

**MADALENA FERREIRA DE CARVALHO**

**HIPOTIROIDISMO CANINO: REVISÃO DE  
LITERATURA E DESCRIÇÃO DE 4 CASOS  
CLÍNICOS**

**Orientadora:** Professora Doutora Ana Amaral

**Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2022**

**MADALENA FERREIRA DE CARVALHO**

**HIPOTIROIDISMO CANINO: REVISÃO DE  
LITERATURA E DESCRIÇÃO DE 4 CASOS  
CLÍNICOS**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa, no dia 05 de Janeiro de 2023, com o Despacho de Nomeação de Júri N° 15/2022, de 12 de Dezembro de 2022, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Mariana Batista, por delegação da Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Eduardo Marcelino

Orientadora: Professora Doutora Ana Amaral

**Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2022**

## **Agradecimentos**

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Atlântico, por me terem recebido de braços abertos, por tudo aquilo que me ensinaram e pela confiança que depositaram em mim.

À Professora Doutora Ana Amaral pela disponibilidade, amabilidade, orientação e rigor ao longo do desenvolvimento desta dissertação.

À Dra. Rita Antunes, por tudo o que ensinou e por ter despertado em mim o gosto pela medicina interna.

Ao Dr. Paulo Borges por ter sido uma peça essencial para a realização do meu estágio curricular no Hospital Veterinário do Atlântico.

Aos estagiários que me acompanharam nesta jornada, especialmente à Maria e à Mariana que para além de colegas, se tornaram em amigas muito especiais.

À minha família, por este amor aos animais que corre na nossa genética, por todo o apoio e por terem acreditado sempre em mim, sem vocês este sonho que tenho desde pequenina, ser médica veterinária, nunca se teria tornado realidade. Ao meu pai e à minha mãe por serem os meus pilares. À Matilde por ser a minha fiel companheira desde sempre e para sempre. À minha tia Emília, por estar sempre presente. À minha prima Luísa, por todo o carinho e positividade.

Ao Martim, por ser quem é, por acima de tudo ser a minha pessoa, por me fazer crescer enquanto pessoa, pelo apoio, pela paciência e por saber sempre o que dizer. Obrigada por teres feito parte desta aventura, que venham as próximas.

À Marta e ao João, os meus grandes companheiros durante toda esta viagem, por estes 6 anos incríveis, pela vossa amizade, por todos os “preferias”, velas da sorte em véspera de frequência e por serem para sempre.

À Nesity e à Vanessa, pela amizade, pelo companheirismo, por serem um apoio e por estarem sempre perto, mesmo quando estão longe.

À Ana, por esta amizade de 20 anos, por me ouvir a todas as horas e por ter sempre uma palavra encorajadora para me dizer.

A todos os meus amigos, por me acompanharem há tantos anos e por estarem tão ansiosos e desejosos com a chegada deste dia quanto eu.

Ao Bala, por ser um desafio constante e diário.

## Resumo

A presente dissertação é concretizada na sequência da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa e tem como tema hipotiroidismo canino.

Pretendeu-se com este relatório o desenvolvimento do tema em questão através da inclusão de uma revisão bibliográfica, seguida da exposição e discussão de 4 casos clínicos.

Para tal, foi incluído na revisão de literatura a anatomia e fisiologia da glândula tiróide, a etiopatogenia e epidemiologia desta endocrinopatia, a sua apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, monitorização e prognóstico.

Os casos clínicos expostos neste trabalho têm apresentações clínicas distintas, umas mais e outras menos comuns. Embora na maioria dos casos o diagnóstico tenha sido célere, a vasta variedade e inespecificidade dos sinais clínicos que os cães podem apresentar pode ser responsável pela morosa chegada a um diagnóstico definitivo, como se pode verificar num dos casos apresentados. Os meios complementares de diagnóstico que permitiram identificar a presença de hipotiroidismo foram os mesmos em todos os casos e são considerados o *gold standard* atual para o diagnóstico inicial desta patologia. Apesar da terapia farmacológica elegida e a dose inicial ter sido a mesma, em 2 casos foi necessário realizar reajustes de dose ao longo do tratamento. Estes reajustes incluíram quer o aumento, quer a redução da dose. Embora um dos casos represente uma urgência por hipotiroidismo grave não controlado e como tal com um prognóstico reservado, todos os casos expostos tiveram uma evolução positiva com melhoria ou remissão total da sintomatologia apresentada em resposta ao tratamento, sempre que a dose da terapia farmacológica se encontrava adequada e a *compliance* dos tutores era garantida.

Os grandes desafios associados a esta patologia prendem-se com a necessidade de o clínico estar alerta para toda a sintomatologia que pode estar associada ao hipotiroidismo, por forma a tornar o processo de diagnóstico mais eficiente e com a importância da existência de *compliance* por parte dos tutores, para que seja atingido o sucesso terapêutico.

A natureza hereditária do hipotiroidismo em determinadas raças aumenta o interesse em desenvolver testes genéticos acessíveis, capazes de identificar animais com maior risco de desenvolver a patologia.

**Palavras-chave:** Endocrinopatia; Hipotiroidismo canino; Eixo hipotálamo-hipófise-tiróide; Glândula tiróide; Levotiroxina sódica

### ***Abstract***

The present dissertation is carried out following the conclusion of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine of Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa and discusses canine hypothyroidism.

The aim of this report was to develop the theme, through the inclusion of a bibliographic review, followed by the exposition of 4 clinical cases.

To this end, the anatomy and physiology of the thyroid gland, the etiopathogenesis and epidemiology of this endocrinopathy, its clinical presentation, diagnosis, treatment, monitoring and prognosis were included in the literature review.

The clinical cases exposed in this report have distinct clinical presentations, some of them more and others less common. Although in most cases the diagnosis was fast, the wide variety and lack of specificity of the clinical signs that can be presented by dogs may be responsible for the delay in reaching a definitive diagnosis, as can be seen in one of the presented cases. The complementary means of diagnosis that allowed the identification of hypothyroidism were the same in all cases and are considered the current gold standard for the initial diagnosis of this pathology. Despite the chosen pharmacological therapy and its initial dose being the same, in 2 cases it was necessary to readjust the dose throughout the treatment. These readjustments included both increasing and decreasing the dose. Although one of the cases represent an emergency situation due to uncontrolled severe hypothyroidism, and because of that had a poor prognosis, all the presented cases had a positive evolution with improvement or total remission of the symptoms in response to treatment whenever the dose of the pharmacological therapy was adequate and the compliance of the tutors was guaranteed.

One of the major challenges associated with this pathology relate to the need for the clinician to be alert to all the symptoms that may be associated with hypothyroidism. It will turn the diagnostic process more efficient. One should bear in mind that the tutor's compliance is most important, so that the therapeutic success may be achieved.

The hereditary nature of hypothyroidism in certain breeds increases the interest in developing affordable genetic tests capable of identifying animals at greater risk of developing the pathology.

***Keywords:*** Endocrinopathy; Canine hypothyroidism; Hypothalamic-pituitary-thyroid axis; Thyroid gland; Levothyroxine sodium

## Abreviaturas e Siglas

$^{123}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$  - Iodo radioativo

$^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  - Tecnécio-99m

**ACTH** - Hormona adrenocorticotrófica (*Adrenocorticotropic hormone*)

**AINE** - Anti-inflamatório não esteroide

**Alb** - Albumina

**ALP** - Fosfatase alcalina (*Alkaline phosphatase*)

**ALT** - Alanina aminotransferase

**AST** - Aspartato aminotransferase

**Bas** - Basófilos

**BID** - A cada 12 horas (*Bis in die*)

**bpm** - Batimentos por minuto

**BUN** - Ureia (*Blood urea nitrogen*)

**CAMV** - Centro de atendimento médico-veterinário

**CC** - Condição corporal

**CHG** - Hipotiroidismo congénito com bócio (*Congenital hypothyroidism with goiter*)

**CK** - Creatina quinase (*Creatine kinase*)

**Cl** - Cloro

**CREA** - Creatinina

**cTSH** - Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina (*Canine thyroid-stimulating hormone*)

**DIT** - Diiodotirosina

**DLA** - Antígeno leucocitário canino (*Dog leukocyte antigen*)

**ELISA** - Ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

**EOD** - Em dias alternados (*Every other day*)

**Eos** - Eosinófilos

**FC** - Frequência cardíaca

**FR** - Frequência respiratória

**ft4** - Concentração plasmática livre de tetraiodotironina/tiroxina (*Free tetraiodothyronine/thyroxine*)

**GGT** - Gamaglutamiltransferase

- GH** - Hormona de crescimento (*Growth hormone*)
- GI** - Gastrointestinal
- GLU** - Glucose
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** - Peróxido de hidrogénio
- Hgb** - Hemoglobina
- HT** - Hormonas tiroideias
- Htc** - Hematócrito
- HVA** - Hospital Veterinário do Atlântico
- I<sup>-</sup>** - Iodeto inorgânico
- I<sup>+</sup>** - Intermediário reativo resultante da oxidação do iodeto inorgânico
- IM** - Intramuscular
- IV** - Intravenosa
- K** - Potássio
- l*-tiroxina** - Levotiroxina sódica
- LDH** - Lactato desidrogenase
- LL** - Laterolateral
- Lym** - Linfócitos (*Lymphocytes*)
- MCH** - Hemoglobina corpuscular média (*Mean corpuscular hemoglobin*)
- MCHC** - Concentração de hemoglobina corpuscular média (*Mean corpuscular hemoglobina concentration*)
- MCV** - Volume corpuscular médio (*Mean corpuscular volume*)
- MIT** - Monoiodotirosina
- MM** - Membranas mucosas
- Mon** - Monócitos
- MPV** - Volume plaquetário médio (*Mean platelet volume*)
- Na** - Sódio
- NaCl** - Cloreto de sódio
- Neu** - Neutrófilos
- NTI** - Doença não tiroideia (*Nonthyroidal illness*)
- PA** - Pressão arterial
- PAAF** - Punção aspirativa por agulha fina
- PAD** - Pressão arterial diastólica
- PAM** - Pressão arterial média

**PAS** - Pressão arterial sistólica

**PLT** - Plaquetas

**PO** - Via oral (*Per os*)

**Pós-pill** - Após a administração

**Pré-pill** - Antes da administração

**QID** - A cada 6 horas (*Quarter in die*)

**RBC** - Eritrócitos (*Red blood cells*)

**RDW - CV** - Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (*Red cells distribution width - coefficient of variation*)

**RDW - SD** - Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (*Red cells distribution width - standard deviation*)

**rhTSH** - Hormona tiroestimulante/tirotropina recombinante humana

**RM** - Ressonância magnética

**rpm** - Respirações por minuto

**rT<sub>3</sub>** - Triiodotironina reversa

**SC** - Subcutânea

**SE** - Sem efeito

**SID** - A cada 24 horas (*Semel in die*)

**SNC** - Sistema nervoso central

**T<sub>3</sub>** - Triiodotironina

**T<sub>3</sub>AA**s - Autoanticorpos de triiodotironina

**T<sub>4</sub>** - Tetraiodotironina/tiroxina

**T<sub>4</sub>AA**s - Autoanticorpos de tetraiodotironina/tiroxina

**TBG** - Globulina transportadora de tiroxina (*Thyroxine-binding globulin*)

**TC** - Tomografia computadorizada

**TCHO** - Colesterol total (*Total cholesterol*)

**Tg** - Tiroglobulina

**TgAA**s - Anticorpos anti-tiroglobulina

**TGI** - Trato gastrointestinal

**TID** - A cada 8 horas (*Ter in die*)

**TL** - Tiroidite linfocítica

**TPO** - Tiroperoxidase

**TRH** - Hormona libertadora de tirotrofina (*Thyrotropin-releasing hormone*)

**TSA** - Teste de sensibilidade aos antibióticos

**TSH** - Hormona tiroestimulante/tirotropina (*Thyroid-stimulating hormone*)

**TT<sub>3</sub>** - Concentração plasmática total de triiodotironina

**TT<sub>4</sub>** - Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina

**vWf/Ag** - Antígeno do fator von Willebrand

**WBC** - Leucócitos (*White blood cells*)

## Lista de Unidades e Símbolos

- - Negativo
- - Sem dados
- % - Percentagem
- + - Positivo
- < - Menor
- = - Igual
- > - Maior
- ♀ - Fêmea
- ♂ - Macho
- cm** - Centímetro
- dL** - Decilitro
- fL** - Fentolitro
- g** - Grama
- Kg** - Quilograma
- L** - Litro
- MBq** - Megabecquerel
- mEq** - Miliequivalente
- mg** - Miligrama
- mL** - Mililitro
- mmHg** - Milímetro de mercúrio
- ng** - Nanograma
- pg** - Petagrama
- U** - Unidade
- µg** - Micrograma
- µL** - Microlitro
- β - Beta
- ↑ - Aumentado
- ↓ - Diminuído

## Índice Geral

<b>I. Estágio Curricular .....</b>	<b>19</b>
<b>II. Introdução - Revisão de Literatura .....</b>	<b>23</b>
1. Glândula tiróide .....	23
1.1. Anatomia.....	23
1.2. Síntese e secreção hormonal .....	24
2. Hipotiroidismo canino.....	29
2.1. Etiopatogenia .....	29
2.1.1. Hipotiroidismo congénito .....	29
2.1.2. Hipotiroidismo adquirido .....	30
2.1.2.1. Hipotiroidismo primário.....	30
2.1.2.2. Hipotiroidismo central (secundário ou terciário).....	30
2.2. Epidemiologia .....	31
2.3. Apresentação clínica .....	32
2.3.1. Anamnese .....	32
2.3.2. Sinais clínicos e exame físico.....	32
2.4. Apresentações clínicas associada a hipotiroidismo congénito .....	34
2.5. Apresentações clínicas associada a hipotiroidismo secundário.....	34
2.6. Meios complementares de diagnóstico .....	34
2.6.1. Análises clinico-patológicas de rotina .....	36
2.6.1.1. Alterações laboratoriais .....	36
2.6.1.1.1. Hemograma .....	37
2.6.1.1.2. Bioquímicas e ionograma.....	37
2.6.2. Testes endócrinos de função da glândula tiróide .....	38
2.6.2.1. Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina (TT4).....	39
2.6.2.2. Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina (cTSH) .....	40
2.6.2.3. Concentração plasmática livre de tetraiodotironina/tiroxina (fT <sub>4</sub> ) - Técnica de diálise de equilíbrio .....	40
2.6.3. Anticorpos anti-tiroglobulina (TgAAs) – Método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) .....	41
2.6.4. Biópsia de pele .....	42
2.6.5. Testes endócrinos dinâmicos de função da glândula tiróide .....	43

2.6.5.1. Teste de estimulação com TSH .....	43
2.6.5.2. Teste de estimulação com TRH .....	44
2.6.6. Imagiologia.....	44
2.6.6.1. Exame radiográfico da glândula tiróide .....	45
2.6.6.2. Exame ecográfico da glândula tiróide.....	45
2.6.6.3. Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) .....	46
2.6.6.4. Cintigrafia.....	46
2.6.7. Diagnóstico terapêutico.....	47
2.6.8. Testes genéticos para hipotiroidismo e tiroidite linfocítica.....	48
2.6.9. Diagnóstico em cães previamente tratados.....	48
2.7. Tratamento .....	48
2.7.1. Dose e frequência da administração.....	50
2.7.2. Monitorização .....	51
2.7.2.1. Resposta clínica e clinico-patológica.....	52
2.7.2.2. Monitorização hormonal .....	53
2.7.3. Potenciais complicações associadas à terapia .....	53
2.7.3.1. Overdose.....	53
2.7.3.2. Patologias concomitantes .....	54
2.7.3.2.1. Diabetes <i>mellitus</i> .....	54
2.7.3.2.2. Cardiomiopatia .....	54
2.7.3.2.3. Hipoadrenocorticismismo ou doença de <i>Addison</i> .....	54
2.7.4. Falha terapêutica .....	54
2.8. Prognóstico .....	55
<b>III. Relatório de Estágio.....</b>	<b>56</b>
1. Material e Métodos .....	56
2. Casos clínicos .....	57
2.1. Caso clínico 1 - Babalu.....	57
2.1.1. História clínica e anamnese .....	57
2.1.2. Exame de estado geral.....	60
2.1.3. Meios complementares de diagnóstico .....	61
2.1.4. Tratamento .....	61
2.1.5. Monitorização .....	62
2.1.5.1. Primeira consulta de monitorização .....	62
2.1.5.2. Segunda consulta de monitorização .....	63

2.2. Caso clínico 2 - Molly .....	63
2.2.1. História clínica e anamnese .....	63
2.2.2. Exame de estado geral .....	63
2.2.3. Meios complementares de diagnóstico .....	64
2.2.4. Tratamento .....	64
2.2.5. Monitorização .....	65
2.2.5.1. Primeira consulta de monitorização .....	65
2.2.5.2. Segunda consulta de monitorização .....	65
2.2.5.3. Terceira consulta de monitorização .....	65
2.2.5.4. Quarta consulta de monitorização .....	66
2.2.5.5. Quinta consulta de monitorização .....	67
2.3. Caso clínico 3 - Mel .....	67
2.3.1. História clínica e anamnese .....	67
2.3.2. Exame de estado geral .....	67
2.3.3. Meios complementares de diagnóstico .....	68
2.3.4. Internamento .....	69
2.3.4.1. Primeiro dia de internamento .....	69
2.3.4.2. Segundo dia de internamento .....	69
2.3.4.3. Terceiro dia de internamento .....	70
2.3.5. Alta .....	70
2.3.6. Monitorização .....	71
2.3.6.1. Primeira consulta de reavaliação da pneumonia e investigação da causa do megaesófago .....	71
2.3.6.2. Segunda consulta de reavaliação da pneumonia .....	73
2.3.6.3. Primeira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago .....	73
2.3.6.4. Segunda consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago .....	74
2.3.6.5. Terceira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago .....	74
2.4. Caso clínico 4 - Pintas .....	75
2.4.1. História clínica e anamnese .....	75
2.4.2. Exame de estado geral .....	76
2.4.2.1. Exame neurológico dirigido .....	76
2.4.2.2. Medição da pressão arterial .....	77
2.4.3. Internamento .....	77
2.4.3.1. Primeiro dia de internamento .....	77

2.4.3.2. Segundo dia de internamento .....	78
2.4.3.3. Terceiro dia de internamento .....	79
2.4.4. Alta .....	79
2.4.5. Monitorização .....	80
2.4.5.1. Primeira consulta de monitorização .....	80
3. Discussão.....	81
<b>IV. Conclusão.....</b>	<b>90</b>
<b>V. Bibliografia.....</b>	<b>91</b>
<b>Apêndices .....</b>	<b>I</b>

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Terapia realizada pelo Babalu para o prurido moderado na zona do focinho, virilhas e almofadas plantares, com presença piodermatite na zona das virilhas e pododermatite bacteriana húmida na zona das almofadas plantares dos membros torácicos .....	57
<b>Tabela 2</b> - Terapia realizada pelo Babalu para o prurido intenso na zona auricular (com presença de eritema intenso na face interna de ambos os pavilhões auriculares e liquenificação ligeira na base de ambos os pavilhões auriculares), provocado por otite externa bilateral sem rutura timpânica .....	58
<b>Tabela 3</b> - Terapia realizada pelo Babalu para recidiva de otite bilateral sem rutura timpânica causada por <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> sensível a gentamicina .....	60
<b>Tabela 4</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados ao Babalu após o exame de estado geral .....	61
<b>Tabela 5</b> - Terapia realizada pelo Babalu para o hipotiroidismo e para a piodermatite secundária generalizada .....	62
<b>Tabela 6</b> - Monitorização hormonal da tiróide realizada ao Babalu na primeira consulta de monitorização .....	62
<b>Tabela 7</b> - Monitorização hormonal da tiróide realizada ao Babalu na segunda consulta de monitorização .....	63
<b>Tabela 8</b> - Painel bioquímico realizado à Molly após o exame de estado geral .....	64
<b>Tabela 9</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados à Molly após o exame de estado geral .....	64
<b>Tabela 10</b> - Terapia inicial realizada pela Molly para o hipotiroidismo .....	64
<b>Tabela 11</b> - Monitorização hormonal da tiróide e análises bioquímicas realizadas à Molly na segunda consulta de monitorização .....	65
<b>Tabela 12</b> - Monitorização hormonal da tiróide e análises bioquímicas realizadas à Molly na quarta consulta de monitorização .....	66
<b>Tabela 13</b> - Reajuste da dose de levotiroxina sódica da Molly .....	66
<b>Tabela 14</b> - Monitorização hormonal da tiróide e análises bioquímicas realizadas à Molly na quinta consulta de monitorização .....	67
<b>Tabela 15</b> - Terapia realizada pela Mel durante primeiro dia de internamento .....	69
<b>Tabela 16</b> - Terapia realizada pela Mel durante terceiro dia de internamento .....	70
<b>Tabela 17</b> - Terapia realizada pela Mel em casa para a pneumonia por aspiração e possível esofagite causada pelo refluxo .....	71

<b>Tabela 18</b> - Terapia mantida pela Mel na primeira consulta de reavaliação da pneumonia e investigação da causa do megaesófago .....	72
<b>Tabela 19</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados à Mel na primeira consulta de reavaliação da pneumonia e investigação da causa do megaesófago .....	72
<b>Tabela 20</b> - Terapia inicial realizada pela Mel para o hipotiroidismo .....	72
<b>Tabela 21</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados à Mel na primeira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago .....	74
<b>Tabela 22</b> - Reajuste da dose de levotiroxina sódica da Mel .....	74
<b>Tabela 23</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados à Mel na segunda consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago .....	74
<b>Tabela 24</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados à Mel na terceira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago .....	75
<b>Tabela 25</b> - Terapia realizada pela Pintas para a dor osteoarticular .....	76
<b>Tabela 26</b> - Média das 5 medições da pressão arterial realizadas à Pintas na consulta de urgência .....	77
<b>Tabela 27</b> - Painel bioquímico geral, ionograma e medição da concentração sérica de cálcio realizados à Pintas durante o processo de estabilização em internamento .....	78
<b>Tabela 28</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados à Pintas durante o processo de estabilização em internamento .....	78
<b>Tabela 29</b> - Terapia realizada pela Pintas durante o primeiro dia de internamento .....	78
<b>Tabela 30</b> - Terapia realizada pela Pintas durante o segundo dia de internamento .....	79
<b>Tabela 31</b> - Terapia realizada pela Pintas em casa para o hipotiroidismo e dor osteoarticular .....	80
<b>Tabela 32</b> - Testes de função da glândula tiróide realizados à Pintas na primeira consulta de monitorização .....	80

