).

As alterações oculares são causadas em consequência da hiperlipidemia, que podem levar a lipidose corneal (representada por uma pequena mancha branca na superfície do olho) (figura 7), ceratite ulcerativa, uveíte anterior, efusão lipídica no humor aquoso, glaucoma secundário, lipemia retinal e deslocamento de retina (Dixon, 2009; Scott- Moncrieff, 2010, Srikala e Kumar, 2014.).

O coma mixedematoso é considera a fase final do hipotireoidismo, pois é observado em animais com hipotireoidismo crônico. É uma complicação rara, e muito grave, que pode causar serias alterações na consciência e levar o animal a óbito. Normalmente o animal apresenta coma, estupor, com seria incapacidade

mental, perda do controle da temperatura corporal e supressão cardiovascular e respiratória (Dixon, 2009).

O hipotireoidismo congênito é caracterizado por retardo mental, apresentando dificuldade de sucção e movimentos incoordenados, maior dificuldade para manter a temperatura corporal, aumentando os riscos de entrar na tríade do neonato, diferença evidente de tamanho em relação aos outros filhotes da mesma ninhada, pelagem de filhote quando adulto, falha na troca dentária, arco nasal fundido e crânio proeminente (Castillo et al., 2001).

Figura 7- Animal apresentando mancha branca na córnea característica de lipidose corneal.



Fonte: SRIKALA ; KUMAR, 2014.

3.5 Diagnóstico

Os sinais clínicos de um cão hipotireoideo são na maioria das vezes inespecíficos, o que torna essencial a utilização da dosagem hormonal para um diagnóstico mais preciso e confiável (Cruz e Manoel, 2015). O diagnóstico de hipotireoidismo deve se basear principalmente na avaliação das análises basais dos hormônios tireoidianos, do TSH canino endógeno e da presença de anticorpo anti-tireoglobulina (TgAA), sendo que cada um têm diferenças significativas no desempenho diagnóstico (Mooney, 2011).

Porém existem vários fatores que interferem na dosagem dos hormônios tireoidianos como raça, idade, sexo, obesidade, doenças de origem não tireoidiana e certos medicamentos, além de fatores relacionados a função intrínseca da tireoide (Cruz e Manoel, 2015). Então podemos utilizar de forma complementar técnicas de imagiologia e histopatológica para garantir um diagnóstico mais confiável (Mooney, 2011). A síndrome do eutireoideo doente também pode levar a um falso-positivo, ela consiste em um comprometimento da produção dos hormônios tireoidianos pelo estresse causado por doenças não tireoidianas (Sierra, 2009).

A terapia de reposição com a levotiroxina sódica é utilizado em alguns casos como ferramenta diagnóstica. Quando não é possível confirmar a suspeita de hipotireoidismo através dos exames complementares e o animal tem sinais clínicos clássicos de hipotireoidismo, podemos submetê-lo a reposição hormonal e confirmar a endocrinopatia se este demonstrar resposta ao tratamento com uma melhora clínica (Kemppainen e Behrend, 2001).

Os testes mais utilizados para dosagem hormonal são ELISA (do inglês Enzyme Linked Imunossorbent Assay , Imunoensaio Quimioluminescente Semi-automatizado (CLIA), Radio Imunoensaio (RIE) simples ou bifásico e ainda RIE por Dialise de Equilibrio (DE).

3.5.1 Hemograma e bioquímica sérica

Dentre os achados encontrados no hemograma de cães hipotireoideos a anemia normocítica normocrômica é a alteração mais comum (80%), isto ocorre por causa da diminuição no consumo de oxigênio pelo organismo, que compromete a produção de eritropoetina e leva ao aumento da concentração de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos, que por sua vez esta relacionado à afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, e também devido a ausência de um efeito direto dos hormônios tireoidianos na medula óssea (Cruz e Manoel, 2015; Mooney, 2011; Atique, 2014).

No estudo realizado por Atique, (2014) se observou leucocitose por neutrofilia (11,11%), casos únicos para linfocitose, monocitose, linfopenia, trombocitopenia, e neutropenia (5,55%), elevação sérica da fosfatase alcalina em 9 animais testados (acima de 50 μ /l), e na dosagem do colesterol total sérico de 8 animais, 3 apresentaram hipercolesterolemia (37%). Em outro estudo feito por Prado (2010) também observou-se uma alta incidência de anemia normocítica normocrômica (50%) e hipercolesterolemia (75%). A hipercolesterolemia é a alteração mais comum nos exames bioquímicos, mesmo em animais em jejum, pois ela é decorrente da diminuição do metabolismo do colesterol e do aumento de sua produção hepática (Cruz e Manoel, 2015).

3.5.2 Diagnostico por imagem e biópsia de pele

A ultrassonografia (US) é um método diagnóstico simples que pode ser utilizado para análise da forma, tamanho e ecogenicidade da tireoide (Cruz e Manoel, 2015). Um estudo realizado na Universidade de Guarulhos (De Marco ET

AL.; 2005), analisou, através da ultrassonografia, a glândula tireoide de 10 cães diagnosticados com hipotireoidismo primário e 10 cães eutireoideos. Foi possível observar uma diferença, estatisticamente importante ($p < 0,05$) no volume total da glândula em todos os animais com hipotireoidismo, fazendo uma comparação com os animais saudáveis, que estavam na mesma faixa de peso e idade. Eles concluíram que a US é um método indireto extremamente confiável como ferramenta diagnóstica do hipotireoidismo, visto que foi capaz de detectar a presença de atrofia glandular na grande maioria dos casos.

Segundo Espineira (2007) a cintilografia, tem um maior poder discriminatório em relação a dosagem hormonal, sendo sugerida como a nova teste “padrão ouro” para o diagnóstico de hipotireoidismo primário em cães. A técnica consiste na avaliação da função da glândula tireoidiana onde se observa a capacidade de captação *in vivo* de tecnécio-99M (como o pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4$)) pelo tecido tireoidiano, permitindo a diferenciação entre doença tireoidiana e não tireoidiana. A avaliação é feita após 45 a 120 minutos de aplicação de uma injeção do radiofármaco. A captação do sinalizador é claramente diferente nos cães com doença tireoidiana, sendo menor que naqueles com doença não tireoidiana (Espineira et al., 2007).