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Corte histológico da glândula tiróide .....	24
<b>Figura 2</b> - Síntese e secreção de hormonas tiroideas .....	26
<b>Figura 3</b> - Eixo hipotálamo-hipófise-tiróide - Regulação da secreção de hormonas tiroideas .....	28
<b>Figura 4</b> - Representação esquemática das etapas recomendadas na investigação de suspeita de hipotiroidismo .....	36
<b>Figura 5</b> - Representação esquemática da abordagem ao tratamento e monitorização recomendada aquando da suspeita de hipotiroidismo .....	49
<b>Figura 6</b> - Exame radiográfico torácico da Mel .....	68
<b>Figura 7</b> - Exame radiográfico abdominal (abdómen cranial e médio) da Mel .....	68
<b>Figura 8</b> - Primeiro exame radiográfico torácico de controlo da pneumonia por aspiração da Mel .....	70
<b>Figura 9</b> - Segundo exame radiográfico torácico de controlo da pneumonia por aspiração da Mel .....	72
<b>Figura 10</b> - Terceiro exame radiográfico torácico de controlo da pneumonia por aspiração da Mel .....	73
<b>Figura 11</b> - Exame radiográfico torácico de controlo do megaesófago da Mel .....	75

### **Índice de Gráficos**

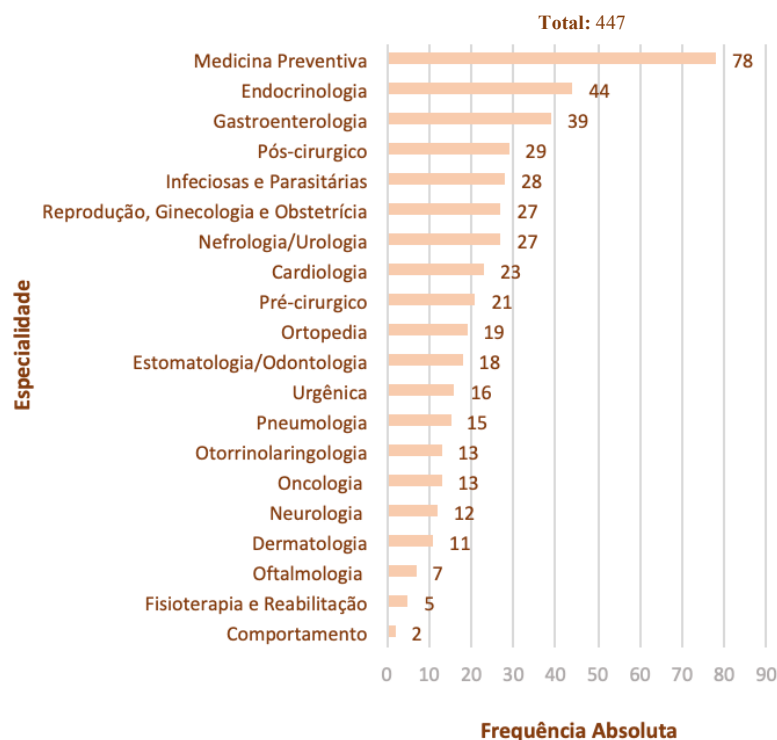
<b>Gráfico 1</b> - Casuística referente às consultas assistidas durante o estágio curricular apresentada sob a forma de frequência absoluta .....	19
<b>Gráfico 2</b> - Exames complementares de diagnóstico realizados durante o período de estágio curricular apresentados sob a forma de frequência absoluta .....	20
<b>Gráfico 3</b> - Casuística referente à clínica cirúrgica, distribuída pelas áreas de anestesia, cirurgia de tecidos moles, cirurgia ortopédica, neurocirurgia e cirurgia estomatológica/odontológica apresentada sob a forma de frequência absoluta .....	21
<b>Gráfico 4</b> - Distribuição da casuística de clínica cirúrgica dos serviços de cirurgia de tecidos moles, cirurgia ortopédica, neurocirurgia e cirurgia estomatológica/odontológica por procedimento cirúrgico apresentada sob a forma de frequência absoluta .....	22

## I. Estágio Curricular

O estágio curricular, realizado no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA), teve início a 13 de Setembro de 2021 e término a 28 de Fevereiro de 2022, com uma carga horária semanal de 40 horas, perfazendo 960 horas. Foi realizado sob orientação da Dra. Rita Antunes.

Durante as 24 semanas de estágio foi possível contactar com diversas especialidades da medicina veterinária de animais de companhia. O esquema rotacional entre consultas, internamento e cirurgia permitiu acompanhar a gestão de diversos casos, desde a consulta de admissão do animal até ao desfecho clínico, assistindo à sua evolução durante este período.

No âmbito das consultas, foi possível acompanhar todos os médicos veterinários do corpo hospitalar e desta forma, nas 447 consultas assistidas, a autora contactou com todas as especialidades existentes no HVA e presenciou múltiplas abordagens clínicas. A presença em todo o processo de anamnese, exame do estado geral, abordagem às opções terapêuticas e prognóstico, aliada à possibilidade de, em algumas consultas, debater interactivamente com o médico responsável acerca de diagnósticos diferenciais, meios complementares de diagnóstico adequados e opções terapêuticas, permitiu não só aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico, como também aprimorar o raciocínio clínico. A casuística das consultas observadas durante o período de estágio, dividida por especialidades, encontra-se representada no Gráfico 1.

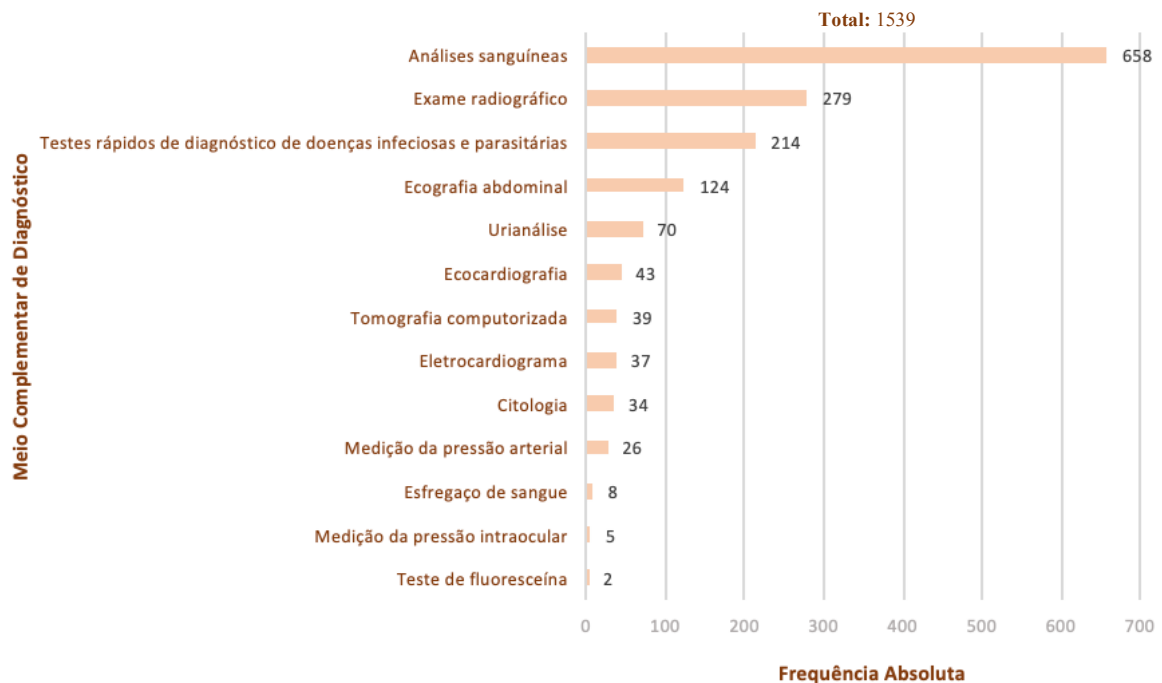


**Gráfico 1** - Casuística referente às consultas assistidas durante o estágio curricular apresentada sob a forma de frequência absoluta

A interpretação do gráfico acima representado revela que as consultas assistidas com maior frequência foram na área de medicina preventiva, englobando vacinações e desparasitações. A segunda área com maior casuística foi a endocrinologia, tendo para tal contribuído o grande interesse da autora pela mesma.

No que diz respeito à escala de internamento, aquando da troca de turno, foi possível assistir e participar, juntamente com o corpo médico e de enfermagem, na discussão acerca da evolução clínica dos animais internados e na ponderação de alteração terapêutica ou de abordagem diagnóstica, quando justificável. A autora realizou exames físicos, preparou e administrou medicações, recolheu e processou diversas amostras biológicas, colocou cateteres e alimentou os animais internados.

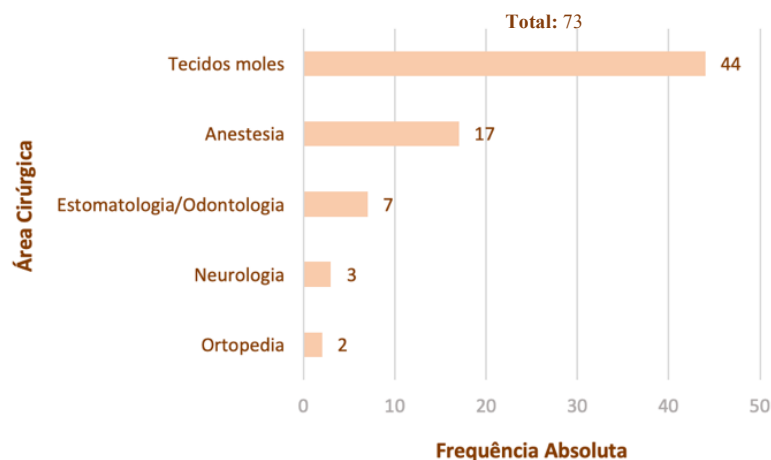
Os exames complementares de diagnóstico são uma ferramenta essencial que permite chegar a um diagnóstico definitivo, uma vez que complementam os dados recolhidos na anamnese e exame físico. Auxiliam também na avaliação da evolução do estado clínico dos pacientes ao longo do tempo. Durante o período de estágio a autora teve a oportunidade de observar e realizar, em contexto de consulta e durante a escala de internamento, diversos procedimentos que constituem meios complementares de diagnóstico. Estes procedimentos encontram-se apresentados no Gráfico 2.



**Gráfico 2** - Exames complementares de diagnóstico realizados durante o período de estágio curricular apresentados sob a forma de frequência absoluta

A realização de análises sanguíneas foi o exame complementar de diagnóstico realizado com maior frequência pela autora, explicável pelo facto da execução de um hemograma e painel bioquímico geral (albumina - Alb, fosfatase alcalina - ALP, ureia - BUN, creatinina - CREA, alanina aminotransferase - ALT e glucose - GLU) constituir, na maioria dos casos, a primeira abordagem diagnóstica realizada em consulta, uma vez que permite obter uma perceção generalizada do estado clínico do animal. Para este elevado valor contribuiu também a posterior realização de outros parâmetros analíticos mais específicos, direcionados ao(s) sistema(s) afetado(s) e a repetição de algumas análises em animais internados para avaliar a sua evolução.

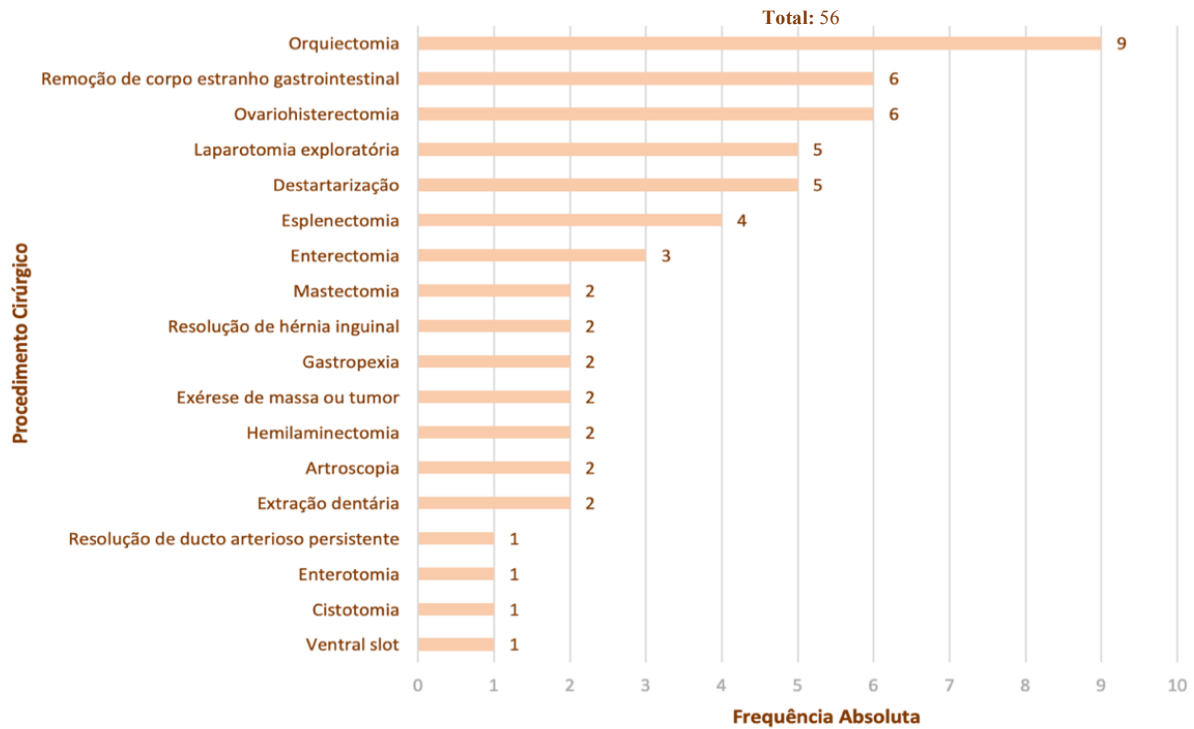
Relativamente à clínica cirúrgica, a autora acompanhou os serviços de anestesia, de cirurgia de tecidos moles, de cirurgia ortopédica, de neurocirurgia e de cirurgia estomatológica/odontológica. Na rotação pelo serviço de anestesia foi responsável pela anamnese, colheita de sangue e realização de um painel analítico pré-cirúrgico (constituído por hemograma e bioquímicas gerais). Após recolha da história clínica do animal e obtenção dos resultados analíticos foi estabelecido, em conjunto com o anestesista, o plano anestésico mais adequado para o paciente e calculada a dose dos fármacos seleccionados. Neste serviço a autora foi também responsável pela cateterização do animal, pela preparação e administração dos fármacos seleccionados, pela entubação e pela monitorização pré, intra e pós-cirúrgica. Nos restantes serviços englobados na clínica cirúrgica a autora desempenhou a função de ajudante de cirurgia e, em conjunto com o cirurgião principal, traçou um plano cirúrgico adequado e estabeleceu um plano de alta no qual estava incluída a terapia medicamentosa e os cuidados a ter no período pós-cirúrgico. A casuística referente à clínica cirúrgica encontra-se representada no Gráfico 3.



**Gráfico 3** - Casuística referente à clínica cirúrgica, distribuída pelas áreas de anestesia, cirurgia de tecidos moles, cirurgia ortopédica, neurocirurgia e cirurgia estomatológica/odontológica apresentada sob a forma de frequência absoluta

A interpretação do gráfico revela que a área com que a autora contactou mais foi a cirurgia de tecidos moles, seguida da área de anestesia.

No Gráfico 4 estão discriminados os procedimentos cirúrgicos nos quais a autora participou como ajudante de cirurgia.



**Gráfico 4** - Distribuição da casuística de clínica cirúrgica dos serviços de cirurgia de tecidos moles, cirurgia ortopédica, neurocirurgia e cirurgia estomatológica/odontológica por procedimento cirúrgico apresentada sob a forma de frequência absoluta

No total das 56 cirurgias nas quais desempenhou o papel de ajudante de cirurgia, a orquiectomia foi o procedimento com o qual existiu mais contacto, seguida da remoção de corpo estranho gastrointestinal (GI) e da ovariohisterectomia.

O estágio curricular traduziu-se numa experiência enriquecedora, quer a nível pessoal, quer a nível profissional. A oportunidade de viver de perto a realidade de um centro de atendimento médico-veterinário (CAMV) e de integrar uma equipa multidisciplinar permitiu desenvolver e consolidar conhecimentos, aprimorar o espírito crítico e o raciocínio clínico, bem como as relações interpessoais.

## **II. Introdução - Revisão de Literatura**

### **1. Glândula tiróide**

#### **1.1. Anatomia**

A tiróide é a glândula endócrina mais importante para a regulação metabólica do organismo (Greco & Stabenfeldt, 2019), localizando-se junto à traqueia (região médio-cervical, ao nível da primeira ou segunda cartilagem traqueal) e caudalmente ou sobreposta à laringe (Scott-Moncrieff, 2015; Singh, 2017; Greco & Stabenfeldt, 2019). No cão é composta por dois lobos ovais, alongados e individualizados (Scott-Moncrieff, 2015; Singh, 2017), unidos por uma estrutura designada por istmo (Singh, 2017; Greco & Stabenfeldt, 2019). Estes lobos não são geralmente palpáveis em cães saudáveis (Scott-Moncrieff, 2015; Singh, 2017).

Esta glândula é, primordialmente, uma protuberância mediana com origem na base da faringe que contribui para o desenvolvimento da língua, que posteriormente se alonga na superfície ventral da traqueia e cujo ápex acaba por divergir em dois processos que se estendem dorsalmente até atingirem o limite entre a traqueia e o esófago. Durante o crescimento embrionário, a glândula tiróide e o trato gastrointestinal (TGI) desenvolvem-se em estreita associação, o que explica a concentração em iodo existente nas secreções das glândulas salivares e das glândulas gástricas (Scott-Moncrieff, 2015). O ducto tireoglosso (estrutura embriológica que conecta a área de desenvolvimento inicial da glândula tiróide à sua posição final) faz a conexão desta estrutura primordial da tiróide à língua em desenvolvimento e, na maioria dos mamíferos, regride na sua totalidade. A glândula tiróide madura fica encerrada no interior de uma cápsula de tecido conjuntivo, que está ligada aos órgãos que a rodeiam (Singh, 2017).

A unidade funcional da tiróide é o folículo (Scott-Moncrieff, 2015; Singh, 2017; Greco & Stabenfeldt, 2019). Os múltiplos folículos que constituem a tiróide, conferem-lhe uma estrutura granular e estão preenchidos por uma substância proteica (Scott-Moncrieff, 2015) de coloração homogénea denominada de coloide (Figura 1). O coloide é a principal forma de armazenamento das hormonas tiroideias (HT) (Scott-Moncrieff, 2015; Singh, 2017; Greco & Stabenfeldt, 2019) e contém principalmente tiroglobulina (Tg), uma proteína de grandes dimensões que é sintetizada no aparelho de Golgi das células foliculares (Scott-Moncrieff, 2015). No espaço intersticial entre os folículos localizam-se outras células endócrinas importantes, as células parafoliculares (também designadas por células C) (Figura 1), que sintetizam e secretam calcitonina, uma hormona importante para a regulação de cálcio (Scott-

Moncrieff, 2015; Greco & Stabenfeldt, 2019), para o crescimento ósseo fetal e para a proteção do esqueleto materno contra a desmineralização excessiva (Singh, 2017).



**Figura 1** - Corte histológico da glândula tireóide. C, Coloide; F, Folículo tireóide; PF, Células parafoliculares; Seta, Células foliculares, que no seu conjunto formam a parede do folículo (epitélio simples cúbico) (Coloração hematoxilina-eosina) (Adaptado de Abrahamsohn, 2017)

O tamanho da glândula tireóide é inversamente proporcional à quantidade de iodo na dieta. Desta forma, o peso relativo da tireóide em cães é variável. Esta variação tem vindo a reduzir devido ao uso crescente de alimentos comerciais com composição uniformizada. A dimensão média desta glândula endócrina é 6cm x 1,5cm x 0,5cm (Singh, 2017).

A artéria tireóideia cranial (que se origina da artéria carótida comum) é a principal responsável pelo suprimento vascular da tireóide e a artéria tireóideia caudal fornece um suprimento subsidiário (Scott-Moncrieff, 2015; Singh, 2017). No cão estes dois vasos encontram-se conectados ao longo da margem dorsal por uma anastomose. A drenagem venosa da tireóide é feita para a veia jugular interna e a drenagem linfática é realizada para os linfonodos cervicais profundos craniais (Singh, 2017).

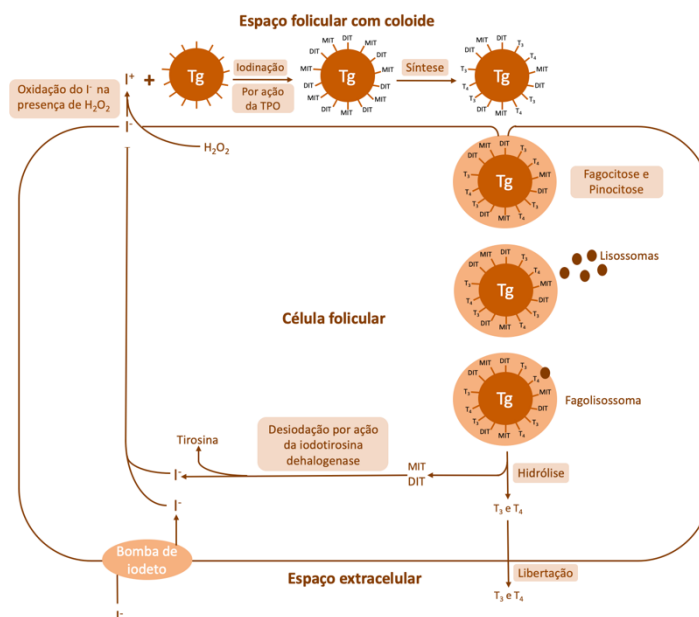
O tecido glandular é enervado por fibras simpáticas (encaminhadas pelos gânglios cervicais) e parassimpáticas (encaminhadas pelos ramos laríngeos dos nervos vagos). Estas fibras são maioritariamente vasomotoras, sendo que a sua deservação não tem qualquer efeito na atividade secretora (Singh, 2017).

## 1.2. Síntese e secreção hormonal

Há duas moléculas essenciais para a síntese de HT, a tirosina e o iodo. A tirosina é um aminoácido que faz parte da Tg (Greco & Stabenfeldt, 2019; Hall & Hall, 2020). O iodo é obtido através da dieta e convertido em iodeto inorgânico (I<sup>-</sup>) no TGI sendo, posteriormente, transportado para a tireóide e capturado, por transporte ativo, do líquido extracelular para o interior das células foliculares (Rijnberk & Kooistra, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2019). Posteriormente o I<sup>-</sup>, na presença de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), é convertido num

intermediário reativo ( $I^+$ ) (Rijnberk & Kooistra, 2010). Cada molécula de Tg contém cerca de 70 aminoácidos de tirosina (Hall & Hall, 2020), sendo estes o substrato que se liga ao  $I^+$ , por um processo denominado iodinação, catalisado pela tiroperoxidase (TPO). Cada tirosina tem capacidade para se ligar a uma ou duas moléculas de iodeto, resultando assim na síntese de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), respetivamente. Posteriormente a ligação de uma molécula de MIT a uma molécula de DIT forma triiodotironina ( $T_3$ ) e a ligação de duas moléculas de DIT forma tetraiodotironina ou tiroxina ( $T_4$ ) (Figura 2) (Rijnberk & Kooistra, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2019). A  $T_4$  é o principal produto de secreção hormonal da glândula tiróide, a  $T_3$  é secretada em quantidades muito inferiores (cerca de 20% da  $T_4$ ) (Rijnberk & Kooistra, 2010). O facto de grande quantidade da hormona ativa ( $T_3$  e  $T_4$ ) ser armazenada em forma de coloide fora das células foliculares faz com que os efeitos fisiológicos resultantes da ausência da síntese destas hormonas apenas sejam visíveis alguns meses após o fim do funcionamento da tiróide. Para que haja secreção de HT, a Tg, juntamente com as moléculas de MIT e DIT, a  $T_3$  e a  $T_4$  têm de ser transportadas (por fagocitose e pinocitose) para o interior da célula folicular. De seguida, no meio intracelular, as moléculas de Tg fundem-se com os lisossomas da célula folicular e as enzimas lisossómicas clivam as tirosinas iodadas (MIT e DIT) e as tironias iodadas ( $T_3$  e  $T_4$ ) da molécula de Tg. Enquanto as tironias são libertadas livremente através da membrana celular basal, as tirosinas iodadas são desiodadas pela iodotirosina dehalogenase. O iodeto e as moléculas de tirosina resultantes desta ação enzimática são reciclados e dão origem a  $I^+$  e Tg respetivamente (Greco & Stabenfeldt, 2019) (Figura 2).

A principal forma de catabolismo das HT ocorre por deiodinação, estando os tecidos do músculo esquelético, fígado e rins envolvidos neste processo, devido à sua concentração em enzimas desiodantes. O tecido muscular é o que produz mais  $T_3$  com base no seu tamanho relativo, no entanto, o fígado e os rins têm uma maior concentração de enzimas desiodantes. A maior parte da  $T_3$  forma-se fora da glândula tiróide (nos tecidos periféricos), através da deiodinação de  $T_4$  (Rijnberk & Kooistra, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2019). A deiodinação da  $T_4$  é realizada pela 5'-monodeiodinase e resulta na remoção de iodeto do anel fenólico interno ou externo da  $T_4$ , dando origem a  $T_3$  reversa ( $rT_3$ ) e  $T_3$  respetivamente (Greco & Stabenfeldt, 2019). A  $T_3$  gerada tem três a quatro vezes a potência metabólica da  $T_4$  e a  $rT_3$  não possui atividade metabólica. Cerca de 80% da  $T_4$  secretada é deiodinada para formar  $T_3$  e  $rT_3$  (Rijnberk & Kooistra, 2010).



**Figura 2** - Síntese e secreção de hormonas tiroideas. DIT, Diiodotirosina; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Peróxido de hidrogénio; I<sup>-</sup>, Iodeto inorgânico; I<sup>+</sup>, Intermediário reativo resultante da oxidação do iodeto inorgânico; MIT, Monoiodotirosina; T<sub>3</sub>, Triiodotironina; T<sub>4</sub>, Tiroxina; Tg, Tiroglobulina; TPO, Tiroperoxidase (Adaptado de Hall & Hall, 2020)

Outras vias de catabolismo destas hormonas são a formação de conjugados de HT com sulfatos e glicuronídeos e a modificação da porção alanina das tironinas por transaminação ou descarboxilação. As formas desiodadas e conjugadas das tironinas são eliminadas maioritariamente através da urina e as tironinas não metabolizadas são excretadas através da secreção biliar, pelas fezes. As formas conjugadas que se encontram nas fezes são degradadas, resultando na produção de moléculas de iodeto reabsorvidas como parte do ciclo entero-hepático (Greco & Stabenfeldt, 2019).

As HT são lipofílicas e por isso têm uma solubilidade limitada em soluções aquosas (Greco & Stabenfeldt, 2019). Por esta razão são transportadas no sistema vascular associadas a proteínas plasmáticas. A proteína transportadora de HT mais importante é a globulina transportadora de tiroxina (TBG) devido à sua elevada afinidade pela T<sub>4</sub>, no entanto, a sua baixa concentração plasmática resulta numa reduzida capacidade funcional. A TBG é igualmente importante para o transporte de T<sub>3</sub>. A Alb está igualmente envolvida no transporte de HT, na ausência de TBG é o transportador mais importante destas hormonas. Esta proteína tem baixa afinidade para a T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, no entanto, a sua concentração plasmática é elevada, o que resulta numa alta capacidade funcional. Existe uma terceira proteína plasmática, específica para T<sub>4</sub>, a pré-albumina ligante de tiroxina. A capacidade funcional e especificidade desta proteína são intermédias entre a TBG e a Alb. O tempo de semi-vida da T<sub>4</sub> é superior ao da T<sub>3</sub> porque a sua

ligação às proteínas plasmáticas é mais forte. Esta ligação protege as HT da degradação (Rijnberk & Kooistra, 2010, Greco & Stabenfeldt, 2019). No entanto, o tempo de semi-vida de ambas as HT é relativamente curto no cão, a  $T_4$  tem uma semi-vida inferior a 24 horas. A maior parte da  $T_3$  e  $T_4$  está ligada a proteínas transportadoras, o que faz com que a concentração de hormonas livre no plasma, capaz de interagir com os tecidos-alvo, seja reduzida (Greco & Stabenfeldt, 2019). Apenas 0,05% de  $T_4$  e 0,5% de  $T_3$  circulam como hormona livre (Rijnberk & Kooistra, 2010).

A maioria dos efeitos das HT são mediados pela interação da  $T_3$  com um recetor nuclear específico semelhante ao das hormonas esteroides (recetor nuclear da hormona tiroideia), cuja afinidade pela  $T_3$  é quinze vezes superior à afinidade pela  $T_4$ . Para além deste mecanismo genómico, existem mecanismos extracelulares que requerem a existência de  $T_4$  e são insensíveis à  $T_3$ , como por exemplo um recetor de superfície celular para iodotironinas, existente numa proteína estrutural da membrana plasmática (integrina) de todas as células. As HT têm efeito em quase todos os tecidos do corpo, mas demoram horas ou até mesmo dias para atingirem o seu efeito fisiológico máximo (Rijnberk & Kooistra, 2010).

A nível celular, as HT são responsáveis pela transcrição de um grande número de genes o que as torna, provavelmente, nas principais determinantes do metabolismo basal (Greco & Stabenfeldt, 2019). Estas hormonas têm um papel importante no aumento do consumo de oxigénio pelos tecidos, resultando num aumento da produção de calor ao nível das mitocôndrias (efeito calorigénico) (Rijnberk & Kooistra, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2019).

O metabolismo dos carboidratos é influenciado pelas HT de diversas maneiras: facilitando o seu transporte para o interior das células musculares e adiposas, aumentando a absorção de glicose a nível intestinal e auxiliando a captação de glicose pelas células mediada pela insulina. Em pequenas quantidades, as HT facilitam a glicogénese, no entanto, em concentrações superiores estas hormonas têm um efeito contrário, promovendo a glicogenólise (Greco & Stabenfeldt, 2019).

As HT em conjunto com a hormona de crescimento (GH) aumentam a absorção de aminoácidos pelos tecidos e sistemas enzimáticos que estão envolvidos na síntese de proteínas, promovendo um crescimento e desenvolvimento normais (Rijnberk & Kooistra, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2019).

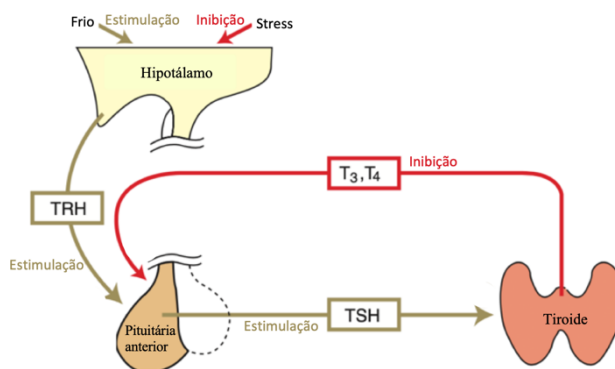
As HT têm ação catabólica sobre o metabolismo dos lípidos e das proteínas. No que diz respeito ao metabolismo lipídico, as HT afetam principalmente a lipólise e reduzem os níveis de colesterol no plasma, promovendo a captação celular de lipoproteínas de baixa

densidade associadas a moléculas de colesterol e a sua posterior degradação (Greco & Stabenfeldt, 2019).

As HT têm efeitos consideráveis ao nível do sistema nervoso. A estimulação de recetores  $\beta$ -adrenérgicos localizados em tecidos que são alvo das catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), por parte destas hormonas, potencia os efeitos do sistema nervoso simpático. Ao nível do sistema nervoso central (SNC), as HT são essenciais para que ocorra um normal desenvolvimento dos tecidos do feto e do neonato. Uma exposição inadequada a estas hormonas provoca inibição da atividade mental (Greco & Stabenfeldt, 2019).

A nível cardiovascular, as HT são importantes para a manutenção da contratilidade cardíaca (incluindo a transmissão de impulsos nervosos), uma vez que a interação destas hormonas com os recetores  $\beta$ -adrenérgicos das catecolaminas aumentam a frequência e a força de contração cardíacas (Greco & Stabenfeldt, 2019).

Em suma, as HT são indispensáveis para que haja uma atividade metabólica normal de todos os tecidos. O regulador mais importante da atividade da tiróide é a hormona tiroestimulante/tirotropina (TSH), cuja secreção é regulada pelas HT (*feedback* negativo) e pela hormona libertadora de tirotrofina (TRH) ao nível do hipotálamo (*feedback* positivo) (Rijnberk & Kooistra, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2019) (Figura 3). A  $T_3$  é a principal HT que inibe a secreção de TSH. A função tiroideia tem também uma regulação intra-tiroideia, especialmente importante aquando de um suprimento excessivo ou insuficiente de iodo. Perante uma baixa ingestão de iodo, a tiróide adapta-se, promovendo a síntese preferencial de  $T_3$  em vez de  $T_4$  (Rijnberk & Kooistra, 2010). A incapacidade de secreção de quantidades adequadas de HT, leva a um aumento do tamanho da tiróide (bócio) devido à contínua estimulação por parte da TSH (Rijnberk & Kooistra, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2019).



**Figura 3** - Eixo hipotálamo-hipófise-tiróide - Regulação da secreção de hormonas tiroideias.  $T_3$ , Triiodotironina;  $T_4$ , Tiroxina; TSH, Hormona tiroestimulante; TRH, Hormona libertadora de tirotrofina (Adaptado de Greco & Stabenfeldt, 2019)

## **2. Hipotiroidismo canino**

### **2.1. Etiopatogenia**

O hipotiroidismo deve-se a uma anomalia funcional ou estrutural no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (Scott-Moncrieff, 2007; Nelson & Maggiore, 2019), que conduz à diminuição da produção tiroideia de HT (T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) (Scott-Moncrieff, 2007; Mooney, 2017; Bruyette, 2020). Esta patologia pode ser classificada, com base na sua localização, em primária (causa com origem na tiróide) ou em central. O hipotiroidismo central divide-se em secundário (origem na hipófise) ou terciário (origem no hipotálamo) (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017; Nelson & Maggiore, 2019; Vaishali & Jain, 2020). Pode também ser classificado em congénito (Bruyette, 2020) ou em adquirido, consoante a idade em que se desenvolve (Mooney, 2017; Vaishali & Jain, 2020).

#### **2.1.1. Hipotiroidismo congénito**

O hipotiroidismo congénito é raro em cães, apenas 3,6% dos casos ocorrem em cães com menos de 1 ano de idade (Greco, 2006). A prevalência real desta patologia pode ser superior à relatada, uma vez que resulta muitas vezes na morte precoce dos cachorros, podendo ser confundida com outras patologias (Pisani *et al.*, 2017). Embora seja um assunto muito pouco documentado, as principais causas para a sua existência são a hipoplasia ou aplasia da glândula tiróide, a disgenesia da tiróide (alteração no desenvolvimento da tiróide) e a disormonogénese (produção anormal de HT) (Mooney, 2017; Nelson & Maggiore, 2019).

O hipotiroidismo congénito com bócio (CHG) ocorre quando o eixo se encontra intacto e a TSH se liga corretamente ao seu recetor, mas há disormonogénese (Major *et al.*, 2015). O CHG por deficiência em TPO está documentado como um traço autossómico recessivo em *Fox Terriers* miniatura (Fyfe *et al.*, 2003) e em *Terriers* Rateiros, havendo testes genéticos disponíveis (Mooney, 2017). Embora raro, o hipotiroidismo congénito secundário por deficiência isolada em TSH foi relatado (Greco *et al.*, 1991; Mooney & Anderson, 1993; Gal *et al.*, 2012). A deficiência em TSH é comum no nanismo pituitário, tendo sido documentada em cães com digenesia da tiróide (Greco *et al.*, 1985; Robinson, 1988; Kooistra *et al.*, 2000b; Voorbij *et al.*, 2015). O hipotiroidismo congénito secundário é característico do pan-hipopituitarismo (Scott-Moncrieff, 2007) secundário a bolsa de Rathke cística (Greco *et al.*, 1991).

## **2.1.2. Hipotiroidismo adquirido**

### **2.1.2.1. Hipotiroidismo primário**

Cerca de 90% dos casos adquiridos são primários (Bruyette, 2020) e causados por tiroidite linfocítica (TL) (que provoca destruição imunomediada da tiróide) (Mooney, 2017) ou atrofia idiopática (que provoca degeneração da tiróide). Etiologias menos comuns incluem neoplasia primária ou metastática (que provoca destruição da tiróide), deficiência em iodo, ingestão de alimentos goitrogénicos, tiroidectomia, administração de determinados fármacos (como metimazol e uso crónico de doses elevadas de sulfonamidas potencializadas) e radioterapia com iodo (Scott-Moncrieff, 2015; Yun *et al.*, 2022).

A TL, também designada por tiróide autoimune, pode ser diagnosticada através da presença de anticorpos para antígenos da tiróide, nomeadamente T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TPO e Tg (Mooney, 2017). Os anticorpos anti-tiroglobulina (TgAAs) são os mais frequentes, cerca de 36 a 50% dos cães hipotiroideos têm TgAAs em circulação, sendo esta percentagem coincidente com a percentagem de cães hipotiroideos com TL (Iversen *et al.*, 1998; Dixon & Mooney, 1999; Patzl & Möst, 2003; Graham *et al.*, 2007). A progressão da TL é lenta e varia de animal para animal, podendo ser dividida em quatro estádios (Apêndice - Tabela A) (Mooney, 2017). Somente quando mais de 75% do parênquima glandular está lesado é que o animal apresenta sinais clínicos de hipotiroidismo (Mooney, 2011). Apenas 20% dos cães eutiroideos TgAAs positivos desenvolvem alterações hormonais evidentes de disfunção tiroideia no intervalo de um ano após a testagem e apenas 5% destes se tornam hipotiroideos clínicos (Graham *et al.*, 2001). Alguns autores consideram a atrofia como um estádio final da TL (Miller *et al.*, 2015), sendo que a progressão histológica de TL para atrofia folicular se encontra documentada (Conaway *et al.*, 1985). Teoricamente, a destruição total do tecido tiroideu conduz a uma redução na estimulação imunológica, à ausência de tiroidite histológica e há uma conversão de TgAAs positivo para negativo, o que apoia a teoria da atrofia da tiróide corresponder a um estádio final de TL (Miller *et al.*, 2015; Mooney, 2017). Uma vez que não existe qualquer exame complementar de diagnóstico para a atrofia, o seu diagnóstico é feito por exclusão (Nelson & Maggiore, 2019).

### **2.1.2.2. Hipotiroidismo central (secundário ou terciário)**

A forma central desta patologia é mais invulgar, ocorrendo em menos de 5% dos casos (Mooney, 2017). O hipotiroidismo secundário advém da deficiência em TSH causada por malformações congénitas (hipoplasia hipofisária), destruição hipofisária (por exemplo por neoplasia – raro) ou, mais frequentemente, por supressão pituitária por hormonas (produção

excessiva de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e conseqüente estimulação da produção de glucocorticoides pelas glândulas adrenais - hiperadrenocorticismo/síndrome de *Cushing* espontâneo) ou fármacos (administração excessiva de glucocorticoides - hiperadrenocorticismo iatrogénico) (Scott-Moncrieff, 2015).

O hipotiroidismo terciário, definido como uma deficiência em TRH, não está devidamente estudado em cães (Bruyette, 2020), a infiltração neoplásica do hipotálamo (adenoma) é a única causa conhecida até ao momento (Shiel *et al.*, 2007a).

## 2.2. Epidemiologia

O hipotiroidismo é um dos distúrbios endócrinos mais comuns em cães (Voorbij *et al.*, 2015; Ramesh *et al.*, 2018; Vaishali & Jain, 2020), sendo a patologia tiroideia mais frequente nesta espécie (Scott-Moncrieff, 2015), com uma prevalência de 0,2 a 0,8% (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999).

Esta endocrinopatia afeta mais frequentemente cães de raça pura, de médio a grande porte, entre os 4 e os 8 anos de idade (Ramesh *et al.*, 2018; Vaishali & Jain, 2020). A idade média ao diagnóstico são 7 anos (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999; Scott-Moncrieff, 2007), no entanto, a idade a que aparecem os primeiros sinais clínicos pode variar entre raças, como resultado da etiologia subjacente e da taxa de progressão da patologia tiroideia (Scott-Moncrieff, 2015). Cães com patologias autoimunes tendem a desenvolver hipotiroidismo em idades mais jovens (Bruyette, 2020). As raças mais afetadas são *Golden Retriever*, *Boxer*, *Setter Irlandês*, *Cocker Spaniel*, *Airedale Terrier*, *Poodle*, *Schnauzer*, *Hovawart*, *Dachshund*, *Doberman Pinscher*, *Beagle* e *Old English Sheepdog* (Nesbitt *et al.*, 1980; Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999; Ferm *et al.*, 2009). Está documentado um maior risco de hipotiroidismo em machos e fêmeas esterilizados, comparativamente a animais inteiros. Embora não tenha sido estudada a razão, pensa-se que se deva à associação entre a esterilização e o aumento do risco de certas doenças autoimunes como a TL (Krzyżewska-Młodawska *et al.*, 2014; Sundburg *et al.*, 2016).

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de TL não são totalmente conhecidos, mas a genética desempenha um papel importante no aumento da sua incidência em determinadas raças (Nachreiner *et al.*, 2002; Kennedy *et al.*, 2006a; Kennedy *et al.*, 2006b), nomeadamente *Beagle*, *Borzoï*, *Golden Retriever*, *Dogue Alemão*, *Setter Irlandês*, *Doberman Pinscher* e *Old English Sheepdog* (Graham *et al.*, 2007; Bruyette, 2020).

## **2.3. Apresentação clínica**

### **2.3.1. Anamnese**

As queixas mais comuns, por serem alterações mais perceptíveis pelos tutores, estão associadas a alterações dermatológicas, nomeadamente queda de pelo, alopecia e presença de mixedema na zona face (*facies tragica*) e a alterações metabólicas como letargia, aumento de peso/obesidade e intolerância ao exercício e ao frio (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017). Embora raro, estes animais podem surgir em urgência aquando da presença de hipotiroidismo grave não controlado (coma mixedematoso). Nestas situações os tutores relatam uma fraqueza e depressão mental súbitas (Atkinson & Aubert, 2004; Pullen & Hess, 2006; Giralico *et al.*, 2021), mas é provável que sinais clínicos tenham sido relativizados ou não tenham sido observados pelos tutores. Cabe ao clínico fazer uma anamnese minuciosa (Mooney, 2017).