Segundo Teixeira (2008), a biopsia de pele com exame histopatológico apresenta alta especificidade (100%) e sensibilidade (97,6% / 98,2%), sendo maior que a dosagem hormonal, que é o método mais usado.

3.5.3 Dosagem de T4 total (T4t)

O hormônio tireoidiano T4t, é a soma do T4 livre ao T4 ligado as proteínas na corrente sanguínea, sendo a principal ferramenta utilizada para análise da função da tireoide, pois, quase a sua totalidade é produzida na própria glândula da tireoide (Feldman, 2004).

A análise da concentração sérica de T4t é utilizada como um teste de triagem nos casos de suspeita de hipotireoidismo (Nelson, 2015). Entretanto apenas a mensuração de T4t não é o suficiente para um diagnóstico de hipotireoidismo, visto que vários fatores podem mascarar o verdadeiro valor de sua concentração na corrente sanguínea (Nelson, 2015; Kempainen e Behrend, 2001). A maioria das moléculas de T4t quando liberadas na corrente sanguínea se ligam a proteínas carreadoras são elas, a proteína transportadora de tireoglobulina, transtiretina e a

albumina, desta forma a concentração de T4t pode sofrer variações em função da presença delas que podem estar comprometidas por condições patológicas ou causas iatrogênicas (Espineira, 2007; Aronson, 2005, Ranolph, 2015).

A presença de anticorpos anti-T4, quando em grandes concentrações na corrente sanguínea, podem levar a um falso aumento da concentração de T4t, o que resultaria em um resultado falso-negativo (Ranolph, 2015). Quando a doença é recente também pode ocorrer uma dosagem incorreta de T4t que poderá estar em níveis ainda elevados (Mooney, 2008, Kempainen e Behrend, 2001). Doenças não tireoidianas e medicamentos como glicocorticoides e anticonvulsivantes tendem a diminuir a concentração do hormônio no plasma para baixo do valor de referência podendo ocorrer equívocos no diagnóstico de cães que não possuem a doença tireoidiana (Nelson, 2015, Espineira, 2007).

Segundo Kempainen e Behrend (2001) a melhor forma de usar a dosagem de T4t seria para excluir o diagnóstico de hipotireoidismo nos casos em que há suspeita da endocrinopatia e a sua dosagem esta dentro dos limites de normalidade. Os valores de referência variam de acordo com diversos fatores como, a técnica empregada no laboratório e os reagentes utilizados, podendo estar entre 10 e 35 ng/ml ou entre 15 e 36 ng/ml (Cruz e Manoel, 2015). Quando a dosagem desse hormônio esta abaixo dos valores de referência pode indicar um comprometimento da função tireoideana, mas não confirma o diagnóstico de hipotireoidismo, sendo necessários outros testes (Nelson, 2015).

Um dos métodos mais indicados para a dosagem hormonal é o RIE, é um método diagnóstico de alta sensibilidade e por isso alta confiabilidade, sendo considerado teste padrão ouro, para a dosagem dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) e TSH. Utiliza-se uma quantidade fixa de hormônios radioativos, idênticos ao hormônio que deseja ser mesurado, para competirem pelos mesmos locais de ligação de um agente ligante, como por exemplo, os anticorpos. Então os hormônios livres são separados daqueles ligados ao anticorpo, por decantação e/ou centrifugação. A quantidade de hormônios nas amostras testadas será inversamente proporcional ao número de anticorpos marcados com radiação, normalmente o radioisótopo Iodine-125 (¹²⁵I) (Cruz e Manoel, 2014; Randolph et al., 2015). Entretanto o método possui limitações porque pode sofrer influência da presença de anticorpos (Randolph et al., 2015).

O método de (ELISA) também é indicado nos casos em que há disponibilidade de kits espécie-específicos (Feldman, 2004). A técnica consiste na

utilização de enzimas como marcadores de antígenos que iram competir com antígenos livres por um número determinado de anticorpos (Furtado e Soila, 2014).

3.5.4 Dosagem de T4 livre (T4l)

A porção livre do T4 representa menos que 1% da sua totalidade liberada na corrente sanguínea (Panciera, 2000; De Marco, 2001; Nelson, 2015). Ele é mais resistente a alterações nos seus valores séricos em casos de doenças concomitantes ou medicamentos, que normalmente causam supressão, com exceção de quadros severos (Nelson, 2015). Além disso, não sofrem influência das proteínas carreadoras, por não estarem ligadas a elas (Feldman, 2002). Por conseguirem manter a sua concentração constante no sangue, sem sofrer a interferência de diversos fatores como ocorre com o T4t, o T4l é o melhor parâmetro de avaliação da função tireoidiana (Mooney, 2008).

Os dois testes considerados padrão ouro para a mensuração de T4l, são o RIE por DE e a técnica de RIE de fase sólida de 2 etapas (método bifásico). As outras técnicas apresentam menor eficiência e sensibilidade (Cruz e Manoel, 2014). O método de DE apresenta uma boa precisão para a dosagem de T4l, visto que não sofre interferência de anticorpos ou proteínas circulantes. Isto é possível porque a técnica permite separar T4l das proteínas plasmáticas e das moléculas de T4 ligada as proteínas e em seguida é feita a mensuração hormonal com o RIE (Randolph et al., 2015). O método bifásico trata-se de uma nova técnica onde utiliza-se dois períodos de incubação para separar a fração de T4 l da T4 ligada as proteínas. E em seguida é realizada a mensuração do hormônio pelo método de RIE (Cruz e Manoel, 2014).