### **2.3.2. Sinais clínicos e exame físico**

Por influenciarem quase todos os sistemas orgânicos do corpo, quando há uma deficiência de HT, é possível o aparecimento de uma ampla gama de sinais clínicos (Apêndice - Tabela B) (Mooney, 2011; Scott-Moncrieff, 2015). O hipotiroidismo é uma endocrinopatia lenta e progressiva com manifestações clínicas variadas, na sua maioria inespecíficas, o que faz com que esta patologia seja considerada como um diferencial para um grande número de queixas apresentadas na prática clínica (Mooney, 2017; Scott-Moncrieff, 2007). O início dos sinais clínicos pode ser subtil, o que faz com que muitas vezes apenas sejam reconhecidos pelos proprietários quando se tornam graves ou após o início do tratamento (Scott-Moncrieff, 2015). Aproximadamente 80% dos cães hipotiroideus têm manifestações clínicas de um declínio na taxa metabólica (Apêndice - Tabela B) (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999). Alterações dermatológicas e metabólicas (Apêndice - Tabela B) são frequentes em cães hipotiroideus (Mooney, 2012; Scott-Moncrieff, 2015) e em mais de 60% dos animais ocorrem de forma concomitante (Mooney, 2011). Na maioria das vezes, as alterações dermatológicas são mais proeminentes e alarmantes para os proprietários (Mooney, 2017), podendo levar quase um ano entre o início da patologia e o aparecimento de sinais clínicos dermatológicos detetáveis (Credille *et al.*, 2001). Como sinais clínicos menos frequentes há a referir: sinais cardiovasculares, reprodutivos, gastrointestinais, oftalmológicos, comportamentais, neurológicos, neuromusculares, miopatias, nefropatias e/ou hepatopatias (Apêndice - Tabela B) (Braund *et al.*, 1981; Barrie *et al.*, 1993; Jaggy, 1994; Panciera, 2001; Fatjó *et al.*, 2002; Johnson, 2002; Beaver & Haugh, 2003; Hess *et al.*, 2003; Phillips & Harkin, 2003; Higgins *et*

*al.*, 2006; Panciera *et al.*, 2007; Vitale & Olby, 2007; Seibert & Landsberg, 2008; Flood & Hoover, 2009; Hoek & Daminet, 2009; Mesich *et al.*, 2009; Pancotto *et al.*, 2010; Brauer *et al.*, 2011; Nakamura *et al.*, 2012; Panciera *et al.*, 2012; Bertlan *et al.*, 2013; Rushton *et al.*, 2013; Chow & French, 2014; Marco *et al.*, 2017; Violette & Ledbetter, 2017; Aicher *et al.*, 2019; Camps *et al.*, 2019; Guglielmini *et al.*, 2019; Violette & Ledbetter, 2019; Domosławska & Zdunczyk, 2020; Orlandi *et al.*, 2020; Nakazawa *et al.*, 2021). O hipotiroidismo canino pode ocorrer em associação com outros distúrbios endócrinos, como hipoadrenocorticismo (doença de Addison) (McGonigle *et al.*, 2013; Vanmal *et al.*, 2016) e diabetes *mellitus* (Johnstone *et al.*, 2014), estando relatada a insulinoresistência em cães diabéticos hipotiroideus (as HT mantêm um bom equilíbrio homeostático da glicose, agindo como agonistas e antagonistas da insulina. O hipotiroidismo pode afetar esse equilíbrio e alterar o metabolismo da glicose, levando à insulinoresistência) (Hess, 2010; Hofer-Inteeworn *et al.*, 2012; Johnstone *et al.*, 2014). Embora distúrbios hemostáticos como a facilidade de contusão e a diminuição da concentração plasmática de antigénio do fator von Willebrand (vWf/Ag) estejam documentados em cães hipotiroideus, estudos realizados não demonstram uma relação entre a atividade do vWf/Ag ou do fator VIII e o status de HT (Panciera & Johnson, 1996; Heseltine *et al.*, 2005). A predisposição racial (*Doberman Pinscher*) existente para hipotiroidismo e doença de von Willebrand poderá justificar a associação relatada entre estes distúrbios (Scott-Moncrieff, 2007). É raro um animal hipotiroideu ser levado a uma consulta de urgência num estado comatoso, no entanto, temperaturas ambiente baixas (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004), infeções (Giralico *et al.*, 2021), terapia com diuréticos (Atkinson & Aubert, 2004), terapia com glucocorticoides (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004) e cirurgia (por comprometer a capacidade dos mecanismos cardiovasculares e pulmonares compensatórios de responder a uma crise) (Pullen & Hess, 2006; Wood *et al.*, 2009) podem despoletar coma mixedematoso em animais hipotiroideus (Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015). O coma mixedematoso é uma variante rara de hipotiroidismo grave não controlado, caracterizada por fraqueza profunda, bradicardia, hipoventilação (com conseqüente hipoxemia e hipercapnia), depressão mental secundária a edema cerebral (inicialmente há uma diminuição ligeira do nível de consciência - depressão, que pode progredir para estupor e posteriormente coma), hipotensão, hipotermia severa (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004; Pullen & Hess, 2006; Giralico *et al.*, 2021) e edema da pele sem presença de depressões (Doliger *et al.*, 1995). O edema da pele é mais pronunciado na zona da cabeça,

podendo dar origem a uma expressão facial trágica (*facies tragica*), com aumento da espessura dos lábios e da testa e presença de pálpebras descaídas (Mooney, 2012).

#### **2.4. Apresentações clínicas associada a hipotiroidismo congénito**

Os animais afetados apresentam cabeça grande e larga, pescoço curto e largo, membros curtos e arqueados, canais auditivos estenóticos, pálpebras fechadas, erupção dentária retardada, macroglossia, ataxia, atrofia muscular, hipotermia constante, bradicardia, letargia, mixedema, pelagem deficiente, piodermatite recorrente, alopecia (Fyfe *et al.*, 2003; Muley *et al.*, 2010; Meirelles *et al.*, 2017), inapetência, letargia, crescimento atrofiado, constipação, alterações na marcha (Fyfe *et al.*, 2003; Muley *et al.*, 2010; Meirelles *et al.*, 2017; Kopke *et al.*, 2019), maturação óssea retardada, digenesia epifisária (Mooney & Anderson, 1993) e, em alguns casos, pode ser identificado bócio (Fyfe *et al.*, 2003; Pettigrew *et al.*, 2007).

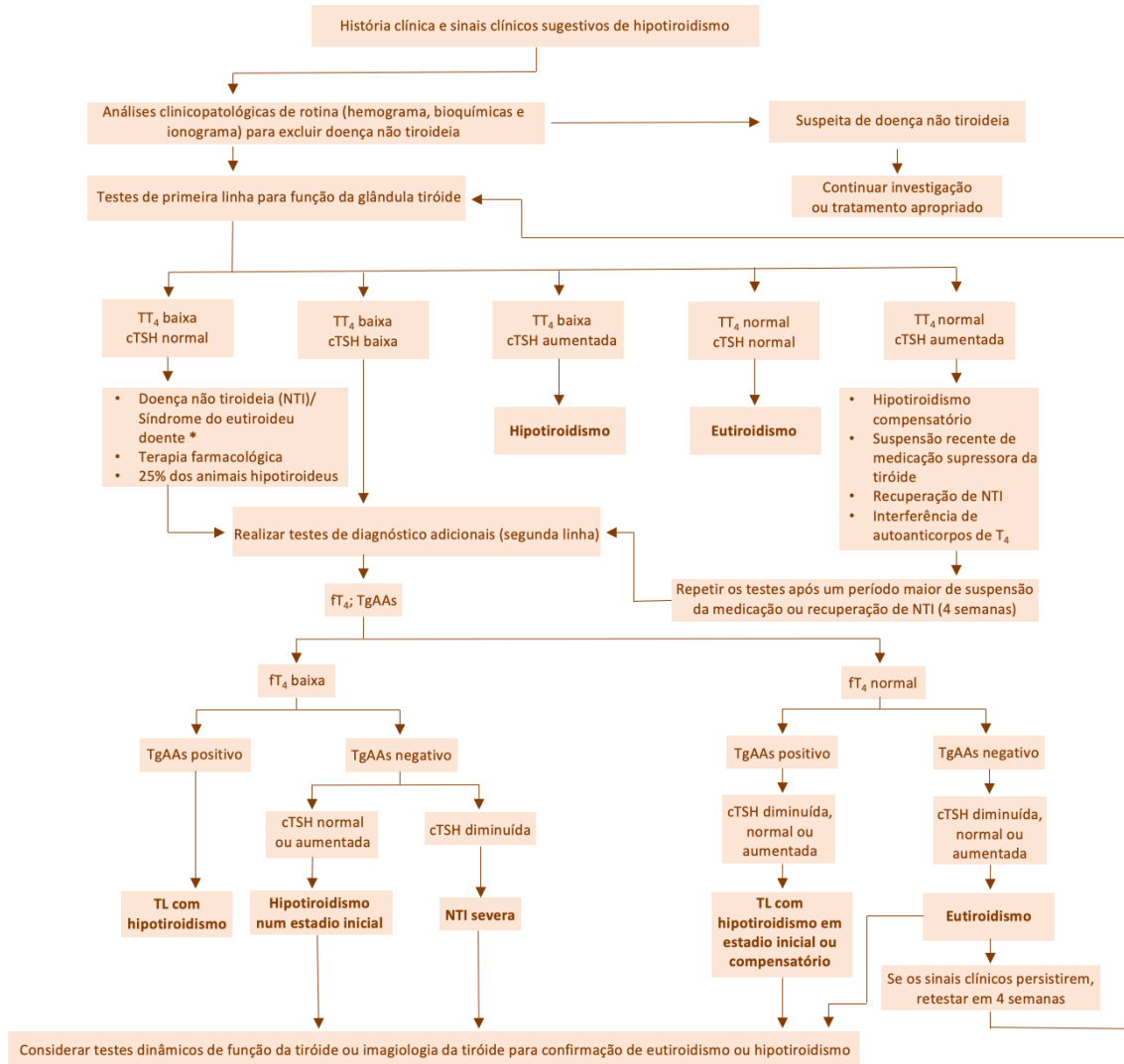
#### **2.5. Apresentações clínicas associada a hipotiroidismo secundário**

No hipotiroidismo secundário, para além do aparecimento dos sinais clínicos descritos na Tabela B (Apêndice) (Meirelles *et al.*, 2017), podem predominar outros, dependendo da causa subjacente. Se a causa for um tumor hipofisário, a apresentação clínica depende da atividade hormonal do tumor, da sua extensão e do grau de compressão/destruição das estruturas adjacentes. Em cães com deficiência combinada de hormonas da hipófise anterior, podem prevalecer sinais clínicos relacionados com a deficiência de outras hormonas hipofisárias. Nestes casos é frequente predominarem sinais de hipoadrenocorticismo, diabetes *insipidus* e disfunção hipotalâmica/talâmica. Apresentações clínicas associadas a deficiência de GH são menos prováveis de ser observadas pelo proprietário (Scott-Moncrieff, 2015).

#### **2.6. Meios complementares de diagnóstico**

O diagnóstico de hipotiroidismo deve ser baseado numa combinação de anamnese, manifestações clínicas, exame físico e anomalias clínico-patológicas compatíveis, apoiadas por testes de função da glândula tiróide (nomeadamente concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina - TT<sub>4</sub>, concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina - cTSH e concentração plasmática livre de tetraiodotironina/tiroxina - fT<sub>4</sub>) com valores alterados, só desta forma é possível obter um diagnóstico definitivo (Roopali *et al.*, 2020). Atualmente existe uma grande variedade de testes disponível para auxiliar no diagnóstico de hipotiroidismo, sendo que os testes com desempenho

diagnóstico mais significativo são os testes padrão: TT<sub>4</sub>, cTSH e fT<sub>4</sub> e os TgAAs (Apêndice - Tabela C). Se houver dificuldade em confirmar o diagnóstico de hipotiroidismo ou eutiroidismo utilizando os testes de diagnóstico padrão, devem ser considerados testes dinâmicos de função da tiróide ou técnicas de imagem da tiróide (Mooney, 2011). As etapas recomendadas na investigação de suspeita de hipotiroidismo em cães adultos e cachorros estão esquematizadas na Figura 4. No hipotiroidismo congénito, geralmente os sinais clínicos são muito evidentes e o valor de cTSH depende da etiologia. Esta hormona está aumentada em cães com disfunção primária da glândula tiróide com o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide intacto (por exemplo cães com CHG). Em animais com hipotiroidismo congénito consequente de disfunção hipotalâmica ou hipofisária, a cTSH não está aumentada (Scott-Moncrieff, 2015).



\* Por vezes a alteração nas concentrações dos testes de função da glândula tiróide são provocadas por

doenças agudas ou crónicas que não tenham origem tiroideia. Perante estas alterações num cão eutiroides, em resposta a um estado de doença, estamos na presença de uma doença não tiroideia (NTI) ou de um animal com síndrome do eutiroides doente (Mooney, 2017).

**Figura 4** - Representação esquemática das etapas recomendadas na investigação de suspeita de hipotiroidismo. TT4, Concentração plasmática total de tiroxina; cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante endógena canina; NTI, Doença não tiroideia; fT4, Concentração plasmática livre de tiroxina; T4, Tiroxina; TgAAs, Anticorpos anti-tiroglobulina; TL, tiroidite linfocítica (Adaptado de Finora & Greco, 2007; Mooney, 2012; Mooney, 2017)

## 2.6.1. Análises clínico-patológicas de rotina

### 2.6.1.1. Alterações laboratoriais

Há uma série de alterações laboratoriais associadas ao hipotiroidismo, sendo a maioria inespecífica e observada num vasto número de patologias. A presença destas anomalias suporta

o diagnóstico de hipotiroidismo em animais com sinais clínicos apropriados (Scott-Moncrieff, 2015). A realização de provas hematológicas e bioquímicas tem um papel preponderante na inclusão ou exclusão de NTIs, uma vez estas podem ser responsáveis pela apresentação clínica do paciente ou podem afetar a interpretação dos testes de função tiroideia (Mooney, 2017). Num estudo comparativo entre cães com hipotiroidismo e cães com NTI que apresentavam sinais clínicos semelhantes, os achados preditivos mais úteis foram a anemia, a neutropenia, a hipercolestolemia e o aumento da atividade da gamaglutamiltransferase (GGT) (Dixon *et al.*, 1999).

#### **2.6.1.1.1. Hemograma**

Em cerca de 30 a 40% dos cães hipotiroideus é identificada uma ligeira anemia normocítica, normocrômica e não regenerativa (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999; Mooney, 2011), consequente da diminuição da produção de eritropoietina (estimulada pelas HT) e da ausência de estimulação da medula óssea por parte das HT (Martinez *et al.*, 2019; Roopali *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2022). Esta anemia não é, muitas vezes, detetada no exame físico (Mooney, 2017) e a sua severidade geralmente reflete a cronicidade da patologia (Mooney, 2012). Na avaliação morfológica dos eritrócitos pode ser detetado um aumento do número de leptócitos, consequente do aumento da carga de colesterol na membrana eritrocitária. A contagem de leucócitos é geralmente normal (Scott-Moncrieff, 2015; Nelson & Maggiore, 2019) e a de trombócitos pode ser normal ou revelar a existência de trombocitose. O tamanho dos trombócitos é normal a diminuído em cães com hipotiroidismo (Sullivan *et al.*, 1993) devido à relação inversa existente entre a trombopoiese e a eritropoiese (Mooney, 2017).

#### **2.6.1.1.2. Bioquímicas e ionograma**

Aquando da presença de hipotiroidismo, tanto a síntese como a degradação lipídica estão reduzidas. Uma vez que a degradação é mais severamente afetada, ocorre a acumulação de lípidos plasmáticos (Sieber-Ruckstuhl *et al.*, 2022). Em cerca de 75% dos cães com hipotiroidismo é observada a presença de hipercolestolemia em jejum. A hipertrigliceridemia em jejum é um achado igualmente frequente (Hess *et al.*, 2003). Cerca de 30% dos cães com esta endocrinopatia apresentam um aumento ligeiro da atividade das enzimas hepáticas, nomeadamente aspartato aminotransferase (AST), ALT, ALP e GGT, possivelmente devido à deposição lipídica hepática (Dixon *et al.*, 1999; Rossmeisl *et al.*, 2009). Em 18 a 35% dos casos a creatina quinase (CK) está aumentada, possivelmente devido à miopatia hipotiroideia. Cães

hipotiroideus podem ter um aumento ligeiro a moderado na atividade sérica de lactato desidrogenase (LDH) (Dixon *et al.*, 1999; Rossmesl *et al.*, 2009). Em 36 a 82% dos casos, a concentração de frutamina está elevada, presumivelmente por redução do *turnover* proteico e não devido a hiperglicemia significativa prolongada (Dixon *et al.*, 1999; Reusch *et al.*, 2002). Por esta razão, a concentração de frutamina pode não ser um bom indicador de controle glicémico em cães hipotiroideus com diabetes *mellitus* concomitante (Mooney, 2017).

Relativamente a alterações encontradas no ionograma, foi relatada hipercalcemia ligeira em cães adultos com hipotiroidismo e em cães com hipotiroidismo congénito (Lobetti, 2011). Hiponatremia ocorre frequentemente em animais em coma mixedematoso (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004).

### 2.6.2. Testes endócrinos de função da glândula tiróide

Os testes de primeira linha para o diagnóstico de hipotiroidismo são a TT<sub>4</sub> e a cTSH. Valores elevados de cTSH associados a valores baixos de TT<sub>4</sub> representam, provavelmente, hipotiroidismo primário com alto grau de especificidade (>90%), o que torna esta combinação o *gold standard* de diagnóstico inicial para hipotiroidismo. Se aos testes de primeira linha, se aliarem os de segunda linha (fT<sub>4</sub> e TgAAs) consegue diferenciar-se, com elevado grau de confiança, animais hipotiroideus de eutiroideus doentes. A necessidade de uso de testes dinâmicos de função da tiróide (estimulação com TSH ou TRH), tem vindo a diminuir na prática clínica devido à sua baixa disponibilidade e ao desenvolvimento dos testes endócrinos de primeira e segunda linha referidos (Mooney & Shiel, 2012).

Existem múltiplos fatores além da função intrínseca da tiróide que podem alterar os valores de TT<sub>4</sub>, fT<sub>4</sub> e cTSH, incluindo a idade, raça, gestação, cirurgia/anestesia, ingestão dietética excessiva de iodo, presença de autoanticorpos de HT, NTI's e alguns fármacos (Apêndice - Tabela D). Estes fatores podem ter implicações no que diz respeito à interpretação clínica dos resultados obtidos nos testes de função da glândula tiróide (Nachreiner, 1992; Nachreiner *et al.*, 2002; Daminet & Ferguson, 2003; Daminet *et al.*, 2003; Gulikers & Panciera, 2003; Sauvé *et al.*, 2003; Frank *et al.*, 2005; Geffen *et al.*, 2006; Shiel *et al.*, 2007b; Panakova *et al.*, 2008; Seavers *et al.*, 2008; Shiel *et al.*, 2008; Wood *et al.*, 2009; Sheerer *et al.*, 2013; Hegstad-Davies *et al.*, 2015; Thuróczy *et al.*, 2016; Nishii *et al.*, 2019; Cecere *et al.*, 2020; Gjaldbæk *et al.*, 2021; Taszkun *et al.*, 2021; Lenfest *et al.*, 2022). Fatores como o sexo, fase do ciclo éstrico, condição corporal (CC), jejum e atividade física podem afetar significativamente a concentrações destas hormonas (Apêndice - Tabela D) (Hill *et al.*, 2001; Panciera *et al.*, 2003;

Evason *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2004a; Krogh *et al.*, 2014; Thuróczy *et al.*, 2016; Gjaldbæk *et al.*, 2021; Lenfest *et al.*, 2022), mas raramente têm consequências para a interpretação clínica (Mooney, 2017).

#### **2.6.2.1. Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina (TT<sub>4</sub>)**

A TT<sub>4</sub> mede as hormonas de T<sub>4</sub> ligadas a proteínas plasmáticas e as que circulam livres no sangue (Scott-Moncrieff, 2015), estando diminuída na maioria dos cães com hipotiroidismo.

A sensibilidade diagnóstica da TT<sub>4</sub> é excelente (95%) e como tal a sua medição é considerada um teste de primeira linha para a função da tiróide (Mooney, 2017). Resultados dentro do intervalo de referência são frequentemente utilizados para descartar hipotiroidismo, visto que menos de 5% dos cães hipotiroideus apresentam valores dentro do intervalo de referência ou aumentados (Dixon *et al.*, 1999), no entanto, a presença de autoanticorpos de tetraiodotironina/tiroxina (T<sub>4</sub>AAs), podem aumentar falsamente os resultados deste teste. Os T<sub>4</sub>AAs estão presentes em menos de 2% das amostras de cães com suspeita de hipotiroidismo, aumentando para 14% em cães com hipotiroidismo TgAAs positivos. Por esta razão, esta patologia não deve ser descartada por valores de TT<sub>4</sub> dentro do intervalo de referência ou aumentados (Nachreiner *et al.*, 2002; Graham *et al.*, 2007). Uma vez que no hipotiroidismo há uma maior prevalência de autoanticorpos de triiodotironina (T<sub>3</sub>AAs) (que interfere com a medição da concentração plasmática total de triiodotironina - TT<sub>3</sub>) e pelo facto da TT<sub>3</sub> ser mais afetada pelas NTIs, recorre-se à medição da TT<sub>4</sub> em vez da TT<sub>3</sub> para o diagnóstico desta patologia (Mooney, 2017). Os T<sub>3</sub>AAs estão presentes em aproximadamente 5% das amostras de cães suspeitos de hipotiroidismo, e em mais de 40% das amostras de cães hipotiroideus com presença de TgAAs (Nachreiner *et al.*, 2002; Graham *et al.*, 2007).

Este teste é bastante útil para incluir o hipotiroidismo como um possível diagnóstico diferencial, no entanto, isoladamente não confirma a presença desta patologia (Mooney, 2017) devido à sua baixa especificidade (75%), causada por múltiplos fatores não tiroideus que resultam na diminuição deste valor em animais eutiroideus (Shiel *et al.*, 2010; Mooney, 2017). Em casos de coma mixedematoso, os valores de TT<sub>4</sub> são geralmente baixos ou indetetáveis (Atkinson & Aubert, 2004; Scott-Moncrieff, 2015).

### **2.6.2.2. Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina (cTSH)**

A maioria dos cães hipotiroídeos sofrem de hipotiroidismo primário, sendo espetável que a cTSH esteja aumentada nestes animais por ausência de *feedback* negativo por parte das HT (Mooney, 2017). Apenas cerca de 60 a 80% dos cães com esta endocrinopatia apresentam valores de cTSH aumentados (Peterson *et al.*, 1997; Scott-Moncrieff *et al.*, 1998; Dixon & Mooney, 1999b; Boretti & Reusch, 2004; Corsini *et al.*, 2021), o que demonstra que uma larga percentagem de animais hipotiroídeos apresenta valores dentro do intervalo de referência (Peterson *et al.*, 1997; Ramsey *et al.*, 1997; Bruner *et al.*, 1998; Scott-Moncrieff *et al.*, 1998; Dixon *et al.*, 1999; Kooistra *et al.*, 2000a). Por esta razão a sensibilidade deste teste é moderada (75%) (Mooney, 2012). Alguns estudos demonstram que a secreção hipofisária de cTSH tende a diminuir com a cronicidade do hipotiroidismo, presumivelmente devido à dessensibilização do recetor de TRH (Lee *et al.*, 2001; Diaz-Espiñeira *et al.*, 2008a; Diaz-Espiñeira *et al.*, 2008b; Diaz-Espiñeira *et al.*, 2009), no entanto, poucos animais têm esta patologia durante o período de tempo necessário para induzir estas alterações (Mooney, 2017). Aquando da presença de hipotiroidismo central, os valores de cTSH são tão baixos que não são detetados (Mooney & Shiel, 2012).

A especificidade diagnóstica deste teste é relativamente boa (80%) (Mooney, 2012), resultados aumentados são menos comumente encontrados em cães eutiroídeos (apenas 20% dos casos) (Peterson *et al.*, 1997; Scott-Moncrieff *et al.*, 1998; Dixon & Mooney, 1999b; Boretti & Reusch, 2004). O aumento da cTSH em cães eutiroídeos apenas ocorre com NTIs em fase de recuperação e hipotiroidismo compensatório. Pela cTSH não ter uma sensibilidade e especificidade excelentes, não é recomendada a sua medição isolada (Mooney & Shiel, 2012). A especificidade diagnóstica da cTSH aumenta quando combinada com a medição da TT<sub>4</sub>, como tal a interpretação dos resultados de ambos os testes deve ser feita em conjunto (Apêndice - Tabela E) (Dixon & Mooney, 1999b; Boretti & Reusch, 2004). Em casos de coma mixedematoso, o valor de cTSH é variável, estando geralmente aumentado (Atkinson & Aubert, 2004; Scott-Moncrieff, 2015).

### **2.6.2.3. Concentração plasmática livre de tetraiodotironina/tiroxina (fT<sub>4</sub>) - Técnica de diálise de equilíbrio**

A fT<sub>4</sub> é a fração metabolicamente ativa de T<sub>4</sub>, que circula livre no sangue e se encontra disponível para ser absorvida pelos tecidos. É possível fazer a medição da fT<sub>4</sub> através de

diversos métodos (Mooney, 2017). A técnica de diálise de equilíbrio é a mais precisa na medição (Mooney *et al.*, 2008) uma vez que é a menos afetada por NTIs que possam estar presentes (Schachter *et al.*, 2004). O valor da  $fT_4$  está abaixo do intervalo de referência na maioria dos cães com hipotiroidismo (Dixon & Mooney, 1999b). Pelo facto de uma pequena percentagem de cães hipotiroideos (20%) ter valores de  $fT_4$  dentro do limite inferior do intervalo de referência, a sensibilidade diagnóstica deste teste diminui (80%) (Peterson *et al.*, 1997; Dixon & Mooney, 1999b; Mooney & Shiel, 2012). Cães hipotiroideos com valores normais de  $fT_4$  podem encontrar-se numa fase inicial da patologia, durante a qual o organismo tenta manter estes valores adequados (Mooney, 2011).

Uma vez que a  $fT_4$  é menos afetada do que a  $TT_4$  por fatores não tiroideos, incluindo a presença de  $T_4$ AAs (Mooney, 2011), a sua especificidade é excelente (>90%), sendo considerado o teste mais preciso para o diagnóstico de hipotiroidismo. Valores de  $fT_4$  baixos estão relatados em apenas 10% dos animais eutiroideos submetidos à investigação de hipotiroidismo (Dixon & Mooney, 1999b). Apesar de ter uma especificidade superior à da  $TT_4$ , este teste não é considerado de primeira linha para o diagnóstico de hipotiroidismo por ser mais dispendioso, estar menos disponível, a sua realização ser mais morosa (24 a 48 horas), ser menos sensível e poder estar sujeito a um maior número de erros experimentais. A  $fT_4$  é então reservada para animais que apresentem valores de  $TT_4$  diminuídos com  $cTSH$  dentro do intervalo de referência, com o objetivo de distinguir hipotiroidismo real de animais com síndrome do eutiroideu doente. Nestes casos, hipotiroideos verdadeiros vão apresentar valores de  $fT_4$  diminuídos, ao contrário dos cães com síndrome do eutiroideu doente, em que a  $fT_4$  está aumentada (Mooney & Shiel, 2012).

### **2.6.3. Anticorpos anti-tiroglobulina (TgAAs) – Método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)**

Resultados positivos de TgAAs indicam a existência de TL, no entanto, estes anticorpos podem estar em circulação muito antes de um cão se tornar clinicamente hipotiroideu (Graham *et al.*, 2007). Este teste, não fornecendo informação acerca da função da tiróide, é sugestivo de patologia subjacente, uma vez que um animal TgAAs positivo pode ter TL subclínica. Este estágio pode estar presente durante anos sem evoluir para um estado de hipotiroidismo clínico (Mooney & Shiel, 2012). Por ser incomum um animal que tenha NTI ser positivo para TgAAs, um teste positivo suporta indiretamente o diagnóstico de hipotiroidismo (Nachreiner *et al.*, 1998; Dixon & Mooney, 1999a; Lee *et al.*, 2004b). Em animais eutiroideos,

a existência de falsos positivos pode dever-se a um aumento de TgAAs após vacinação (Scott-Moncrieff *et al.*, 2002). Embora raro, alguns cães eutiroideos TgAAs positivos, nunca progridem para hipotiroidismo. A utilização deste teste pode ser útil para criadores, visto que é um marcador de TL em cães saudáveis, desta forma animais com TL e consequente predisposição para hipotiroidismo podem ser eliminados dos programas de reprodução. Uma das vantagens da utilização deste teste é a existência de um método de medição específico para cães comercialmente disponível. O facto dos TgAAs não serem afetados por fármacos constitui também uma vantagem. Por outro lado, o facto de nem todos os cães hipotiroideos terem TL e mesmo os que têm poderem atingir uma fase de hipotiroidismo clínico com deteção de anticorpos negativa devido à cronicidade da patologia, apresentam-se como desvantagens da utilização deste teste. Por estas razões a ausência de TgAAs não exclui a ocorrência de TL ou hipotiroidismo (Mooney & Shiel, 2012). Consequentemente, este teste não é um indicador sensível de disfunção da glândula tiróide, mas por ter uma elevada especificidade para TL é considerado como teste de segunda linha para o diagnóstico de hipotiroidismo, muitas vezes em conjunto com a  $fT_4$ , em casos cujos valores de  $TT_4$  e  $cTSH$  não sejam confirmatórios (Mooney, 2011). Dos vários testes existentes no mercado, o que utiliza o método ELISA é o mais sensível e específico, apresentado uma percentagem de falsos positivos, em animais com outras patologias endócrinas, inferior a 5% (Nachreiner *et al.*, 1998; Mooney, 2017).

A ocorrência e progressão da TL podem variar de acordo com a raça e idade do animal. Animais TgAAs positivos atingem o pico entre os 4 e os 6 anos, com posterior diminuição consequente da destruição da tiróide, sendo por isso menor a probabilidade de cães com idade superior a 10 anos serem TgAAs positivos. Este teste é por isso menos relevante em animais geriátricos (Graham *et al.*, 2007). De notar, que o diagnóstico definitivo de hipotiroidismo primário causado por TL requer a realização de biópsia da tiróide (Mooney, 2017).

#### **2.6.4. Biópsia de pele**

Quando os testes de diagnóstico de triagem não são capazes de atribuir uma causa para a suspeita existente de alopecia endócrina, são frequentemente realizadas biopsias de pele (Nelson & Maggiore, 2019). Múltiplas alterações histológicas inespecíficas estão associadas a várias endocrinopatias, no entanto, a presença de músculos eretores do pelo vacuolados e/ou hipertrofiados, aumento da quantidade de mucina dérmica e derme espessada, são alterações histológicas consideradas específicas do hipotiroidismo (Pieper *et al.*, 2017). Se tiver ocorrido

o desenvolvimento de um pioderma secundário, pode estar presente um infiltrado de células inflamatórias variável (Nelson & Maggiore, 2019).

### **2.6.5. Testes endócrinos dinâmicos de função da glândula tiróide**

Os testes dinâmicos de função da tiróide são testes de estimulação da glândula. Já foram utilizados, no passado, de forma rotineira para o diagnóstico de hipotiroidismo, no entanto, o desenvolvimento dos testes de primeira e segunda linha anteriormente descritos evita a necessidade da sua utilização na investigação de rotina desta patologia (Mooney, 2011). Estes testes estão atualmente reservados para circunstâncias específicas em que o diagnóstico não possa ser confirmado de outra forma ou para estudos específicos relativos à utilização de novos métodos de diagnóstico de hipotiroidismo, onde é necessário um método independente e confiável para diferenciar hipotiroidismo de eutiroidismo (Mooney, 2017).

#### **2.6.5.1. Teste de estimulação com TSH**

O teste de estimulação com TSH já foi considerado o *gold standard* para o diagnóstico de hipotiroidismo, por ser o teste individual mais fiável de todos (Mooney, 2012). Através da administração intravenosa (IV) de uma dose suprafisiológica de TSH exógena, obtém-se a estimulação máxima da glândula tiróide. A medição da TT<sub>4</sub> tem de ser realizada antes da administração (*pré-pill*) e 6 horas após a administração (*pós-pill*), fornecendo uma boa avaliação da capacidade de reserva funcional da glândula (Mooney 2017). No hipotiroidismo espera-se uma estimulação mínima, ou seja, valores de TT<sub>4</sub> inferiores aos de referência pré e pós-*pill* de TSH exógeno (Ferguson, 2007; Mooney & Shiel, 2012). Se a TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* for superior ao intervalo de referência ou 1,5 vezes superior ao valor de TT<sub>4</sub> pré-*pill* (basal), estamos perante um cão eutiroides (Boretti *et al.*, 2006a; Diaz-Espiñeira *et al.*, 2007). Valores dentro do intervalo de referência, são mais complicados de analisar, daí a sua interpretação dever ser feita de acordo com os sinais clínicos apresentados pelo animal e a severidade de doenças sistêmicas concomitantes que possam existir (Mooney, 2017). Atualmente utiliza-se a hormona tiroestimulante/tirotropina recombinante humana (rhTSH) por não terem sido relatadas reações adversas em cães após a sua administração IV (Sauvé & Paradis, 2000; Boretti *et al.*, 2006a; Boretti *et al.*, 2006b; Daminet *et al.*, 2007; Boretti *et al.*, 2009), contrariamente à hormona tiroestimulante/tirotropina bovina (Boretti *et al.*, 2006b; Daminet *et al.*, 2007). Deve realizar-se a administração IV de 150 mg/cão de rhTSH por forma a aumentar o poder

discriminatório entre hipotiroidismo e síndrome do eutiroideu doente e para eliminar a interferência de alguns fármacos (Boretti *et al.*, 2009).

Este teste não pode ser utilizado para avaliar a função da tiróide em cães tratados com levotiroxina sódica (*l*-tiroxina), devido à atrofia desta glândula causada por este fármaco. Nestes casos o tratamento deve ser descontinuado durante 6 a 8 semanas antes de ser efetuado o teste (Mooney, 2017).

#### **2.6.5.2. Teste de estimulação com TRH**

O teste de estimulação com TRH já foi recomendado como uma alternativa útil ao teste de estimulação com TSH, no entanto, é bastante menos fiável do que o uso combinado dos testes de primeira linha atualmente disponíveis. Como tal, atualmente, o seu uso não é recomendado (Mooney, 2011) e está confinado aos testes de pesquisa (Mooney, 2017). Este teste consiste na administração de uma dose de 0,1 mg/Kg de TRH exógeno (Lothrop *et al.*, 1984), combinada com a medição dos valores de TT<sub>4</sub> pré-*pill* e 4 horas pós-*pill* (Sparkes *et al.*, 1995). Na melhor das hipóteses, perante uma boa resposta do TT<sub>4</sub> ao TRH, é possível excluir com segurança o hipotiroidismo. No entanto, a ausência de resposta não confirma a existência desta patologia, visto que este achado é bastante comum numa ampla variedade de NTIs e em cães que estejam a fazer terapia medicamentosa com determinados fármacos (Frank, 1996). A resposta da cTSH à administração de TRH (10 µg/Kg IV) também pode ser avaliada (Diaz-Espiñeira *et al.*, 2008b) através da medição da cTSH pré-*pill* e 30 minutos pós-*pill*. Em cães hipotiroideus há uma resposta limitada do cTSH ao TRH e este teste adiciona pouco às informações que se obtém com os testes de primeira linha (Scott-Moncrieff & Nelson, 1998).

#### **2.6.6. Imagiologia**

A imagem da glândula tiróide tem um papel bem estabelecido na investigação de neoplasias tiroideias em cães. O desenvolvimento da ecografia e de técnicas mais avançadas de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), potenciaram nos últimos anos o interesse pelo uso de técnicas imagiológicas para o diagnóstico de hipotiroidismo canino (Taeymans *et al.*, 2007b; Daniel & Neelis, 2014). Este interesse prende-se com o facto de os achados imagiológicos serem, teoricamente, menos afetados do que os testes que medem as concentrações hormonais por NTIs e fármacos. Embora as técnicas de imagem possam ser valiosas na investigação de casos complexos de hipotiroidismo, são necessários estudos adicionais antes do seu uso ser recomendado em cenários clínicos mais

amplos (Mooney, 2012). As técnicas de seguida descritas fornecem informações acerca da aparência macroscópica da tiróide (Mooney, 2017).

#### **2.6.6.1. Exame radiográfico da glândula tiróide**

Geralmente, este exame não tem valor na investigação de hipotiroidismo primário adquirido devido à ausência de aumento da glândula. Em casos de neoplasia da tiróide, o exame radiográfico cervical pode revelar a presença de uma massa evidente no espaço caudal à faringe, com ou sem presença de mineralização de tecidos moles (Taeymans *et al.*, 2007b). Massas de grandes dimensões podem comprimir ou deslocar a traqueia ventralmente e provocar perda de espaço aéreo faríngeo (Gaschen, 2018). Em caso de desenvolvimento de metástases pulmonares, o exame radiográfico torácico tem uma grande sensibilidade na sua deteção, pelo que deve ser sempre realizado em casos de neoplasia da tiróide (Marks *et al.*, 1994). Caso haja envolvimento metastático dos linfonodos retrofaríngeos, pode ser visível um deslocamento ventral da faringe e perda do espaço aéreo faríngeo (Gaschen, 2018).

Em cães com hipotiroidismo congénito, o exame radiográfico permite identificar alterações características no esqueleto axial e apendicular (Mooney & Shiel, 2012). As alterações no esqueleto apendicular incluem encurtamento dos ossos longos, deformidades em *valgus* (resultantes da ossificação retardada dos ossos do carpo e tarso), disgenesia epifisária (centros epifisário formados de forma irregular, fragmentados ou pontilhados) e ossificação epifisária retardada. Ao nível do esqueleto axial, pode ser visível um encerramento das suturas do crânio retardado, encurtamento e alargamento do crânio e encurtamento dos corpos vertebrais com bordos ventrais recortados. Num estágio posterior pode desenvolver-se doença articular degenerativa (Taeymans *et al.*, 2007b; Pollard & Phillips, 2018).

#### **2.6.6.2. Exame ecográfico da glândula tiróide**

Em cães eutiroideos, os lobos da tiróide são fusiformes em corte longitudinal e triangulares em corte transversal, apresentam cápsula lisa (Wisner *et al.*, 1991; Wisner & Nyland, 1998; Taeymans *et al.*, 2007a), têm ecogenicidade homogénea e são isoecoicos ou hiperecoicos em comparação com o músculo esternotireóideo adjacente (Brömel *et al.*, 2006). Em contraste, cães hipotiroideos TgAAs positivos e negativos apresentam lobos tiroideos hipoeicoicos, redondos ou ovais nas imagens transversais e com comprimento, largura, altura, volume e área de secção transversal máximos diminuídos, quando comparados com animais com síndrome do eutiroideu doente ou eutiroideos. Em cães hipotiroideos TgAAs positivos a

ecogenicidade dos lobos da tiróide é geralmente homogénea, sendo heterogénea em animais TgAAs negativos (Brömel *et al.*, 2005; Reese *et al.*, 2005; Taeymans *et al.*, 2007a). O volume relativo da tiróide é considerado o parâmetro com maior especificidade na diferenciação entre animais hipotitoides e eutitoides (Reese *et al.*, 2005). Em caso de massa tiroideia, a ecografia permite guiar com precisão punções aspirativas por agulha fina (PAAFs), por forma a fazer biopsia (Neelis *et al.*, 2020).

A ecografia é o exame imagiológico mais adequado para observar a morfologia da tiróide. Outras vantagens da utilização deste exame imagiológico são a ampla disponibilidade, baixo custo, ausência de radiação ionizante, curta duração do exame e o facto de raramente ser necessária sedação ou anestesia (Taeymans *et al.*, 2007b). Os inconvenientes deste método são a existência de diferenças marcadas na imagem e dimensões da tiróide entre raças (Brömel *et al.*, 2006), de alta variabilidade interobservador e a dependência de um alto grau de habilidade e experiência do operador (Mooney, 2012).

#### **2.6.6.3. Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM)**

Estão descritos, para cães saudáveis, achados de TC e RM da glândula tiróide (Taeymans *et al.*, 2008), no entanto, a comparação com cães hipotiroideus não foi ainda realizada. Teoricamente alterações no tamanho e parênquima da tiróide permitem diferenciar cães hipotiroideus de eutiroideus (Mooney & Shiel, 2012). Dada a natureza dispendiosa e a necessidade de anestesia destas investigações é pouco provável que venham a desempenhar um papel significativo no diagnóstico de hipotiroidismo primário em cães. Por sua vez, estes métodos desempenham um papel promissor na investigação de hipotiroidismo central associado a lesões estruturais hipofisárias e/ou hipotalâmicas (Mooney, 2017).

#### **2.6.6.4. Cintigrafia**

A cintigrafia é uma técnica de medicina nuclear que permite avaliar a função tiroideia através da administração de tecnécio-99m ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) ou iodo radioativo ( $^{123}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$ ), seguida da quantificação da captação tiroideia usando uma câmara ou contador de cintilação. O uso de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  é preferível pela sua semi-vida mais curta, menor custo, captação mais rápida e menor dose de radiação quando comparado ao  $^{123}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$  (Mooney, 2012). Devido à sua precisão, a cintigrafia é considerada uma das ferramentas diagnósticas *gold standard* para diferenciar cães hipotiroideus de eutiroideus (Yun *et al.*, 2022), sendo valiosa na investigação de massas tiroideia em cães (Diaz-Espiñeira *et al.*, 2007), na investigação de hipotiroidismo central e na

diferenciação da digenesia da disormonogênese no hipotiroidismo congénito (Taeymans *et al.*, 2007b; Pinilla *et al.*, 2009). O procedimento envolve a administração IV de 140 a 160 MBq de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , com imagem da tiróide 40 a 60 minutos depois (Diaz-Espiñeira *et al.*, 2007). Os valores de captação variam entre 0,03 a 0,26% em cães com hipotiroidismo e entre 0,39 a 1,86% em animais eutiroides (Shiel *et al.*, 2012). A cintigrafia é um método promissor para confirmação de eutiroidismo em raças cujo diagnóstico de hipotiroidismo é dificultado pela diminuição da concentração de múltiplas hormonas em animais saudáveis (Pinilla *et al.*, 2009). No cão está comprovado que os glucocorticoides podem diminuir a captação de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  pela tiróide (Shiel *et al.*, 2012). Atualmente existe escassez de informação relativa à influência de vários fatores, como NTIs e fármacos na captação tiroideia, pelo que os resultados devem ser interpretados em conjunto com os achados clínicos, clinico-patológicos e resultados dos meios complementares de diagnóstico de primeira e segunda linha. Esta técnica requer equipamentos especializados e instalações com isolamento de radiação (Mooney, 2012).

#### **2.6.7. Diagnóstico terapêutico**

Os ensaios terapêuticos com  $T_4$  devem ser considerados apenas em último recurso, uma vez que podem causar problemas diagnósticos subsequentes caso a resposta clínica seja subótima e pelo facto das suas ações farmacológicas poderem melhorar alguns sinais clínicos em cães eutiroides de forma inespecífica. Por estas razões, estes ensaios apenas devem ser realizados quando a suspeita de hipotiroidismo permanece alta, mas os testes diagnósticos se mostram repetidamente ambíguos. Aquando da realização destes ensaios, primeiramente deve ser definido um objetivo terapêutico e o intervalo temporal dentro do qual a avaliação do sucesso terapêutico será feita. Um mês após o início da suplementação, deve ser realizada a medição da  $TT_4$  e cTSH, 6 horas pós-*pill*, para confirmar se a dose está adequada. Caso não esteja, deve ser aumentada e após 14 dias testar novamente. Quando a meta clínica é atingida dentro do tempo previamente estabelecido, a terapia deve ser interrompida e caso o reaparecimento dos sinais clínicos coincida com esta interrupção e o seu desaparecimento com a posterior reintrodução da terapia, está confirmada a existência de hipotiroidismo (Ferguson, 1994; Mooney, 2012). Caso os sinais clínicos não desapareçam com o início do tratamento ou se desaparecerem e não reaparecerem após a interrupção da terapia, o hipotiroidismo fica excluído (Mooney, 2012).

### 2.6.8. Testes genéticos para hipotiroidismo e tiroidite linfocítica

Em determinadas raças há uma natureza hereditária do hipotiroidismo (Ziener *et al.*, 2015), o que faz com que haja um grande interesse, especialmente por parte dos criadores, em testes genéticos capazes de identificar animais com maior risco de desenvolver a patologia. No caso dos reprodutores a triagem com testes de primeira linha para o diagnóstico de hipotiroidismo não é sensível, visto que a maioria dos animais não desenvolve doença clínica no período até à sua primeira reprodução. As condições imunomediadas, como a TL, têm muitas vezes uma componente genética na sua etiologia (Kennedy *et al.*, 2006c), pelo que a presença de TgAAs pode fornecer informação muito útil, uma vez que estes anticorpos têm o seu pico de prevalência numa idade mais precoce que o hipotiroidismo. É recomendado que este teste seja feito a cada 1 ou 2 anos, a partir dos 12 meses de idade (Mooney, 2012). Testes genéticos para determinados haplótipos e alelos dos genes que codificam o antígeno leucocitário canino (DLA), conhecidos por aumentar o risco de hipotiroidismo primário causado por TL tornar-se-ão, provavelmente, mais disponíveis no futuro (Kennedy *et al.*, 2006c; Bianchi *et al.*, 2015; Ziener *et al.*, 2015; Gershony *et al.*, 2019). Pelo facto de o desenvolvimento desta patologia ser complexo e multifatorial é complicado recomendar práticas específicas de reprodução com base nos resultados dos testes mencionados (Mooney, 2012). Nem todos os haplótipos e alelos DLA reconhecidos conferem risco significativo em todas as raças (Ziener *et al.*, 2015) e nem todos os cães TgAAs positivos se tornam hipotiroideus (Mooney, 2012).