Foi realizado um estudo com treze cães hipotireoideos, positivos para anticorpos antitireoglobulinas. No estudo foi analisada as concentrações de T4l mensuradas pelos métodos de RIE por DE em comparação com a técnica de CLIA para T4l humana e T4l veterinário, onde se observou a influência dos anticorpos antitireoglobulinas em cada tipo de teste (Randolph et al., 2015). Dos treze cães 25-38% tiveram concentrações de T4l mensuradas pela CLIA que não condiziam com um quadro de hipotireoidismo. Sendo assim não é prudente fechar um diagnóstico de hipotireoidismo em cães Tireoglobulina (TGA) positivos através da CLIA sem uma associação com outros testes (T4l, T4t e TSH). Sendo assim as concentrações de T4l normais ou aumentadas medidas por CLIA, não descartam a presença de

hipotireoidismo. No entanto o RIE por DE, apresentaram resultados mais condizentes com o quadro clínico de hipotireoidismo apresentado pelos animais, em relação ao RIE simples e a CLIA. Desta forma a técnica de DE por RIE, foi considerado o teste “padrão ouro” para a dosagem de T3 e T4 livre, T3 e T4 total e TSH, por não sofrer influencia da presença de auto-anticorpos (Randolph et al., 2015).

Os valores de referência para a análise da concentração plasmática de T4 encontram-se entre 0,5-0,8 ng/dl, sendo assim valores abaixo destes são indicativos de hipotireoidismo, só podendo ser confirmado associado a outros achados (Nelson; 2015).

3.5.5 Dosagem de TSH

O hormônio TSH é responsável pela estimulação da produção dos hormônios tireoidianos, logo a sua concentração deve ser avaliada, quando se suspeita de alterações na função da tireoide (Kemppainen e Behrend, 2001). Normalmente nos casos de hipotireoidismo, há um aumento da concentração sérica do TSH em função da ausência dos hormônios T3 e T4 para desencadear o mecanismo de *feedback* negativo. Por tanto a dosagem deste hormônio é de grande valia em casos inconclusivos após a dosagem de T4I.

A dosagem de TSH deve ser sempre utilizado associado à outros testes, nunca como único método diagnóstico (Nelson, 2015). A dosagem do TSH apresenta boa especificidade (98%) quando associado à dosagem de T4t ou T4I (Scott- Moncrieff, 2007). Em um relato de seis cães com hipotireoidismo observou-se que todos os animais positivos para a endocrinopatia apresentavam T4t e T4I abaixo dos valores de referência e TSH acima desses valores, também foi constatado que, quanto mais baixa era a dosagem dos hormônios tireoidianos maior era a concentração de TSH e chegaram a conclusão que se tratava de um mecanismo compensatório devido a baixa produção de T4 (Prado e Bussiere, 2010).

Porém é necessário cautela visto que , 20% a 40% dos animais hipotireoideos apresentam concentrações de TSH dentro dos limites de normalidade (Cruz e Manoel, 2015; Nelson, 2015; Kemppainen e Behrend, 2001), isso se deve a vários fatores, como uso de fármacos ou doenças concomitantes, ou casos de hipotireoidismo crônico, onde há uma exaustão das células tireotróficas hipofisárias pela liberação de TSH de forma deliberada, na falta do mecanismo de *feedback* (Feldman, 2004 e Scott-Moncrieff, 2005). Além disso sua concentração pode estar

normal, no início do hipotireoidismo, quando ainda não houve alterações nas concentrações de T3 e T4 e aumentada em animais eutireoideos ou que estejam em tratamento com certos medicamentos como o fenobarbital. O limite superior de referência do TSH é de 0,6 ng/ml, sendo assim valores acima deste, são indicativos de hipotireoidismo (Cruz e Manoel, 2015; Kemppainen e Behrend, 2001).

3.5.6 Avaliação dinâmica da função tireoidiana

O teste de estimulação com TSH é considerado por muitos autores como o melhor teste único para avaliação da função tireoidiana. Ele consiste na estimulação da função tireoidiana através da administração de TSH exógeno que, pode ser de origem bovina ou humana (Daminet et al., 2007, Diaz- Espineira, 2007). Mas para a realização deste método diagnóstico é realizada a dosagem de T4t basal e então o TSH é administrado por via intravenosa e após 6 horas é realizada uma nova dosagem de T4t. Espera-se que no cão eutireoideo haja um aumento das concentrações séricas de T4t, enquanto que no cão hipotireoideo não serão observadas alterações (Cruz e Manoel, 2015; Espineira et al., 2007).

Também temos o teste de estimulação com TRH, porém o TRH exógeno não está disponível atualmente, o que inviabiliza a utilização deste método (Feldman, 2004 e Nelson, 2015). Além disso, seus resultados não são tão confiáveis como o teste de estimulação com TSH (Feldman, 2004).

3.5.6 Dosagem de anticorpos antitireoidianos

Os anticorpos antitireoidianos correspondem as antitireoglobulinas (TGAA), aos anti-T3 (T3AA) e anti-T4 (T4AA). A presença desses anticorpos no soro indica uma reação imunomediada, que em casos de hipotireoidismo nos leva a pensar em um quadro de tireoidite linfocítica. Sendo a tireoidite linfocítica o tipo mais comum de manifestação desta endocrinopatia, podemos afirmar que a dosagem desses anticorpos é uma importante ferramenta diagnóstica. Além disso a presença desses anticorpos podem ser confirmadas, antes do aparecimento dos sinais clínicos, possibilitando um diagnóstico precoce (Feldman, 2004 e Panciera, 2000, GRAHAM, 2007).

O teste de ELISA é utilizado para a detecção destes autoanticorpos, ele apresenta boa sensibilidade e especificidade (Nelson, 2015). Porém a mensuração dos anticorpos antitireoidianos não deve ser utilizada como um teste para avaliação

da função tireoidiana e muito menos para o diagnóstico de hipotireoidismo, isoladamente (Feldman 2004 e Panciera, 2000).

Quando fazemos a mensuração dos hormônios tireoidianos podemos encontrar resultados negativos em hipotireoideos e positivos em tireoideos, isso pode acontecer por interferência dos autoanticorpos, a depender do método utilizado (Nelson, 2015). Logo, a mensuração dos autoanticorpos é indicada nos casos em que há suspeita de hipotireoidismo, mas com resultados de T4t e T4l normais ou acima dos limites de referência (Scott-Moncrieff, 2005).

3.6 Tratamento

O tratamento do hipotireoidismo consiste na suplementação hormonal com a levotiroxina sódica, composto sintético similar ao T4, na dose entre 20 e 22 µg/kg a cada 12 horas (Scott-Moncrieff, 2010).