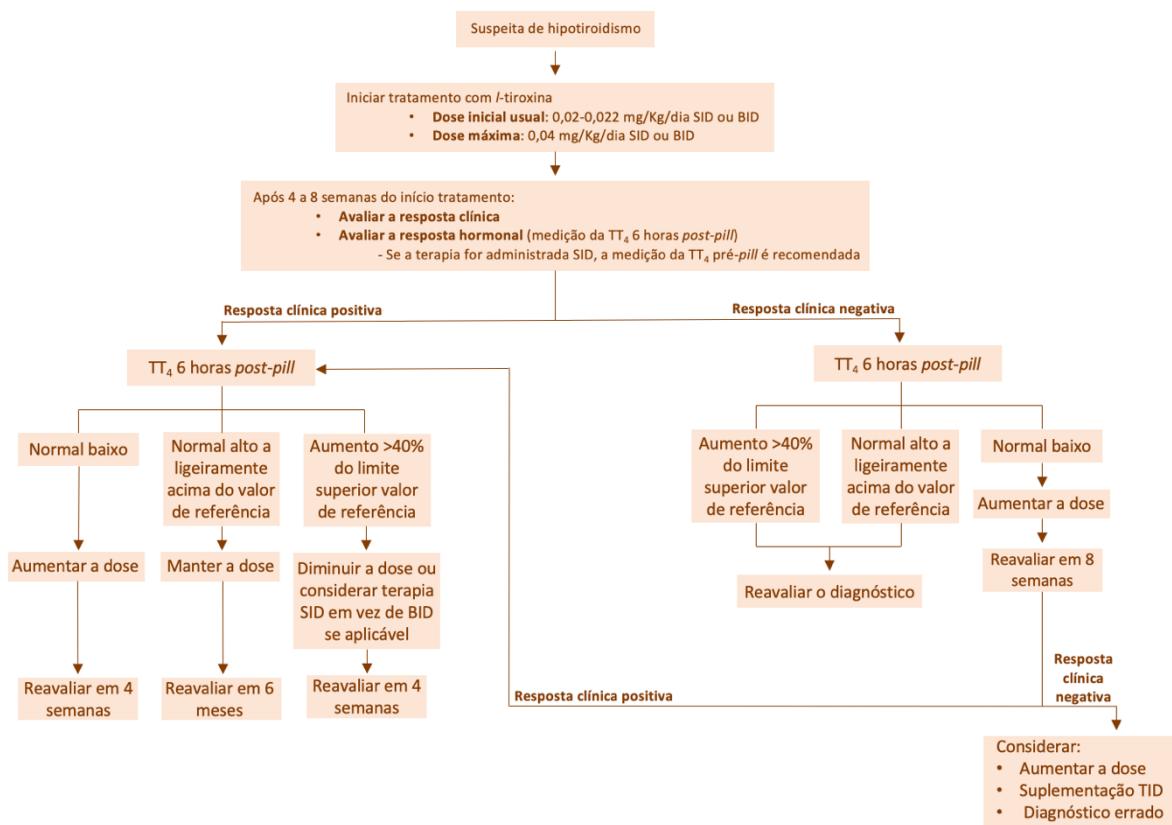
### 2.6.9. Diagnóstico em cães previamente tratados

A administração exógena de T<sub>4</sub> a um cão eutiroideu saudável suprime a secreção de cTSH e causa atrofia tirotrófica hipofisária, com conseqüente atrofia da tiróide. Quando se pretende determinar se um cão que está a receber suplementação com T<sub>4</sub> é efetivamente hipotiroideu deve ser feita a interrupção na suplementação e a medição da TT<sub>4</sub>, idealmente, 6 a 8 semanas após a interrupção (Scott-Moncrieff, 2015). Se a medição da TT<sub>4</sub> for realizada antes deste período de tempo, o valor obtido pode ser sugestivo de hipotiroidismo num cão previamente eutiroideu (Panciera *et al.*, 1989).

## 2.7. Tratamento

Todos os cães hipotiroideus requerem terapia crónica de reposição hormonal da tiróide (Mooney, 2017). Estão disponíveis produtos liofilizados derivados de glândulas tiróides desidratadas de bovinos, ovinos e suínos (Mooney, 2012), embora os produtos sintéticos sejam

preferíveis por serem mais previsíveis e terem uma vida útil mais longa. O tratamento de eleição, independentemente da causa do hipotiroidismo, consiste na administração de T<sub>4</sub> sintética (*l*-tiroxina), uma vez que esta hormona é o principal produto de secreção da glândula tiróide e é a pró-hormona fisiológica do T<sub>3</sub> metabolicamente mais ativo. A administração de T<sub>3</sub> para além de contornar o processo fisiológico de deiodinação de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> (aumentando o risco de hipertiroidismo iatrogénico), tem um tempo de semi-vida mais curto, tendo de ser administrada um maior número de vezes. Produtos que contenham uma combinação de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> utilizados em humanos não são recomendados para cães, uma vez que a proporção é inadequada e resulta num excesso de T<sub>3</sub> (Mooney, 2017). A abordagem ao tratamento e à monitorização recomendada encontra-se esquematizada na Figura 5.



**Figura 5** - Representação esquemática da abordagem ao tratamento e monitorização recomendada aquando da suspeita de hipotiroidismo. BID, A cada 12 horas; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; Pré-*pill*, Antes da administração; SID, A cada 24 horas; TID, A cada 8 horas (*ter in die*); TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tiroxina; %, Percentagem; >, Maior; Kg, Quilograma; mg, Miligramma (Adaptado de Scott-Moncrieff, 2013; Scott-Moncrieff, 2015)

### 2.7.1. Dose e frequência da administração

A secreção diária de T<sub>4</sub> em cães ronda os 2,5 µg/Kg (Mooney, 2017), no entanto, para normalizar as concentrações de T<sub>4</sub> são necessárias doses IV, subcutâneas (SC) e por via oral (PO) mais altas (Hulter *et al.*, 1984). A dose IV tem de ser 4 vezes superior, embora as exigências para tal sejam desconhecidas. A dose PO é superior à IV, uma vez que a absorção GI estimada de T<sub>4</sub> ronda os 10 a 50% (Mooney, 2017). O conteúdo intraluminal, fatores dietéticos e bactérias intestinais que se ligam à T<sub>4</sub> e reduzem a sua biodisponibilidade podem ser responsáveis por esta má absorção GI. A biodisponibilidade da T<sub>4</sub> reduz aproximadamente 45% quando administrada com alimento (Traon *et al.*, 2008). A composição da dieta pode influenciar a absorção de T<sub>4</sub>, especialmente dietas ricas em fibra, pelo que é recomendável fornecer uma dieta consistente (Iemura *et al.*, 2013). Deve ser padronizada uma relação temporal entre a alimentação e a administração da *l*-tiroxina, para evitar variações acentuadas na absorção de T<sub>4</sub> de dia para dia (Mooney, 2012). A biodisponibilidade também é influenciada pelo produto utilizado, há uma maior variação na biodisponibilidade em produtos genéricos (Nachreiner & Refsal, 1992). Uma publicação indica que a formulação líquida oral tem o dobro da biodisponibilidade de um comprimido (Traon *et al.*, 2008), ao passo que um outro estudo no qual foram utilizados produtos diferentes, mostra que a biodisponibilidade de ambas as formulações é semelhante, o que demonstra que nem todos os produtos e formulações podem ser utilizados de forma intercambiável (Simpson *et al.*, 2013). Quando administrada oralmente a T<sub>4</sub> é absorvida rapidamente, o seu tempo de semi-vida sérico varia de 9 a 15 horas e atinge o pico da sua concentração 3 a 6 horas pós-*pill* (Nachreiner & Refsal, 1992; Nachreiner *et al.*, 1993; Dijn *et al.*, 2014; Traon *et al.*, 2008).

Embora a dose e frequência de administração da *l*-tiroxina seja controversa, a maioria dos estudos indica que uma dose entre 0,02-0,022 mg/Kg a cada 24 horas (SID) é suficiente na maioria dos casos, pelo menos inicialmente (Greco *et al.*, 1998; Dixon *et al.*, 2002; Traon *et al.*, 2009). Em cerca de 35% dos cães é necessário aumentar a dose inicial (Dixon *et al.*, 2002), podendo esta percentagem ser reduzida consoante a preparação de T<sub>4</sub> utilizada e garantindo uma dieta consistente (Traon *et al.*, 2009). Utilizando este protocolo, apenas 6 a 10% dos cães necessitam de uma redução da dose inicial (Nachreiner & Refsal, 1992). A dose de *l*-tiroxina pode variar entre 0,02-0,04 mg/Kg/dia e pode ser dada SID ou dividida e dada a cada 12 horas (BID) (Allerton, 2020). A resposta clínica à terapia SID é geralmente excelente, desde que sejam atingidas as concentrações pico adequadas de hormona circulante, uma vez que a ação biológica da T<sub>4</sub> excede em muito a sua semi-vida plasmática. A administração SID, para além

de ser mais barata a longo prazo, aumenta a *compliance* dos tutores (Greco *et al.*, 1998; Dixon *et al.*, 2002; Traon *et al.*, 2009). Por sua vez, a terapia BID resulta numa menor flutuação dos valores de TT<sub>4</sub> (Nachreiner & Refsal, 1992). A faixa terapêutica apropriada para cães hipotiroideos com NTIs concomitantes, geriátricos e em tratamento com fármacos que influenciam a TT<sub>4</sub> é desconhecida. O valor de TT<sub>4</sub> é mais baixo nestes cães, pelo que a decisão de ajustar a dose de *l*-tiroxina deve ser baseada essencialmente na resposta à terapia (Scott-Moncrieff, 2015). Cães com patologia cardíaca devem iniciar o tratamento com uma dose entre um quarto a metade da dose inicial usual de *l*-tiroxina (Phillips & Harkin, 2003; Paik *et al.*, 2016), pela razão referida no ponto 2.7.3.2.2. Cães hipotiroideos com hipoadrenocorticismo concomitante devem iniciar a suplementação com um quarto da dose inicial usual de *l*-tiroxina (Paik *et al.*, 2016), pela razão referida no ponto 2.7.3.2.3. Em animais com CHG por deficiência em TPO, aquando da realização de uma terapia BID com dose apropriada, o bócio persiste e o valor de cTSH permanece elevado apesar da normalização do valor de TT<sub>4</sub> (Fyfe *et al.*, 2003; Pettigrew *et al.*, 2007). O coma mixedematoso é uma emergência, o tratamento precoce e a terapia agressiva são essenciais para que o animal sobreviva. Como tal o diagnóstico deve ser feito clinicamente e a terapia iniciada sem esperar pelos resultados da TT<sub>4</sub> e cTSH. O tratamento consiste na suplementação com T<sub>4</sub> e na correção de distúrbios fisiológicos associados (Henik & Dixon, 2000). Geralmente a presença de NTIs concomitantes potenciam o coma mixedematoso, pelo que o seu tratamento é crítico. Por estar associado a uma redução significativa da taxa metabólica a administração PO, SC e intramuscular (IM) não é indicada numa fase inicial, pois a absorção do fármaco será imprevisível (Scott-Moncrieff, 2015). Nestes casos a suplementação com T<sub>4</sub> deve ser feita IV na dose 4-5 µg/Kg BID (Pullen & Hess, 2006). Assim que o animal estabilizar, a administração pode passar para PO. É espectável que a resolução do estado mental, da hipotensão e da fraqueza profunda ocorra em 30 horas (Mooney, 2017), no entanto, a morte por doença concomitante tardiamente identificada é frequente (Scott-Moncrieff, 2015).

### 2.7.2. Monitorização

O efeito de uma determinada dose de *l*-tiroxina varia de cão para cão e por esta razão a monitorização clínica, clínico-patológica e hormonal (TT<sub>4</sub> e cTSH) é de extrema importância para determinar a dose e a frequência de administração em cada animal. Como tal, pode ser necessário realizar vários reajustes ao longo do tratamento (Mooney, 2017). A suplementação

com *l*-tiroxina deve ser continuada no mínimo durante 6 a 8 semanas antes de avaliar criticamente a eficácia do tratamento (Scott-Moncrieff, 2015).

### **2.7.2.1. Resposta clínica e clinico-patológica**

Cães hipotiroídeos cujo tratamento se encontra adequado não devem apresentar sinais clínicos desta patologia, no entanto, a melhoria e desaparecimento dos mesmos pode levar semanas ou meses (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017). Geralmente, nas primeiras 2 semanas após o início da terapia há uma melhoria de alterações metabólicas como a letargia. Uma perda de peso de 10% é esperada nos primeiros 3 meses de tratamento (Dixon *et al.*, 2002). A melhoria das alterações dermatológicas ocorre geralmente 1 mês após o início do tratamento, podendo em alguns casos levar 2 a 3 meses a normalizar (Mooney, 2017). Devido ao ciclo normal do pelo, o seu crescimento deve ser notado após 3 meses de tratamento, podendo a resolução completa da alopecia levar mais 2 a 3 meses (Credille *et al.*, 2001). Regra geral, a função cardiovascular e alterações existentes no eletrocardiograma melhoram durante as primeiras 8 semanas de tratamento (Mooney, 2017; Guglielmini *et al.*, 2019). A sintomatologia neurológica tem uma resposta mais variável ao tratamento, sendo que as neuropatias periféricas melhoram geralmente 1 a 3 meses após o início do tratamento. Sinais clínicos relacionados com SNC podem demorar até 6 meses a normalizar, embora nem sempre a melhoria seja total (Utsugi *et al.*, 2014; Mooney, 2017). Sinais clínicos como megaesófago e paralisia laríngea tornam-se progressivamente menos severos num período de 4 a 5 meses, não havendo melhoria total (Jaggy, 1994).

As alterações clinico-patológicas associadas ao hipotiroidismo normalizam amplamente em paralelo com a resposta clínica (Dixon *et al.*, 2002). A suplementação com T<sub>4</sub> reverte rapidamente as alterações induzidas por esta patologia na adiponectina, leptina e na taxa de filtração glomerular (Gommeren *et al.*, 2009; Tvarijonaviciute *et al.*, 2013). Durante os primeiros 3 meses de tratamento os valores dos eritrócitos aumentam progressivamente e, geralmente, os valores séricos do colesterol e triglicérideos diminuem drasticamente (Mooney, 2017). Ao longo do tratamento, a concentração de frutamina diminui significativamente à medida que o *turnover* proteico aumenta (Dixon *et al.*, 2002; Tvarijonaviciute *et al.*, 2013). Estão relatadas alterações ligeiras na atividade da ALP, presumivelmente devido à mobilização dos depósitos lipídicos hepáticos, causada pelo início da suplementação com *l*-tiroxina e perda de peso consequente (Mooney, 2012).

### 2.7.2.2. Monitorização hormonal

A avaliação da resposta ao tratamento inclui a identificação do pico de TT<sub>4</sub>, como tal, esta medição deve ser efetuada 6 horas pós-*pill* de *l*-tiroxina. Em cães com boa resposta ao tratamento e cuja terapia é BID, espera-se um valor próximo do limite superior de referência (Greco *et al.*, 1998; Dixon *et al.*, 2002), devendo permanecer neste intervalo até à administração seguinte. Neste regime terapêutico, valores próximos do limiar inferior de referência estão associados a uma resposta clínica inadequada, devendo a dose de *l*-tiroxina ser aumentada (Dixon *et al.*, 2002). Aquando valores acima do intervalo de referência, a dose administrada deve ser reduzida, uma vez que pode induzir hipertiroidismo iatrogénico, apesar dos cães serem geralmente resistentes a tirotoxicose clínica grave. Em animais com terapia SID, o valor do pico de TT<sub>4</sub> sofre um aumento de cerca de 50 a 60% (Nachreiner & Refsal, 1992; Nachreiner *et al.*, 1993; Mooney, 2017). Enquanto a medição de TT<sub>4</sub> apenas fornece informação acerca do tratamento naquele dia específico, a medição de cTSH permite avaliar indiretamente a *compliance* do tutor, uma vez que proporciona uma avaliação da adequação do tratamento a longo prazo (Dixon *et al.*, 2002). Esta medição não tem valor em animais cuja cTSH não se encontrava aumentado antes do tratamento e não permite identificar casos de supersuplementação. Uma vez que valores normais de cTSH podem ser atingidos sem alcançar o controlo clínico (Mooney, 2017), um valor dentro do intervalo de referência não garante uma terapia adequada (Dixon *et al.*, 2002).

A monitorização hormonal deve ser realizada 4 a 8 semanas após o início da terapia e 4 semanas após reajustes da dose quando a resposta clínica é positiva. Aquando da presença de uma resposta clínica positiva e valor de TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* dentro do intervalo de referência, deve ser feita uma nova monitorização em 6 meses. Em casos em que a resposta clínica seja negativa e a TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* esteja diminuída, a reavaliação deve ser efetuada 8 semanas após o aumento da dose (Scott-Moncrieff, 2013).

### 2.7.3. Potenciais complicações associadas à terapia

#### 2.7.3.1. Overdose

Geralmente é necessária uma dose 10 a 20 vezes superior à dose padrão para induzir tirotoxicose clínica em cães (Shadwick *et al.*, 2013). Os sinais clínicos de overdose de suplementação com *l*-tiroxina incluem polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso (Mooney, 2017), taquipneia, hiperatividade, taquicardia e hipertermia, tremores e diarreia (Fine *et al.*, 2010), sendo que a maioria deve desaparecer alguns dias após a suspensão da terapia (Mooney,

2017). Animais idosos, com patologia cardíaca ou com hipoadrenocorticismo têm uma capacidade reduzida para metabolizar T<sub>4</sub>, como tal, apresentam um maior risco de tirotoxicose (Mooney, 2012).

### **2.7.3.2. Patologias concomitantes**

#### **2.7.3.2.1. Diabetes *mellitus***

O hipotiroidismo pode causar resistência à insulina, que se resolve com a suplementação com *l*-tiroxina (Ford *et al.*, 1993). Em cães hipotiroideos com diabetes *mellitus* insulino dependente concomitante, a glicémia deve ser monitorizada de forma cuidadosa nas primeiras 2 semanas de tratamento, uma vez que restabelecido o eutiroidismo há um aumento da sensibilidade à insulina e caso a dose da mesma não seja ajustada pode ser induzida hipoglicémia nestes animais (Hess & Ward, 1998; Scott-Moncrieff, 2015).

#### **2.7.3.2.2. Cardiomiopatia**

Em cães hipotiroideos com patologia cardíaca, o início da terapia com *l*-tiroxina pode provocar descompensação cardíaca devido ao aumento da necessidade de oxigénio pelo miocárdio, ao aumento da frequência cardíaca (FC) e à possível redução do tempo de enchimento ventricular (Scott-Moncrieff, 2015). Para evitar descompensação cardíaca, a dose administrada deve ser a referida no ponto 2.7.1.

#### **2.7.3.2.3. Hipoadrenocorticismo ou doença de Addison**

Cães hipotiroideos com Addison devem iniciar a reposição de mineralocorticoides e glucocorticoides antes da suplementação com *l*-tiroxina, uma vez que a terapia de suplementação com T<sub>4</sub> aumenta a taxa metabólica basal, podendo exacerbar os distúrbios eletrolíticos e causar uma crise *Addisoniana* (Scott-Moncrieff, 2015; Vanmal *et al.*, 2016). Para evitar agravar os distúrbios eletrolíticos, a dose administrada deve ser a referida no ponto 2.7.1.

### **2.7.4. Falha terapêutica**

As possíveis razões para que ocorra uma resposta clínica inadequada ao tratamento estão listadas na Tabela F (Apêndice) (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017). A causa mais comum é o diagnóstico incorreto de hipotiroidismo. O hiperadrenocorticismo pode ser confundido com hipotiroidismo, principalmente quando os sinais clínicos característicos de

hiperadrenocorticismo não estão presentes. Esta falha diagnóstica ocorre devido ao efeito supressor do cortisol na concentração sérica de HT (Scott-Moncrieff, 2015).

### **2.8. Prognóstico**

O prognóstico para cães com hipotiroidismo depende da causa subjacente (Scott-Moncrieff, 2015). Para um cão adulto com hipotiroidismo primário que faça suplementação com *l*-tiroxina, o prognóstico é excelente (Finora & Greco, 2007). No caso do coma mixedematoso, o prognóstico depende do reconhecimento e tratamento precoces, sendo a morte por doença concomitante tardiamente identificada frequente (Scott-Moncrieff, 2015). Em cachorros com hipotiroidismo congénito o prognóstico depende da gravidade das anomalias esqueléticas e articulares no momento em que é iniciado o tratamento. A maioria dos sinais clínicos desaparece com a terapia de suplementação, no entanto, o desenvolvimento anormal dos ossos e articulações pode levar ao aparecimento de patologias musculoesqueléticas, nomeadamente osteoartrite degenerativa (Greco *et al.*, 1991; Saunders & Jezyk, 1991). Cães com hipotiroidismo secundário causado por malformação congénita ou destruição da glândula pituitária têm um prognóstico reservado. Cães com nanismo pituitário têm uma expectativa de vida reduzida (Scott-Moncrieff, 2015).

### **III. Relatório de Estágio**

#### **1. Material e Métodos**

Nesta dissertação são expostos 4 casos clínicos de cães com hipotiroidismo adquirido com diferentes apresentações clínicas, acompanhados pela autora durante o estágio curricular no HVA.

Os dados apresentados neste relatório foram obtidos através da anamnese e exame físico realizados em consulta pela autora e através da consulta das fichas clínicas dos respetivos animais no *software* operativo do CAMV em questão (OranGest®). Os dados fornecidos pelos meios complementares de diagnóstico utilizados foram também consultados e apresentados neste relatório.

Para obter os elementos que constam nesta exposição, nenhum dos animais foi submetido a qualquer procedimento ou tratamento considerado dispensável, pelo que as normas de ética e bem-estar animal foram sempre cumpridas.

Toda a informação exibida nesta dissertação foi gentilmente cedida pelo HVA, com consentimento dos tutores.

A seleção dos casos em seguida apresentados justifica-se pela amplitude de apresentações clínicas retratada, desde as mais às menos comuns. Após estabelecer o diagnóstico e implementar o tratamento, todos os animais foram monitorizados com base na resposta clínica e hormonal.