Um estudo realizado na Universidade Federal de Guarulhos (De Marco et al.; 2012), utilizando 30 cães, que apresentavam hipotireoidismo primário adquirido, tratados com levotiroxina sódica humana por via oral, constatou-se que há uma grande variação na taxa de metabolização e absorção da levotiroxina, que independe do peso do animal. Sendo assim, para cada animal existe uma dose e uma frequência adequada de administração da levotiroxina. Neste estudo a dose de levotiroxina variou de 10 a 21µg/kg e em 50% dos casos, os animais responderam de forma satisfatória ao tratamento com apenas uma administração do comprimido via oral ao dia, e vale ressaltar que este grupo era composto tanto por animais de grande quanto de pequeno porte. De acordo com De Marco (2012), o ideal é que se inicie com a dose de 15µg /kg /a cada 24 horas e após a realização do teste pós tiroxina a dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades do animal.

Em outro estudo a dose inicial foi de 20 µg /kg, após quatro semanas de tratamento 91% dos animais apresentavam melhora dos sinais clínicos. Com 22 semanas chegou-se a dose ideal de manutenção para cada animal, que foi de 20 µg L-T4 / kg de peso corporal (BW) para 79% dos cães, 30 µg / kg de BW para 15%, e 10-15 µg / kg de BW nos 6% restantes, uma vez ao dia. (Traon et al., 2009).

Um estudo realizado por Tivarijonaviciute (2012), com cães hipotireoideos, observou-se o efeito do tratamento com a tiroxina sobre as concentrações de adipocinas selecionadas (adiponectina, leptina) e butirilcolinesterase (BChE). Neste estudo se observou redução dos níveis de adiponectina e leptina na circulação, e aumento na atividade BChE, após o tratamento com a levotiroxina. Houve uma

grande redução de 50% nos níveis de leptina nos cães tratados com sucesso. Observou-se que, valores elevados de adiponectina e / ou baixos valores de leptina num cão com hipotireoidismo podem indicar a necessidade de usar uma dose mais elevada de tiroxina. No entanto, os dados devem ser interpretados com cautela considerando as particularidades metabólicas de cada animal e levando em conta as variações na concentração plasmática de adiponectina que ocorrem em cada animal. Sendo necessários maiores estudos.

Após quatro semanas de tratamento a melhora clínica pode ser observada, sendo de fundamental importância monitoramento clínico para a constatação ou não de melhora nos sinais clínicos. Entre 4 a 8 semanas deve-se iniciar o monitoramento hormonal, com a coleta de sangue para avaliação terapêutica. As concentrações séricas de T4 e TSH devem ser mensuradas 4 a 6 horas após a administração de levotiroxina e os valores obtidos devem estar entre 2,5 e 4,5 ng/dl para T4t e dentro dos valores de referência para o TSH, não importa a hora em que for realizada a coleta (Dixon, 2009; Nelson, 2010; Cruz e Manoel, 2015).

É importante obedecer a um período de jejum de 1 a 2 horas antes e após a administrar da levotiroxina, visto que a presença de alimento pode interferir na absorção do fármaco (Scott-Moncrieff, 2010).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Histórico e anamnese

Uma cadela, SRD, com cinco anos de idade, não castrada, pesando 26,0 kg, deu entrada no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, no dia 07 de agosto de 2014 (Figura 8).

Figura 8 -. Imagem fotográfica da cadela apresentando sobrepeso e apatia.



Imagem cedida pela professora dra. Flávia Santin.

A queixa principal apresentada pelo tutor da cadela foi de apatia, aumento de peso e queda de pelo, principalmente na região da cauda, a cerca de um ano. Ele também relatou fezes ressecadas, pelos opacos, pele com áreas de hiperpigmentação e otite bilateral. A alimentação consistia em ração e comida caseira em quantidades muito grandes para o porte do animal, além disso não havia nenhuma seleção ou preocupação em oferecer somente alimentos saudáveis.

4.2 Exames físico e laboratoriais

No exame físico o animal apresentava-se em estação, apático, obeso e hidratado. O estado geral era bom, as mucosas oral e ocular estavam róseas, tempo de preenchimento capilar menor que dois segundos e linfonodos palpáveis não reativos. A frequência cardíaca era de 90 batimentos por minuto, a temperatura corporal foi de 37,6°C, e na auscultação cardiopulmonar não foi observado alterações. Sendo assim os parâmetros estavam dentro dos valores de normalidade. Não foi possível mensurar a frequência respiratória porque o animal estava ofegante.

No exame dermatológico havia áreas de alopecia e hiperpigmentação, porém com ausência de prurido. O canino apresentava pelos opacos, hiperpigmentação, na face dorsal e ventral do abdômen, áreas de alopecia na cauda e presença de pequena quantidade de comedos (Figura 9).

Figura 9 – Imagem fotográfica da cadela apresentando alopecia em cauda, com aspecto de “cauda de rato” (A e B).



Imagens cedidas pela Professora Dra. Flávia Santin.

As principais suspeitas clínicas, de acordo com a anamnese e o exame físico, foram de hipotireoidismo e hiperadrenocorticismismo. Para descartar uma doença dermatológica de causa primária, foi realizado, raspado de pele cujo resultado foi negativo.

Então foi realizada a dosagem de T4I, onde constatou-se baixa produção hormonal, confirmando assim a suspeita de hipotireoidismo (tabela 1).

Tabela 1- Resultado do exame complementar. Perfil tireoidiano.

PERFIL TIREOIDIANO- 01/11/2014	
Tiroxina livre dialise - veterinário	
Material: soro	
Método: Radioimunoensaio	
Resultado.....	0,52 ng/dl
valores de referência: 0,8 a 3,0 ng/dl	

Um mês depois foi realizado o hemograma, que indicou uma anemia normocítica normocrômica e hiperproteinemia, presença de corpúsculos de Howell-Jolly, policromasia, anisocitose discreta e monócitos ativados (tabela 2).

Tabela 2- Resultado do exame complementar. Hemograma.

HEMOGRAMA – 12/12/2014	
HEMATIMETRIA	VALORES DE REFERÊNCIA
Hemácias: 4.720.000 / μ l	5,5- 8,5
Hemoglobina: 11 g/dL	12-18
Hematócrito: 33 %	37-55
VCM: 69,92 FL	60-77
CHCM: 33,33 %	32-36
PPT: 9,0 g/dL	6-8
Plaquetas 300.000 μ L	166.000-500.000
Metarrubricito: 0 μ L	0
Reticulócitos Absoluto: 0 μ L	0
LECOMETRIA	VALORES DE REFERÊNCIA
Leucócitos totais: 13.500 / μ l	6.000-17.000
Metamielócitos: 0 / μ l	0
Neutrófilos bastonetes: 270 / μ l	0-300
Neutrófilos segmentados: 7.695 / μ l	3.000-11.500
Linfócitos: 3.105 / μ l	1.000-4.800
Eosinófilos: 540 / μ l	100-1.125
Monócitos: 14 / μ l	150-1.350
Basófilos: 0 / μ l	0-50
Presença de Corpúsculos de Howll-Joly, policromasia, anisocitose discreta e monócitos ativados.	

4.3 Conduta clínica

O tratamento instituído consistiu na administração de Levotiroxina sódica na concentração de 200mg, dois comprimidos, a cada 12 horas, até novas recomendações. Para a otite bilateral foi prescrito a aplicação de OTOMAX® pomada (cuja composição é gentamicina, valerato de betametasona e clotrimazol micronizado) em ambos os condutos auditivos, a cada 24 horas, durante quinze dias. O tutor foi orientado a não oferecer comida caseira ou petiscos ao animal, mantendo uma alimentação mais equilibrada e saudável tendo como base uma ração de qualidade.

No dia 05/02/2016, 2 meses após a primeira consulta o paciente retornou ao hospital para uma nova avaliação. O tutor relatou que não houve melhora do quadro clínico, e que o animal apresentava novas alterações, hiporexia e polidipsia, além da persistência do quadro de queda de pelos. Houve uma mudança na frequência da administração do medicamento, que passou a ser a cada 24 horas. Também foi realizado um novo hemograma, onde observou-se melhora do quadro de anemia, porém com desenvolvimento de leucocitose por neutrofilia, eosinofilia e monocitose (tabela 3).

Tabela 3- Resultado do exame complementar. Hemograma.

HEMOGRAMA – 05/02/2015	
HEMATIMETRIA	VALORES DE REFERÊNCIA
Hemácias: 5.980.000 / μ l	5,5- 8,5
Hemoglobina: 11,8 g/dL	12-18
Hematócrito: 37 %	37-55
VCM: 61,87 FL	60-77
CHCM: 31,89 %	32-36
PPT: 7,0 g/dL	6-8
Plaquetas: 244.000 μ L	166.000-500.000
Metarrubricito: 03 μL	0
Reticulócitos Absoluto: 0 μ L	0
LECOMETRIA	VALORES DE REFERÊNCIA
Leucócitos totais: 20.825 /μl	6.000-17.000
Metamielócitos: 0 / μ l	0
Neutrófilos bastonetes: 416 /μl	0-300
Neutrófilos segmentados: 13.953 /μl	3.000-11.500
Linfócitos: 3.540 /μl	1.000-4.800
Eosinófilos: 1.458 /μl	100-1.125
Monócitos: 1.458 /μl	150-1.350
Basófilos: 0 / μ l	0-50
Policromasia, anisocitose discreta e alterações tóxicas em neutrófilos.	

No dia 06/05/2016, aproximadamente um ano após a última consulta, o animal voltou ao hospital, estava saudável clinicamente, pesando 21kg, uma perda de 5 kg, e presença de pelo na cauda, que não apresentava mais a característica de cauda de rato (figura 10).

Figura 10- Imagem fotográfica da cadela em tratamento apresentando cauda sem alopecia.



Imagens cedidas pela Professora Dra. Flávia Santin.

Foi realizado um terceiro hemograma, que não apresentou alterações (tabela 4) e uma nova dosagem de T4I, que se mostrou dentro dos valores de referência (tabela 5).

Tabela 4- Resultado do exame complementar. Hemograma.

HEMOGRAMA – 06/05/2015	
HEMATIMETRIA	VALORES DE REFERÊNCIA
Hemácias: 6.980.000 / μ l	5,5- 8,5
Hemoglobina: 13,6 g/dL	12-18
Hematócrito: 42%	37-55
VCM: 60,17 FL	60-77
CHCM: 32,38 %	32-36
PPT: 7,6 g/dL	6-8
Plaquetas: 232.000 μ L	166.000-500.000
Metarrubricito: 0 μ L	0
Reticulócitos Absoluto: 0 μ L	0
LECOMETRIA	VALORES DE REFERÊNCIA
Leucócitos totais: 11.350/ μ l	6.000-17.000
Metamielócitos: 0 / μ l	0
Neutrófilos bastonetes: 0 / μ l	0-300
Neutrófilos segmentados: 5.448 / μ l	3.000-11.500
Linfócitos: 2.951 / μ l	1.000-4.800
Eosinófilos: 1.135 / μ l	100-1.125
Monócitos: 1.816 / μ l	150-1.350
Basófilos: 0 / μ l	0-50
Plasma discretamente hemolisado, anisocitose discreta.	

Tabela 5- Resultado do exame complementar. Perfil tireoidiano.

PERFIL TIREOIDIANO- 11/05/2015	
Tiroxina livre dialise - veterinário	
Material: soro	
Método: Radioimunoensaio	
Resultado.....	2,36 ng/dl
valores de referência: 0,8 a 3,0 ng/dl	

Recentemente, no dia 01/11/2016, foi realizada uma nova avaliação do perfil tireoidiano, que se mostrou dentro dos limites de normalidade.

Tabela 6- Resultado do exame complementar. Perfil tireoidiano.

PERFIL TIREOIDIANO- 01/11/2016	
Tiroxina livre dialise - veterinário	
Material: soro	
Método: Radioimunoensaio	
Resultado.....	1,20 ng/dl
valores de referência: 0,8 a 3,0 ng/dl	

5. DISCUSSÃO

Segundo a literatura há uma maior prevalência de desenvolvimento do hipotireoidismo em cães de raça pura, de médio a grande porte, com uma média de idade de 7 anos (Mooney, 2011). Em um estudo feito no Rio de Janeiro com 266 cães, com faixa etária entre 4 meses e 15 anos, a maioria dos animais (98 / 36,8%), apresentavam idade entre 3 a 5 anos, seguido do grupo entre 6 a 8 anos (66 / 24,8%) e 1 a 2 anos (53 / 19,9 %). O animal relatado tinha 5 anos quando foi diagnosticado com hipotireoidismo, então pode-se afirmar que ele estava dentro da faixa etária que condiz com a literatura.