## 2. Casos clínicos

### 2.1. Caso clínico 1 - Babalu

#### 2.1.1. História clínica e anamnese

Babalu, canídeo macho esterilizado com 7 anos de idade da raça Rafeiro Alentejano, *indoor* com acesso à rua controlado (passeio na rua 2 vezes ao dia e acesso ao jardim da habitação várias vezes ao dia, sempre vigiado) e coabita com 2 cães aparentemente saudáveis. Tem a vacinação *core*, vacinação para a leishmaniose e desparasitação interna e externa em dia. O Babalu apresentou-se à consulta por motivo de prurido moderado generalizado e presença de pústulas e crostas em todo o corpo. Até há 3 anos atrás era acompanhado noutro CAMV e a tutora reportou que apresentava desde os 2 anos de idade prurido ligeiro generalizado e otites recorrentes. Há cerca de 2 anos o prurido na zona das virilhas, do focinho e das almofadas plantares intensificou (prurido moderado), passando nessa altura a ser seguido no HVA. Foi reportado nessa consulta, pelo médico veterinário, CC 6/9, presença de eritema nas virilhas e focinho, escoriações nas virilhas e pododermatite húmida na zona das almofadas plantares dos membros torácicos. A citologia realizada na zona das almofadas plantares revelou a presença de cocos disseminados sem células inflamatórias e a citologia realizada na zona das virilhas tinha presença de bastantes cocos disseminados, neutrófilos degenerados e alguns cocos intracitoplasmáticos. O Babalu iniciou terapia sistémica com anti-histamínico e tópica com anti-inflamatório esteroide e antimicrobiano (Tabela 1). Não fez terapia antimicrobiana sistémica, uma vez que as lesões eram ligeiras e a evolução clínica com a medição prescrita foi positiva. Foi também feita dieta de restrição durante 8 semanas por suspeita de reação adversa ao alimento. A inexistência de melhorias clínicas permitiu a exclusão desta patologia.

**Tabela 1** - Terapia realizada pelo Babalu para o prurido moderado na zona do focinho, virilhas e almofadas plantares, com presença piodermatite na zona das virilhas e pododermatite bacteriana húmida na zona das almofadas plantares dos membros torácicos. BID, A cada 12 horas; PO, Via oral; mg, Miligrama; Kg, Quilograma

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
Hidroxizina	PO	2,0 mg/Kg	BID	2 semanas
Sulfato de neomicina + Bacitracina de zinco (formulação em pomada)	Tópica	Aplicar a quantidade necessária para cobrir todas as lesões	BID	2 semanas
Betametasona (formulação em pomada)	Tópica	Aplicar a quantidade necessária para cobrir todas as lesões	BID	2 semanas

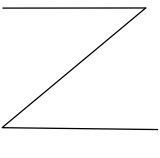
Há cerca de 1 ano, o Babalu apresentou novo episódio de prurido intenso, desta vez na zona do pavilhão auricular com duração de cerca de 4 meses. Nesta consulta o médico veterinário reportou manutenção da CC 6/9, presença de dor em ambos os ouvidos, eritema severo e cerúmen castanho escuro com odor a ranço na face interna de ambos os pavilhões auriculares e áreas com liquenificação ligeira na base de ambos os pavilhões auriculares. Devido à sintomatologia dermatológica apresentada foi realizada uma otoscopia bilateral. Neste exame foi detetada a presença de bastante cerúmen no interior do canal auditivo e confirmada a presença de otite externa bilateral sem rutura timpânica. A otite no ouvido direito era mais severa do que a presente no ouvido esquerdo. Foi realizada colheita de material, com auxílio de uma zaragatoa, de ambos os ductos auriculares do Babalu e posterior envio para citologia auricular em laboratório externo. Ambas as citologias revelaram a presença de *Malassezia spp.*. Foi prescrito, para a otite do Babalu, limpeza com solução auricular tópica contendo antisséptico e uma solução tampão quelante com ação antimicrobiana e potenciadora de antimicrobianos, seguida de aplicação de uma suspensão auricular tópica contendo antifúngico, anti-inflamatório esteroide e antimicrobiano (Tabela 2).

**Tabela 2** - Terapia realizada pelo Babalu para o prurido intenso na zona auricular (com presença de eritema intenso na face interna de ambos os pavilhões auriculares e liquenificação ligeira na base de ambos os pavilhões auriculares), provocado por otite externa bilateral sem rutura timpânica. BID, A cada 12 horas

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento	Modo de aplicação
Digluconato de clorexidina + TrisEDTA (solução auricular)	Tópica (intra-auricular)	Colocar quantidade suficiente para que o canal auricular fique completamente cheio	BID	2 semanas	Em ambos os canais auriculares: colocar a solução no interior do canal auricular e de seguida massajar durante alguns segundos a base do pavilhão auricular. Aguardar uns minutos e secar o canal auricular com auxílio de gaze
Nitrato de miconazol + Acetato de prednisolona + Sulfato de polimixina B (suspensão tópica)	Tópica (intra-auricular)	Aplicar 3 a 5 gotas em cada canal auricular	BID	2 semanas	Após colocação da solução de limpeza, quando o canal auricular estiver devidamente seco, colocar em ambos os canais auriculares e de seguida massajar durante alguns segundos a base do pavilhão auricular

Há cerca de 3 meses, o Babalu apresentou-se à consulta com recidiva de otite bilateral sem rutura timpânica semelhante ao episódio anterior. Foi realizada colheita de material, com auxílio de uma zaragatoa, de ambos os ductos auriculares e posterior envio para citologia auricular em laboratório externo. A citologia revelou a presença de otite bacteriana (cocobacilos) bilateral. Foi prescrito o início de terapia sistémica com anti-inflamatório esteroide e limpeza auricular bilateral com uma solução auricular tópica contendo anti-inflamatório não esteroide, antisséptico e uma solução tampão quelante com ação antimicrobiana e potenciadora de antimicrobianos (Tabela 3). Foi também enviada para laboratório externo outra zaragatoa com material do ducto auricular para realizar cultura de aeróbios e teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), por forma a iniciar terapia antimicrobiana tópica adequada. A cultura revelou a presença de *Staphylococcus pseudintermedius* e o TSA apenas apresentou resistência à penicilina G. Uma vez que o resultado da cultura foi mais moroso do que o resultado da citologia, apenas 5 dias mais tarde foi adicionado à terapia uma suspensão auricular tópica contendo antifúngico, anti-inflamatório esteroide e antimicrobiano para o qual a bactéria presente era sensível, neste caso a gentamicina (Tabela 3).

**Tabela 3** - Terapia realizada pelo Babalu para recidiva de otite bilateral sem rutura timpânica causada por *Staphylococcus pseudintermedius* sensível a gentamicina. BID, A cada 12 horas; PO, Via oral; SID, A cada 24 horas; Kg, Quilograma; mg, Miligrama; mL, Mililitro

	Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento	Modo de aplicação
<b>Abordagem terapêutica inicial</b>	Prednisolona	PO	0,5 mg/Kg	SID durante 7 dias e depois em dias alternados (EOD) durante mais 7 dias	14 dias	
	Trometamina + TrisEDTA + Álcool benzílico (Solução auricular)	Tópica (intra-auricular)	Colocar quantidade suficiente para que o canal auricular fique completamente cheio	BID	2 semanas	Em ambos os canais auriculares: colocar a solução no interior do canal auricular e de seguida massajar durante alguns segundos a base do pavilhão auricular. Aguardar uns minutos e secar o canal auricular com auxílio de gaze
<b>Medicação adicionada após realização de antibiograma e teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA)</b>	Nitrato de miconazol + Aceponato de hidrocortisona + Sulfato de gentamicina (Suspensão auricular)	Tópica (intra-auricular)	Colocar 1 mL em cada canal auricular	SID	5 dias	Após colocação da solução de limpeza, quando o canal auricular estiver devidamente seco, colocar em ambos os canais auriculares e de seguida massajar durante alguns segundos a base do pavilhão auricular

### 2.1.2. Exame de estado geral

Cão muito medroso, com CC de 6/9 e 59,600 Kg de peso. Apresentava-se taquicárdico (FC = 148 batimentos por minuto - bpm), com membranas mucosas (MM) ligeiramente pálidas

e com presença de pústulas, crostas e colaretes em todo o corpo, disfarçados pelo pelo. O restante exame físico não apresentava alterações dignas de registo.

### 2.1.3. Meios complementares de diagnóstico

Uma vez que o Babalu se encontrava com as MM ligeiramente pálidas e não apresentava sinais de dor, foi realizado um hemograma (Apêndice - Tabela G) com o objetivo de perceber se se encontrava anémico ou se a palidez das mucosas seria derivada do *stress*, pois é um cão muito medroso e esteve bastante *stressado* durante toda a consulta. O hemograma realizado não apresentava qualquer parâmetro fora do respetivo intervalo de referência, pelo que a palidez das MM foi atribuída ao *stress*. Foi realizada colheita de material das pústulas através de PAAF e posterior colocação do material recolhido em lâminas que foram enviadas para citologia em laboratório externo. O resultado da citologia indicou a presença de neutrófilos com cocos no seu interior, o que confirmou a presença de piodermatite. Devido à sintomatologia dermatológica recorrente, à CC e à idade do Babalu foi realizada a medição da concentração TT<sub>4</sub> e cTSH (Tabela 4), com o objetivo de descartar ou identificar o hipotiroidismo como causa da sintomatologia frequentemente apresentada. A presença de um valor de TT<sub>4</sub> baixo e de cTSH aumentado confirmou o diagnóstico definitivo de hipotiroidismo.

**Tabela 4** - Testes de função da glândula tireóide realizados ao Babalu após o exame de estado geral. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub>	< 0,5 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH	2,53 ng/dL	< 0,50 ng/dL

### 2.1.4. Tratamento

O Babalu iniciou a suplementação com *l*-tiroxina para o hipotiroidismo e para a piodermatite iniciou terapia sistémica com antibiótico, antifúngico e anti-inflamatório esteroide (Tabela 5). Foi marcada consulta de monitorização para 4 semanas depois, para eventual reajuste da dose e para reavaliação dos sinais clínicos apresentados.

**Tabela 5** - Terapia realizada pelo Babalu para o hipotiroidismo e para a piodermatite secundária generalizada. BID, A cada 12 horas; EOD, Em dias alternados; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; PO, Via oral; SID, A cada 24 horas; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,01 mg/Kg	BID	Para a vida (com possibilidade de reajuste da dose)
Cefalexina	PO	15 mg/Kg	BID	8 dias
Itraconazol	PO	5 mg/Kg	SID durante 7 dias, depois para 7 dias, retoma SID 7 dias, para novamente 7 dias, retoma SID 7 dias,...	2 meses
Prednisolona	PO	0,5 mg/Kg	SID durante 7 dias e depois EOD durante mais 7 dias	14 dias

## 2.1.5. Monitorização

### 2.1.5.1. Primeira consulta de monitorização

Na consulta de reavaliação 4 semanas após o início do tratamento com *l*-tiroxina, o Babalu já tinha terminado a terapia para a piodermatite e a tutora reportou que já não tinha prurido. Já não apresentava pústulas em nenhuma região do corpo, apenas alguns colaretes e crostas. Estava muito *stressado*, taquicárdico (FC = 140 bpm) e com uma ligeira redução de peso (58, 200 Kg), mantendo a CC de 6/9. Os restantes parâmetros do exame de estado geral não apresentavam alterações dignas de registo. Foi realizada a colheita de sangue 6 horas pós-*pill* para monitorização hormonal (Tabela 6), tanto o valor da TT<sub>4</sub> como da cTSH se encontravam dentro do respetivo intervalo de referência, pelo que foi mantida a dose de *l*-tiroxina (Tabela 5). Nesta consulta ficou agendada nova reavaliação em 6 meses, para avaliar a resposta clínica ao tratamento e fazer reavaliação analítica para eventual reajuste da dose.

**Tabela 6** - Monitorização hormonal da tiróide realizada ao Babalu na primeira consulta de monitorização. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	2,76 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	0,43 ng/dL	< 0,50 ng/dL

### 2.1.5.2. Segunda consulta de monitorização

Seis meses após a primeira consulta de reavaliação a tutora reportou que o Babalu não apresentou qualquer sintomatologia dermatológica durante este período. A redução de peso era visível (53,6 Kg) e apresentava uma CC de 5/9. Estava muito *stressado* e taquicárdico (FC = 148 bpm). Os restantes parâmetros do exame de estado geral não apresentavam alterações dignas de registo. A medição da TT<sub>4</sub> e da cTSH foi realizada 6 horas pós-*pill* (Tabela 7) e os valores de ambas as hormonas encontravam-se dentro do respetivo intervalo de referência, pelo que foi mantida a dose de *l*-tiroxina (Tabela 5) e marcada nova consulta de monitorização em 6 meses para reavaliação analítica e averiguar a eventual reajuste da dose.

**Tabela 7** - Monitorização hormonal da tiróide realizada ao Babalu na segunda consulta de monitorização. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	2,54 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	0,37 ng/dL	< 0,50 ng/dL

## 2.2. Caso clínico 2 - Molly

### 2.2.1. História clínica e anamnese

Molly, canídeo fêmea com 6 anos de idade da raça *Beagle*, esterilizada, *indoor* com acesso à rua controlado (passeia 3 vezes ao dia) e sem coabitantes. É acompanhada no HVA desde a primovacinação e tem a vacinação *core*, vacinação da leishmaniose e desparasitação interna e externa em dia. Sempre foi saudável e ativa, pelo que as únicas visitas ao CAMV foram em contexto de medicina preventiva. Os tutores reportaram que no último ano aumentou de peso sem ter sido alterada a quantidade de alimento ingerida, estava menos ativa e que há cerca de meio ano que tinha queda de pelo intensa, sendo este último o motivo da consulta.

### 2.2.2. Exame de estado geral

Cadela com CC de 7/9 e 19,000 Kg de peso. Apresentava-se com o pelo rarefeito na zona da base da cauda e bradicárdica (FC = 50 bpm). O restante exame físico não apresentou alterações dignas de registo.

### 2.2.3. Meios complementares de diagnóstico

Após realização do exame físico, tendo em conta os achados clínicos, realizou-se um hemograma (Apêndice - Tabela H) e painel bioquímico geral (Tabela 8) por forma a obter uma perceção generalizada do estado clínico da Molly. Apenas os parâmetros hepáticos (ALP e ALT) se encontravam alterados, estando aumentados. Uma vez que a história clínica, exame de estado geral e as análises bioquímicas realizadas apresentavam dados clínicos compatíveis com a presença de hipotiroidismo, foi feita a medição da TT<sub>4</sub> e da cTSH (Tabela 9). A presença de um valor de TT<sub>4</sub> baixo e de cTSH aumentado confirmou o diagnóstico definitivo de hipotiroidismo.

**Tabela 8** - Painel bioquímico realizado à Molly após o exame de estado geral. dL, Decilitro; g, Grama; L, Litro; mg, Miligrama; U, Unidade

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Albumina (Alb)	3,2 g/dL	2,6 – 4,0 g/dL
Fosfatase alcalina (ALP)	<b>340 U/L</b>	13 – 83 U/L
Alanina aminotransferase (ALT)	<b>82 U/L</b>	17 – 78 U/L
Ureia (BUN)	19,7 mg/dL	9,2 – 29,2 mg/dL
Creatinina (CREA)	0,76 mg/dL	0,40 – 1,40 mg/dL
Glucose (GLU)	96 mg/dL	75 – 128 mg/dL

**Tabela 9** - Testes de função da glândula tiróide realizados à Molly após o exame de estado geral. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub>	<b>0,54 µg/dL</b>	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH	<b>2,66 ng/dL</b>	< 0,50 ng/dL

### 2.2.4. Tratamento

A Molly iniciou o tratamento com *l*-tiroxina (Tabela 10) e foi marcada consulta de monitorização para 4 semanas depois, para eventual reajuste da dose e para reavaliação dos sinais clínicos apresentados.

**Tabela 10** - Terapia inicial realizada pela Molly para o hipotiroidismo. BID, A cada 12 horas; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; PO, Via oral; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,01 mg/Kg	BID	Para a vida (com possibilidade de reajuste da dose)

## 2.2.5. Monitorização

### 2.2.5.1. Primeira consulta de monitorização

Quatro semanas após o início do tratamento a Molly voltou ao HVA para fazer monitorização hormonal, no entanto, a tutora relatou que nas 2 semanas anteriores tinha interrompido a medicação. Como tal, o tratamento com *l*-tiroxina foi retomado e a monitorização hormonal remarcada para 4 semanas depois.

### 2.2.5.2. Segunda consulta de monitorização

Na consulta de reavaliação 4 semanas após a retoma da medicação, a tutora reportou que a Molly estava muito mais ativa, mas que a queda de pelo ainda não tinha diminuído. Manteve a CC 7/9, mas perdeu 0,900 Kg (peso = 18,100 Kg). A nível dermatológico ainda não era visível uma melhoria dos sinais clínicos, o pelo na zona da base da cauda continuava rarefeito. A FC encontrava-se dentro do intervalo de referência e os restantes parâmetros do exame de estado geral não apresentavam alterações dignas de registo. Foi realizada a colheita de sangue 6 horas pós-*pill* para monitorização hormonal da tiróide (Tabela 11) e medição do colesterol total (TCHO) (Tabela 11). O valor da TT<sub>4</sub> encontrava-se dentro do intervalo de referência, no entanto, o de cTSH, embora mais baixo, continuava acima do intervalo de referência. A medição do TCHO revelou a presença de hipercolestrolemia acentuada. Perante os resultados analíticos da monitorização hormonal da tiróide manteve-se a dose de *l*-tiroxina (Tabela 10). Nesta consulta ficou definido avaliar a resposta clínica ao tratamento e fazer reavaliação analítica (TT<sub>4</sub>, cTSH e TCHO) em 6 meses.

**Tabela 11** - Monitorização hormonal da tiróide e análises bioquímicas realizadas à Molly na segunda consulta de monitorização. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; mg, Miligramas; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	2,37 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	<b>1,24 ng/dL</b>	< 0,50 ng/dL
Colesterol total (TCHO)	<b>434 mg/dL</b>	111 – 312 mg/dL

### 2.2.5.3. Terceira consulta de monitorização

Seis meses e meio após a segunda monitorização a tutora reportou que a Molly continuava bastante ativa e que a queda de pelo tinha diminuído acentuadamente nos últimos 4 meses. A nível dermatológico já não era visível a presença de pelo rarefeito na zona da base da

cauda. Ao exame físico foi notória a redução da CC (6/9) e do peso (13,800 Kg). Os restantes parâmetros do exame de estado geral não apresentavam alterações dignas de registo. Uma vez que a Molly não se encontrava em jejum para a medição do TCHO e se apresentou à consulta mais de 6 horas após a toma de *l*-tiroxina, não foi realizada a avaliação analítica previamente planeada. Como tal, ficou definido fazer esta reavaliação no prazo de 1 semana.

#### 2.2.5.4. Quarta consulta de monitorização

Nunca chegou a ser feita a reavaliação analítica da terceira consulta de monitorização. Apenas 1 ano e 6 meses depois a Molly veio à consulta de reavaliação, durante este período foi mantido o tratamento. Nesta consulta a tutora reportou que a Molly estava novamente menos ativa e que durante o último ano e meio não tinha apresentado qualquer queixa dermatológica. O exame físico revelou aumento da CC (7/9) e do peso (17,400 Kg) e a presença de bradicardia (FC = 52 bpm). Os restantes parâmetros do exame de estado geral não apresentavam alterações dignas de registo. Realizou-se a colheita de sangue em jejum 6 horas pós-*pill*, seguida de monitorização hormonal da tiróide (Tabela 12) e do TCHO (Tabela 12). A Molly apresentava hipercolestolemia ligeira, um valor de TT<sub>4</sub> no limiar inferior do intervalo de referência e um valor de cTSH aumentado (embora mais baixo que o da medição anterior). Perante os resultados analíticos e o reaparecimento de alterações metabólicas foi feito um reajuste da dose de *l*-tiroxina (aumento de 25%) (Tabela 13) e marcada reavaliação para 4 semanas depois, de forma a avaliar o reajuste da dose.

**Tabela 12** - Monitorização hormonal da tiróide e análises bioquímicas realizadas à Molly na quarta consulta de monitorização. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; mg, Miligrama; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	1,4 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	<b>0,94 ng/dL</b>	< 0,50 ng/dL
Colesterol total (TCHO)	<b>336 mg/dL</b>	111 – 312 mg/dL

**Tabela 13** - Reajuste da dose de levotiroxina sódica da Molly. BID, A cada 12 horas; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; PO, Via oral; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,0125 mg/Kg	BID	Para a vida (com possibilidade de reajuste da dose)

### 2.2.5.5. Quinta consulta de monitorização

Um mês após o reajuste da dose a tutora reportou que a Molly estava novamente mais ativa. Ao nível do exame físico a CC mantinha-se 7/9, houve uma redução de 0,800 Kg de peso (peso = 16,600 Kg) e já não se encontrava bradicárdica. Os restantes parâmetros do exame não apresentavam alterações dignas de registo. A colheita de sangue para medição da TT<sub>4</sub> e cTSH (Tabela 14) e reavaliação bioquímica (Tabela 14) foi realizada em jejum, 6 horas pós-*pill*. Os valores de ambas as hormonas e do TCHO encontravam-se todos dentro do respetivo intervalo de referência, pelo que ficou definido realizar nova monitorização clínica, clinico-patológica e hormonal em 6 meses.

**Tabela 14** - Monitorização hormonal da tiróide e análises bioquímicas realizadas à Molly na quinta consulta de monitorização. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; mg, Miligramma; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	2,4 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	0,48 ng/dL	< 0,50 ng/dL
Colesterol total (TCHO)	311 mg/dL	111 – 312 mg/dL

## 2.3. Caso clínico 3 - Mel

### 2.3.1. História clínica e anamnese

Mel, canídeo fêmea com 3 anos de idade da raça *Epagneul Breton*, esterilizada, *indoor* com acesso à rua controlado (passeio na rua 3 vezes ao dia) e coabita com 1 cão e 2 gatos aparentemente saudáveis. É acompanhada no HVA desde a primovacinação e tem a vacinação *core*, vacinação para a leishmaniose e desparasitação interna e externa em dia. Sempre foi saudável, pelo que as únicas visitas ao CAMV foram em contexto de medicina preventiva. Os tutores reportaram que há cerca de 1 ano que tinha vindo a aumentar de peso sem ter sido alterada a quantidade de alimento ingerida e que há 1 semana que estava com regurgitações esporádicas. O conteúdo regurgitado era espumoso (espuma branca) ou líquido transparente, tendo regurgitado comida uma vez. A Mel manteve sempre o apetite, no entanto, nessa manhã vomitou, não quis comer e desde então que estava taquipneica, sendo este o motivo da consulta.

### 2.3.2. Exame de estado geral

Cadela com CC de 7/9 e 19,800 Kg de peso. Apresentava-se taquipneica (Frequência respiratória (FR) = 52 respirações por minuto - rpm) sem dispneia e com ligeiro desconforto

abdominal cranial à palpação profunda. Os restantes parâmetros do exame não apresentavam alterações dignas de registo.