A grande maioria dos autores afirma que o hipotireoidismo é uma doença de animais de raça pura, no entanto no estudo realizado no Rio de Janeiro havia uma porcentagem de cães mestiços que foram acometidos pelo distúrbio. Esta diferença

pode estar relacionada há cultura do país, nos Estados Unidos não é tão comum criar animais sem raça, enquanto que no Brasil eles são numerosos (Teixeira, 2008). O animal relatado é SRD, o que corrobora com o estudo realizado no Brasil, porém contradiz os estudos realizados no exterior.

No estudo realizado por Teixeira (2008), 57,9% dos animais hipotireoideos eram fêmeas e baseado nisso ele afirma haver uma predisposição sexual para o desenvolvimento da endocrinopatia. O animal relatado era uma fêmea não castrada o que condiz com a literatura.

As alterações mais comuns observadas no hipotireoidismo estão relacionadas à sua interferência no metabolismo e na pele (Greco et al., 1998). Os sinais metabólicos da doença costumam ser sutis e muitas vezes demoram em ser percebido pelo tutor, em alguns casos isso só irá ocorrer após o tratamento e melhora clínica do animal, provavelmente devido a sua progressão lenta. Enquanto isso as alterações dermatológicas costumam ser mais evidentes e facilmente identificáveis (Panciera, 2001, Mooney, 2011). No caso relatado o tutor levou o animal ao HUMV com uma queixa de queda de pelo, áreas de hiperpigmentação, pelos opacos, aumento de peso, fezes ressecadas, otite bilateral e apatia.

Ao exame físico do animal foi observado que o mesmo apresentava “cauda de rato”, hiperpigmentação, pelos opacos e comedos. As alterações dermatológicas são encontradas em 85% dos animais com hipotireoidismo e foi a principal alteração encontrada no animal relatado. As áreas de alopecia normalmente se situam nas regiões de desgaste primeiramente, cauda (cauda de rato), pescoço, tórax ventral e abdômen lateral e com a progressão da doença pode apresentar alopecia bilateral simétrica em dorso (Panciera, 2001, Feldman, 2004).

A hiperpigmentação é outra alteração comum do hipotireoidismo e que também foi observada durante o exame físico do animal em estudo. Os distúrbios de pigmentação ocorrem em 35,3% dos casos, por um estímulo de proteção da pele contra os raios solares, por isso pode ser um sinal dermatológico mais frequente no Brasil (Teixeira, 2008). Cruz e Manoel (2015) afirmam que a causa do processo de hiperpigmentação ainda é desconhecido, mas que pode estar relacionada a diminuição do fluxo sanguíneo e/ ou baixa temperatura cutânea. As regiões mais acometidas são axilas região inguinal e áreas de alopecia, o que não condiz com o caso relatado, visto que as áreas de hiperpigmentação estavam situadas na face ventral e dorsal do abdômen.

O Hipotireoidismo não desenvolve prurido, normalmente ele ocorre por uma infecção secundária por bactéria, *Malassezia sp.*, demodicose ou seborreia (Panciera, 1999; Feldman, 2004; Scott-Moncrieff, 2005). Estas afirmações condizem com o caso relatado, visto que o animal apresentava alterações dermatológicas com ausência de prurido. Porém não condizem com o estudo feito por Teixeira (2008) onde 47,7% dos animais que apresentava prurido, tinham apenas hipotireoidismo, sem nenhuma causa secundária.

O pelo sem brilho esta associado a atrofia sebácea e essas mudanças na produção sebácea acarretam em ressecamento, oleosidade ou dermatite seborreica. A seborreia é um sinal clínico muito comum do hipotireoidismo, porém não foi observada no animal em estudo, que apresentava somente o pelo seco (Scott-Moncrieff, 2005; Panciera, 2001).

A formação de comedos é considerada um sinal clínico comum em casos de hipotireoidismo devido ao comprometimento cutâneo. Esta afirmação condiz com o relato de caso, onde se observou certa quantidade de comedos. Alguns autores afirmam que a formação de comedos e comedões está relacionada a doenças como hiperadrenocorticismo, demodicose e displasia folicular (Teixeira, 2008). A segunda afirmação não condiz com o caso em questão.

O animal também apresentava otite externa. O conduto auditivo é uma extensão da pele e também sofre alterações, 25% dos casos de hipotireoidismo apresentam otite externa (Greco, 1998). Isto ocorre por causa da fragilidade na defesa cutânea devido ao processo de queratinização e deficiência das glândulas sebáceas.

O animal em estudo apresentava aumento de peso que foi reduzido no decorrer do tratamento. Com tudo o tutor relatou que oferecia comida caseira gordurosa e sem nenhum tipo de seleção para o animal, então foi prescrita uma restrição alimentar, mas não há como saber se ela foi seguida e também não se pode afirmar com segurança que a obesidade ou a redução de peso estava relacionada com o hipotireoidismo. Segundo Scott- Moncrieff (2005) 40 % dos cães hipotireoideos são obesos, mas que muitos deles são superalimentados.

Há relatos na literatura de alterações neurológicas e oftálmicas, mas nenhuma delas foram identificadas no paciente. Também há relato de alterações gastrointestinais, mas é raro (Panciera, 2001, Dixon, 1999). O tutor relatou fezes ressecadas, mas não foram feitos exames complementares de modo que fosse possível encontrar uma correlação com a endocrinopatia.

Os parâmetros clínicos patológicos de rotina não podem ser utilizados como ferramenta diagnóstica, mas são úteis para diferenciar o hipotireoidismo de doenças não tireoidianas. São alterações comuns no hemograma de cães com hipotireoidismo diminuição do número de glóbulos vermelhos e neutrofilia. (Mooney, 2011). A anemia normocítica normocrômica não regenerativa é encontrada em 36% dos casos, isto ocorre por uma diminuição da eritropoetina plasmática, diminuição da resposta dos progenitores eritróides a eritropoetina e um efeito direto do hormônio tireoidiano sobre as células tronco pluripotentes hemopoiéticas precoces (Panciera, 2001). A anemia do tipo normocítica normocrômica foi constatada no primeiro hemograma, realizado no dia 12/12/2014, o que condiz com a literatura e após o início do tratamento foi realizado um novo hemograma que mostrou resolução do quadro anêmico, em resposta a reposição hormonal.

A dosagem de T4t é um teste que possui alta sensibilidade, com pouca especificidade, podendo levar a falso negativo, nos casos em que temos elevada concentração de autoanticorpos. A dosagem de T4l apresenta uma maior especificidade comparada ao primeiro (Diaz- Espineira, 2007).

A dosagem de T4l foi o único teste de função tireoidiana realizada, outros testes poderiam ser feitos como, dosagem de TSH e mensuração de AATG (Mooney, 2011), mas não foi possível pelo difícil acesso a essas ferramentas em uma cidade do interior. No estudo feito por Teixeira (2008) os tipos de exames empregados e as associações entre eles foram feitas de acordo com a necessidade para cada animal, mostrando ser possível diagnosticar de forma confiável um cão com hipotireoidismo, apenas com a dosagem de T4l, por exemplo, diferente do que é preconizado pela literatura.

Segundo Teixeira (2008) o veterinário deve analisar o quadro clínico do animal, com uma boa anamnese e exame físico e então usar os métodos diagnósticos mais eficazes para confirmar seu diagnóstico, levando sempre em consideração as condições financeiras do tutor e os recursos disponíveis em sua região. Nos casos em que não é possível a realização de exames complementares, é recomendado entrar com a reposição hormonal que irá confirmar o diagnóstico se houver melhora clínica, o que chamamos de diagnóstico terapêutico. Porém isto só deve ser feito de forma extremamente criteriosa, quando não há outra opção e o animal apresenta sinais clássicos da doença. Nos Estados Unidos e países europeus, esta prática quase não é usada, devido à facilidade de acesso e baixo custo dos exames complementares.

6 CONCLUSÃO

Todos os sintomas e resultados dos exames clínicos e laboratoriais referentes ao caso relatado mostraram-se sugestivos de hipotireoidismo, que se confirmou com a melhora do animal e remissão dos sintomas após reajuste da dose de levotiroxina. Portanto de acordo com o caso relatado, pode-se concluir que o hipotireoidismo uma vez devidamente tratado leva a melhora da qualidade de vida do animal. Apesar ser considerada uma doença de cães de raça pura, isto pode variar de acordo com a realidade da região podendo atingir também cães mestiços. Os principais sinais da endocrinopatia estão relacionados a alterações dermatológicas e metabólicas, que são diversas e vão ocorrer de acordo com o animal e a fase do hipotireoidismo em que ele se encontra. O diagnóstico deve ser realizado de forma cuidadosa utilizando as melhores métodos de avaliação, porém levando em consideração as condições financeiras e de acessibilidade do tutor e do veterinário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CASTILLO, V. A.; LALIA, J. C.; JUNCO, M.; SARTORIO, G; MÁRQUEZ, A.G.; RODRIGUEZ, M. S.; PISAREV, M. A.. Changes in thyroid function in puppies fed a high iodine comercial diet. **Vet Journal**. N°.: 161, Vol.: 1, p. 80-84, 2001
2. Chaves, R.O.; Copa,t B.; Feranti, J. P. S.; Ferrarin, D.A.; Schwab, M.L.; Schneider, L.; França, R.T.; Mazzanti, A. Paralisia facial secundária a hipotireoidismo em cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, 44(Suppl 1): 150, Santa Maria-RS, 2016.
3. CRUZ, F.G.B.; MANOEL, F.M.T. Hipotireoidismo Canino In: JERICO, M.M.; NETO, J.P.A; KOGIKA, M.M. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. 1.ed. Volume 2. Rio de Janeiro: Roca, 2015, cap. 185, p. 1666-1676.
4. DAMINET, S.; FIFLE, L.; PARADIS, M.; DUCHATEAU, L.; MOREAU, M. Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in healthy, hypothyroid and euthyroid sick dogs. **Canadian Veterinary Journal** 48, 1273–9, 2007.
5. DE MARCO, V.; LARSSON, C. E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultra-sonografia cervical como metodologia diagnóstica. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 747-753, 2006.
6. DE MARCO, V.; Roberta M.T. Silva, R.M.T.; Karamm, M.A.; Florio, J.C.; Lorigrado, C.A.C. L Avaliação terapêutica e posológica da levotiroxina sódica em cães com hipotireoidismo primário adquirido. **Pesq. Vet. Bras.** 32 (10):1030-1036, outubro 2012.
7. DIAZ ESPINEIRA, M. M. et al. Assessment of Thyroid Function in Dogs with Low Plasma Thyroxine Concentration. **Journal Veterinary Internal Medicine**, 21:25–32, 200.
8. DIXON, R.M. Hipotireoidismo canino. In: Mooney CT, Peterson ME. **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3. Ed. Roca; 2009, p. 91-113.
9. DIXON, R.M.; REID, S.W., MOONEY, C.T., 2002. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. **Journal of Small Animal Practice** 43, 334-340.
10. DIXON, R.M.; REID, W.J.; MOONEY, C.T.: Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **Vet Rec** 145:481, 1999

11. DOKUZEYLÜL, B.; ERAVCI, E.; DEMİRUTKU, A.; DEVECİOĞLU, Y.; OR M.E.. Evaluation of facial paralysis with electromyography (EMG) associated with hypothyroidism in a dog. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, cap. 37, p. 250-254, Turquia, 2013.
12. FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Hypothyroidism**. In:____. Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004, p. 86-149.
13. FOSSUM, T.W. Cirurgia do Sistema Endócrino. In: FOSSUM, T.W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2002.
14. FURTADO, P.V.; SOILA, R. Hipotireoidismo Canino In: JERICO, M.M.; NETO, J.P.A; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1.ed. Volume 2. Rio de Janeiro: Roca, 2015.
15. GIZA, E.G.; NICPO`N, M.P.J.M.; Wrzosek M.A. Electrodiagnostic studies in presumptive primary hypothyroidism and polyneuropathy in dogs with reevaluation during hormone replacement therapy. **Acta Veterinaria Scandinavica**, 58:32, DOI 10.1186/s13028-016-0212-9, 2016.
16. GRAHAM, P.A.; NACHREINER, R.F.; REFSAL, K. R. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.37, p.617-631, 2007.
17. GRECO, D.; STABENFELDT, G. H. Glândulas endócrinas e suas funções In: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
18. GRECO, D.S.; ROSYCHUK, R.; OGILVIE, G.K.; et al: The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. **J Vet Intern Med** 12:7, 1998.
19. HOFER-INTEEWORN, N., Panciera, D.L.; MONROE, W.E.; SAKER, K.E.; DAVIES, R.H.; REFSAL, K.R.; KEMNITZ, J.W.; 2012. Efeito do hipotireoidismo sobre a sensibilidade à insulina e tolerância à glicose em cães. **American Journal of Veterinary Research** 73, 529- 538.
20. JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Glândulas endócrinas In: JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, **J. Histologia básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.407- 412.
21. JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Glândulas Endócrinas. In_____ **Histologia Básica-Texto Atlas**, 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013, cap. 20, p.401-406.

22. KEMPPAINEN, R. J.; BEHREND, E.N. Diagnosis of canine hypothyroidism. Perspectives from testing laboratory. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.31, p.951-962, 2001.
23. KUMAR, K.S.; et al. Hypothyroidism - A cause for dilated cardiomyopathy in dogs; four year study (2008-2011). **Veterinary World**, , v. 5, n.12, p. 742-74, Dec. 2012.
24. KUMAR, K.S.; SRIKALA, D. Hypothyroid associated megaesophagus in dogs: four years (2009-2013) study in Hyderabad, India. **J. Adv. Vet. Anim. Res.**, 2(2): 221-224, Tirupati, 2015.
25. MOONEY, C.T. Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis, **New Zealand Veterinary Journal**, 59:3, 105-114, DOI: 10.1080/00480169.2011.563729, 2011.
26. NELSON, R.W. Distúrbios da Glândula Tireóide. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
27. PANCIERA, D.L. et al. Reproductive Effects of Prolonged Experimentally Induced Hypothyroidism in Bitches. **Journal Veterinary Interna Medicine**; 26:326 – 333, 2012.
28. PANCIERA, D.L.; PETERSON, M.E.; BICHARD, S.J. Diseases of the thyroid gland. In: Bichard, S.J.; Shending, R.G. **Saunders manual of small animal practice**. 2nd ed. Philadelphia; 2000, p. 235-42.
29. PANCIERA, DL. Conditions associated with canine hypothyroidism. **Vet Clin North Am Small Anim. Pract.** 2001b;31(5):935-50.
30. PANCIERA, DL. Is it possible to diagnose canine hypothyroidism. **J Small Anim Pract** 1999; 40:152–157.
31. PRADO, O.; CALDAS-BUSSIÉRE, M.C. Diagnóstico de Hipotireoidismo por dosagem de Tetraiodo T4 livre e total, e TSH em cães atendidos no Hospital Veterinário da UENF. In: **Anais do II Congresso Fluminense de Iniciação Científica e Tecnológica**, 2010, Campos, p. 1-4.
32. RANDOLPH, J.F. et al. Free Thyroxine Concentrations by Equilibrium Dialysis and Chemiluminescent Immunoassays in 13 Hypothyroid Dogs Positive for Thyroglobulin Antibody. **Journal Veterinary Interna Medicine**, Ithaca, 29:877–881, Feb. 2015.
33. RIJNBERK, A.; KOOINSTRA, H.S. **Endocrinologia Clínica de Cães e Gatos**. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2013.

34. SCOTT-MONCRIEFF, J.C. Hypothyroidism. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
35. SCOTT-MONCRIEFF, J.C.R.; GUPTILL-YORAN, L. Hypothyroidism. In: Ettinger SJ, Feldman EC. **Textbok of veterinary internal medicine – diseases of dog and cat**. 6th ed. Missouri: Elsevier-Saunders; 2005, 2v, v. 2, Capítulo 238. p. 1535-44.
36. SCOTT-MONCRIEFF, JC. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dog and cats. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 709-22, Jul. 2007.
37. SHIEL, R. E.; ACKE, E.; PUGGIONI, A.; CASSIDY, J.P.; MOONEY, C.T. Tertiary hypothyroidism in a dog. **Irish Veterinary Journal**, Dublin, v. 60, n. 2, p.88-93, 2007.
38. SIERRA, G. L. Síndrome del enfermo eutiroideo. In: BARRERA, C. A. B. et al. **Endocrinología**, 2 ed. Colômbia: Editorial Universidad de Antioquia, 2009, cap. 3, p. 31-38.
39. SRIKALA, D.; Kumar K.S. Hypothyroidism Associated Systemic and Peripheral Disorders in Dogs. **Animal Science Reporter**, Índia, Volume 8, Issue 1, pp.31-40, janeiro, 2014.
40. SURANITI, A. P. et al. Hypothyroid associated polyneuropathy in dogs: Report of six cases. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, Araçatuba, v. 45, n. 4, p. 284-288, Mar. 2008.
41. TEIXEIRA, R.S. Hipotireoidismo em cães dermatopatias: aspectos clínico-laboratoriais comparados ao exame histopatológico da pele. **Dissertação (Medicina Veterinária), Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2008. 85p.
42. TIVARIJONAVICIUTE, A.; JAILLARDON, L.; CERÓN, J.J.; SLIART, B. Effects of Thyroxin Therapy on Different Analytes Related to Obesity and Inflammation in Dogs with Hypothyroidism. **The Veterinary Journal**, cap. 196, p. 71-75, Spain, 2012.
43. TRAON, G.L., 2009. Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism. **Journal Vet. Intern Med.** 23 (1):43-9.
44. 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 Científica Veterinária de Saúde Pública**, São José do Rio Preto, v. 1, n. 1, p. 015-021, 2014.