### 2.3.3. Meios complementares de diagnóstico

Após realização do exame físico, tendo em conta os achados clínicos, realizou-se um hemograma (Apêndice - Tabela I), um painel bioquímico geral e um ionograma (Apêndice - Tabela J) por forma a obter uma perceção generalizada do estado clínico da Mel. Nenhum dos exames apresentava alterações dignas de registo. Devido à taquipneia e ao desconforto no abdómen cranial à palpação profunda foi realizado um exame radiográfico ao tórax (Figura 6) e ao abdómen cranial e médio (Figura 7). No exame radiográfico abdominal não foi visível nenhuma alteração digna de registo. No exame radiográfico torácico foi detetada a presença de megaesófago e de padrão broncoalveolar no lobo medio caudal direito.



**Figura 6** - Exame radiográfico torácico da Mel (Projeção laterolateral (LL) direita)



**Figura 7** - Exame radiográfico abdominal (abdómen cranial e médio) da Mel (Projeção LL direita)

O exame físico, o hemograma e a imagem radiográfica do tórax não eram totalmente compatíveis com a presença de pneumonia por aspiração, no entanto, a história clínica e a presença de megaesófago aumentaram a suspeita da possível presença desta patologia. Como tal, a Mel ficou internada para vigilância e iniciou o tratamento médico para pneumonia por aspiração e tratamento sintomático para a possível esofagite causada pelas regurgitações, para os vómitos e para o desconforto ligeiro no abdómen cranial.

### 2.3.4. Internamento

Durante todo o período de internamento a FR foi vigiada atentamente a cada 4 horas. Devido ao megaesófago, a Mel foi alimentada sempre numa posição em que o pescoço se mantivesse elevado e após a alimentação era garantido que o mesmo se mantinha elevado por um período de 15 minutos.

#### 2.3.4.1. Primeiro dia de internamento

Após cateterização a Mel iniciou fluidoterapia com lactato de ringer a uma taxa de 1,5 mL/Kg/hora. Começou também terapia antimicrobiana, nebulizações com soro hipertónico (Cloreto de sódio (NaCl) 7,5%) a cada 6 horas (QID) e *coupage* (colocando a mão em forma de concha, realizar batimentos no peito do animal com o objetivo de ajudar a libertar secreções pulmonares) BID para a pneumonia, inibidor da bomba de prótons para o refluxo, antiemético para o vômito e analgésico para o desconforto abdominal cranial (Tabela 15).

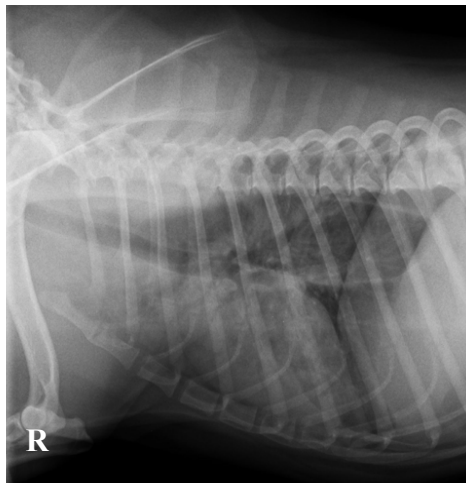
**Tabela 15** - Terapia realizada pela Mel durante primeiro dia de internamento. BID, A cada 12 horas; IV, Intravenosa; SC, Subcutânea; SID, A cada 24 horas; TID, A cada 8 horas; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração
Amoxicilina + Ácido clavulânico	SC	8,75 mg/Kg	SID
Enrofloxacina	SC	5 mg/Kg	SID
Omeprazol	IV	1 mg/Kg	BID
Maropitant	IV	1 mg/Kg	SID
Paracetamol	IV	20 mg/Kg	TID

#### 2.3.4.2. Segundo dia de internamento

No segundo dia de internamento a Mel continuava com anorexia, mas já não apresentava desconforto abdominal. A FR já se encontrava normal e manteve-se sempre dentro do intervalo de referência em todas as monitorizações. Foi efetuado um exame neurológico completo para avaliar se a presença de défices neurológicos ou disfunção neuromuscular poderiam ser a causa do aparecimento do megaesófago. Este exame não apresentou nenhuma alteração digna de registo. Foi também realizado um exame radiográfico de controlo ao tórax (Figura 8) que não apresentava alterações comparativamente ao exame radiográfico realizado na consulta de admissão (Figura 6). A fluidoterapia foi mantida com lactato de ringer a uma

taxa de 1,5 mL/Kg/hora e a terapia farmacológica realizada no primeiro dia foi também mantida (Tabela 15).



**Figura 8** - Primeiro exame radiográfico torácico de controlo da pneumonia por aspiração da Mel (Projeção LL direita)

### 2.3.4.3. Terceiro dia de internamento

No terceiro dia de internamento a Mel manteve FR normais e já estava a comer, sem vomitar ou regurgitar. Há 24 horas que não apresentava desconforto abdominal. Uma vez que a Mel já não se encontrava nauseada nem com desconforto abdominal cranial, a terapia com maropitant e paracetamol foi interrompida, mantendo a terapia antimicrobiana e com o inibidor da bomba de prótons (Tabela 16).

**Tabela 16** - Terapia realizada pela Mel durante terceiro dia de internamento. BID, A cada 12 horas; IV, Intravenosa; SC, Subcutânea; SID, A cada 24 horas; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração
Amoxicilina + Ácido clavulânico	SC	8,75 mg/Kg	SID
Enrofloxacina	SC	5 mg/Kg	SID
Omeprazol	IV	1 mg/Kg	BID

### 2.3.5. Alta

No quarto dia de internamento a Mel manteve-se estável, pelo que teve alta. No momento da alta apresentava-se sem vômitos ou regurgitação, com FR normal há mais de 48 horas e sem desconforto à palpação abdominal superficial e profunda. Foi prescrito, para continuar o tratamento em casa, antibiótico para a pneumonia por aspiração e inibidor da bomba

de protões para o refluxo (Tabela 17). Foi pedido aos tutores que realizassem *coupage* BID e monitorização da FR QID. Devido ao megaesófago foi indicado na alta da Mel que deveria ser sempre alimentada numa posição em que o pescoço se mantivesse elevado e após a alimentação deveria ser garantido que o mesmo se mantivesse elevado por um período de 15 minutos. Foi agendada reavaliação radiográfica do tórax para 5 dias depois e discutido com os tutores a possibilidade de iniciar a investigação da causa do megaesófago na consulta de reavaliação.

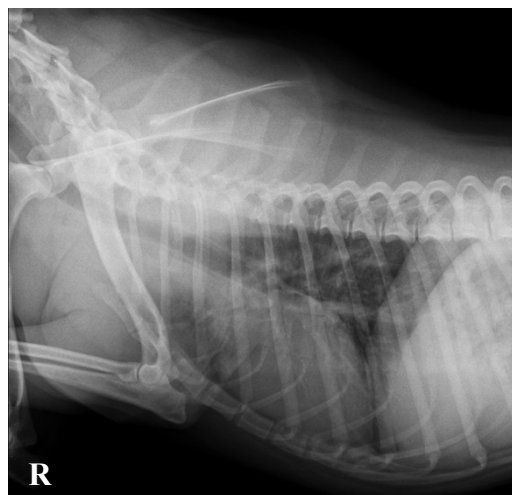
**Tabela 17** - Terapia realizada pela Mel em casa para a pneumonia por aspiração e possível esofagite causada pelo refluxo. BID, A cada 12 horas; PO, Via oral; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
Amoxicilina + Ácido clavulânico	PO	25 mg/Kg	BID	5 dias
Enrofloxacina	PO	2,5 mg/Kg	BID	5 dias
Omeprazol	PO	1 mg/Kg	BID	10 dias

### 2.3.6. Monitorização

#### 2.3.6.1. Primeira consulta de reavaliação da pneumonia e investigação da causa do megaesófago

Cinco dias após a alta da Mel os tutores reportaram que neste período não houve nenhum episódio de vômito ou regurgitação e que a FR se manteve sempre dentro do intervalo de referência. O exame físico não apresentava alterações dignas de registo, exceto a manutenção da CC 7/9 e do peso (19,800 Kg). Foi realizado um exame radiográfico de controlo ao tórax (Figura 9), que já não apresentava praticamente padrão broncoalveolar no lobo medio caudal direito. O megaesófago manteve-se evidente. Uma vez que o exame radiográfico ainda apresentava alterações a nível pulmonar, a terapia antimicrobiana (Tabela 18) foi prolongada por mais 15 dias e marcada nova reavaliação para quando terminasse esta terapia. Nesta consulta foi realizada a medição da TT<sub>4</sub> e cTSH (Tabela 19) para excluir ou identificar a presença de hipotiroidismo, uma vez que a Mel tem CC 7/9 e esta endocrinopatia pode ser responsável pelo aparecimento de megaesófago. A presença de um valor de TT<sub>4</sub> baixo e de cTSH aumentado confirmou o diagnóstico definitivo de hipotiroidismo. Uma vez confirmada a presença de hipotiroidismo, foi iniciada a suplementação com *l*-tiroxina (Tabela 20) e marcada consulta de monitorização para 4 semanas depois, para eventual reajuste da dose e para reavaliação dos sinais clínicos apresentados.



**Figura 9** - Segundo exame radiográfico torácico de controlo da pneumonia por aspiração da Mel (Projeção LL direita)

**Tabela 18** - Terapia mantida pela Mel na primeira consulta de reavaliação da pneumonia e investigação da causa do megaesófago. BID, A cada 12 horas; PO, Via oral; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
Amoxicilina + Ácido clavulânico	PO	25 mg/Kg	BID	15 dias
Enrofloxacina	PO	2,5 mg/Kg	BID	15 dias

**Tabela 19** - Testes de função da glândula tireóide realizados à Mel na primeira consulta de reavaliação da pneumonia e investigação da causa do megaesófago. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; >, Maior; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

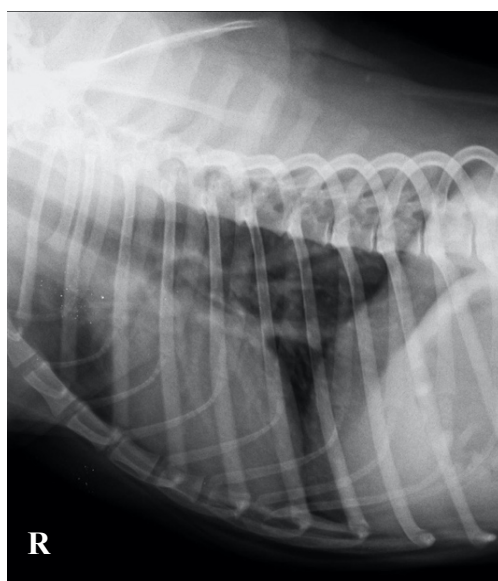
Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub>	<b>0,54 µg/dL</b>	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH	<b>&gt; 5 ng/dL</b>	< 0,50 ng/dL

**Tabela 20** - Terapia inicial realizada pela Mel para o hipotiroidismo. BID, A cada 12 horas; PO, Via oral; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,01 mg/Kg	BID	Para a vida (com possibilidade de reajuste da dose)

### 2.3.6.2. Segunda consulta de reavaliação da pneumonia

Quinze dias depois da primeira reavaliação da pneumonia, os tutores reportaram que desde que começaram a seguir as indicações relativas à forma de alimentar a Mel, não houve mais nenhum episódio de regurgitação e que a FR se manteve sempre dentro do intervalo de referência. Ao exame físico foi identificada uma redução de peso de 0,360 Kg (peso = 19,440 Kg), embora com manutenção da CC 7/9. O restante exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nesta consulta foi realizado o segundo exame radiográfico de controlo ao tórax (Figura 10) que não apresentava alterações dignas de registo. Como tal, a terapia que estava a ser realizada para a pneumonia (Tabela 18) foi terminada.



**Figura 10** - Terceiro exame radiográfico torácico de controlo da pneumonia por aspiração da Mel (Projeção LL direita)

### 2.3.6.3. Primeira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago

Quatro semanas após o início da suplementação com *l*-tiroxina a tutora reportou que a Mel estava mais ativa do que nunca (embora sempre tenha sido uma cadela ativa) e continuava sem ter episódios de regurgitação. Ao exame físico foi identificada uma redução de peso de 0,480 Kg (peso = 18,960 Kg) com manutenção da CC 7/9. O restante exame físico não apresentava alterações dignas de registo. A medição da TT<sub>4</sub> e cTSH, realizada 6 horas pós-*pill* (Tabela 21), revelou um valor de TT<sub>4</sub> elevado e um valor de cTSH dentro do intervalo de referência, pelo que foi feita uma redução de 25% da dose de *l*-tiroxina (Tabela 22). Ficou agendada nova reavaliação em 1 mês para avaliar o reajuste da dose.

**Tabela 21** - Testes de função da glândula tiróide realizados à Mel na primeira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	3,44 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	0,23 ng/dL	< 0,50 ng/dL

**Tabela 22** - Reajuste da dose de levotiroxina sódica da Mel. BID, A cada 12 horas; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; PO, Via oral; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,0075 mg/Kg	BID	Para a vida (com possibilidade de reajuste da dose)

#### 2.3.6.4. Segunda consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago

Um mês após o reajuste da dose de *l*-tiroxina a tutora reportou que a Mel continuava bastante ativa e sem episódios de regurgitação. Ao exame físico foi identificada uma redução de peso de 0,900 Kg (peso =18,060 Kg) com manutenção da CC 7/9. Os restantes parâmetros do exame físico não apresentavam alterações dignas de registo. Foi realizada a colheita de sangue 6 horas pós-*pill* seguida da medição da concentração de TT<sub>4</sub> e cTSH (Tabela 23). Os valores de ambas as hormonas encontravam-se dentro do respetivo intervalo de referência, pelo que ficou marcada nova monitorização clínica, clinico-patológica e hormonal em 6 meses.

**Tabela 23** - Testes de função da glândula tiróide realizados à Mel na segunda consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	2,64 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	0,19 ng/dL	< 0,50 ng/dL

#### 2.3.6.5. Terceira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago

Seis meses depois a tutora reportou que a Mel estava ainda mais ativa e continuava sem episódios de regurgitação. Ao exame físico foi notória a perda de peso acentuada (peso = 15,890 Kg), com redução da CC para 5/7. Os restantes parâmetros do exame físico não apresentavam alterações dignas de registo. Nesta consulta foi realizado um hemograma

(Apêndice - Tabela K) e bioquímicas hepáticas e renais (Apêndice - Tabela L) por forma a obter uma perceção do estado clínico da Mel. Nenhum destes exames apresentava alterações dignas de registo. A medição da TT<sub>4</sub> e da cTSH foi realizada 6 horas pós-*pill* (Tabela 24), a concentração de ambas as hormonas encontrava-se dentro do respetivo intervalo de referência. Nesta consulta foi também realizado um exame radiográfico de controlo ao tórax para avaliar se havia alguma alteração relativa ao megaesófago (Figura 11). Neste exame foi visível uma melhoria clara desta patologia provocada pelo hipotiroidismo. Uma vez que as concentrações de TT<sub>4</sub> e cTSH se mantinham dentro do respetivo intervalo de referência, ficou marcada nova monitorização clínica, clinico-patológica, hormonal e radiográfica 6 meses depois.

**Tabela 24-** Testes de função da glândula tiróide realizados à Mel na terceira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	2,81 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	0,11 ng/dL	< 0,50 ng/dL



**Figura 11** - Exame radiográfico torácico de controlo do megaesófago da Mel (Projeção LL direita)

## 2.4. Caso clínico 4 - Pintas

### 2.4.1. História clínica e anamnese

Pintas, canídeo fêmea com 12 anos de idade da raça Dálmata, esterilizada, *indoor* e *outdoor* (com acesso ao jardim da habitação não controlado e passeio na rua sempre vigiado 3 vezes ao dia) e sem coabitantes. É acompanhada no HVA desde a primovacinação e tem a

vacinação *core*, vacinação da leishmaniose e desparasitação interna e externa em dia. A Pintas apresentou-se à consulta, em episódio de urgência. O motivo da consulta foi fraqueza generalizada profunda e depressão mental súbita. O tutor reportou que quando chegou a casa a meio da manhã a cadela estava aparentemente bem e que passadas 2 horas apresentou a sintomatologia referida, momento em que se dirigiu de imediato ao CAMV. Reportou também que nos últimos 4 dias estava menos ativa, com menos força nos membros pélvicos e com anorexia e aparente náusea há 2 dias.

Há cerca de 2 anos a Pintas apresentou-se a consulta por dificuldade na marcha. O tutor reportou que há cerca de 1 mês que a cadela apresentava esta sintomatologia, dificuldade em descer e subir escadas e letargia e que há cerca de 3 meses que estava com queda de pelo intensa. O médico veterinário reportou a existência de pelo rarefeito em todo o corpo, dor osteoarticular nos membros torácicos e pélvicos e uma CC 7/9. Foi realizado um hemograma (Apêndice - Tabela M) e painel bioquímico geral (Apêndice - Tabela N) por forma a obter uma perceção generalizada do estado clínico da Pintas, sendo que nenhum parâmetro se encontrava fora do respetivo intervalo de referência. Foi proposta a realização de um exame radiográfico aos membros torácicos e pélvicos por forma a avaliar as articulações, no entanto, o tutor não autorizou a realização do mesmo. Devido à dor osteoarticular a Pintas iniciou terapia com um fármaco com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Tabela 25).

**Tabela 25** - Terapia realizada pela Pintas para a dor osteoarticular. PO, Via oral; SID, A cada 24 horas Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
Grapiprant	PO	2 mg/Kg	SID	Para a vida

#### 2.4.2. Exame de estado geral

Cadela em estado de depressão mental profunda, com fraqueza generalizada profunda, com CC de 7/9 e 25,300 Kg de peso vivo. Apresentava-se com o pelo rarefeito em todo o corpo, a pedalar, com nistagmo horizontal, com MM rosadas mas secas, bradicárdica, hipotérmica, com pulso fraco e palpação abdominal superficial e profunda bastante dolorosa. Os restantes parâmetros do exame físico não apresentavam alterações dignas de registo.

##### 2.4.2.1. Exame neurológico dirigido

Foi avaliada a resposta de ameaça e os reflexos palpebral e pupilar. Nenhum apresentava alterações dignas de registo.

### 2.4.2.2. Medição da pressão arterial

Foi realizada a medição da pressão arterial (PA) (Tabela 26), que revelou hipotensão.

**Tabela 26** - Média das 5 medições da pressão arterial realizadas à Pintas na consulta de urgência. mmHg, Milímetro de mercúrio

Parâmetro	Resultado
Pressão arterial sistólica (PAS)	74 mmHg
Pressão arterial diastólica (PAD)	45 mmHg
Pressão arterial média (PAM)	40 mmHg

### 2.4.3. Internamento

#### 2.4.3.1. Primeiro dia de internamento

Uma vez que a Pintas se encontrava em risco de vida foi de imediato internada e foram tomadas medidas para a estabilizar. Como se encontrava hipotérmica, foi prontamente colocada com botijas de água quente à sua volta e tapada com mantas. Foi também cateterizada e iniciada fluidoterapia com lactato de ringer a uma taxa de 3 mL/Kg/hora, devido à hipovolemia presente. Após o processo de cateterização foi realizada a colheita de sangue para posterior realização de análises sanguíneas. Uma vez que os dados recolhidos durante o exame de estado geral eram sugestivos de que a Pintas se encontrava em coma mixedematoso, após a colheita de sangue foi realizado um hemograma (Apêndice - Tabela O), bioquímicas gerais (Tabela 27), ionograma (Tabela 27) e medição da TT<sub>4</sub> e cTSH (Tabela 28). Devido à sintomatologia neurológica apresentada, à anorexia e à fraqueza muscular generalizada foi também realizada a medição da concentração sérica de cálcio (Tabela 27). O hemograma e painel bioquímico geral realizados não apresentavam nenhum valor fora do respetivo intervalo de referência. O ionograma revelou a existência de hipocalcemia, estando os restantes parâmetros dentro do respetivo intervalo de referência. A presença de um valor de TT<sub>4</sub> baixo e de cTSH aumentado confirmou o diagnóstico definitivo de hipotiroidismo grave não controlado, que deu origem ao coma mixedematoso. Uma vez que a Pintas se encontrava com uma hipocalcemia de 3,4 mEq/L, foi iniciada fluidoterapia suplementada com potássio (K) (a uma embalagem de 1L de lactato de ringer foram adicionados 20 mEq de K) e mantida a taxa de 3 mL/Kg/hora. Foi iniciada suplementação com *l*-tiroxina para estabilizar o hipotiroidismo e terapia com opióide para controlo da dor (osteoarticular que estava presente pelo menos há 2 anos e para a dor abdominal severa presente) (Tabela 29). Devido ao estado de depressão mental e fraqueza muscular generalizada profundas da Pintas, durante as primeiras 24 horas de internamento foi realizada mudança de

decúbito QID. Durante o primeiro dia de internamento a monitorização da temperatura retal e da FC da Pintas foi realizada a cada 4 horas e a monitorização da PA a cada 8 horas (TID).

**Tabela 27** - Painel bioquímico geral, ionograma e medição da concentração sérica de cálcio realizados à Pintas durante o processo de estabilização em internamento. dL, Decilitro; g, Grama; L, Litro; mEq, Miliequivalente; mg, Miligrama; U, Unidade

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Albumina (Alb)	3,9 g/dL	2,6 – 4,0 g/dL
Fosfatase alcalina (ALP)	69 U/L	13 – 83 U/L
Alanina aminotransferase (ALT)	40 U/L	17 – 78 U/L
Ureia (BUN)	17,6 mg/dL	9,2 – 29,2 mg/dL
Creatinina (CREA)	0,41 mg/dL	0,40 – 1,40 mg/dL
Glucose (GLU)	126 mg/dL	75 – 128 mg/dL
Sódio (Na)	143 mEq/L	141 – 152 mEq/L
Potássio (K)	<b>3,4 mEq/L</b>	3,8 – 5,0 mEq/L
Cloro (Cl)	109 mEq/L	102 – 117 mEq/L
Cálcio (Ca)	10,3 mg/dL	9,3 – 12,1 mg/dL

**Tabela 28** - Testes de função da glândula tiróide realizados à Pintas durante o processo de estabilização em internamento. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub>	<b>0,62 µg/dL</b>	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH	<b>2,62 ng/dL</b>	< 0,50 ng/dL

**Tabela 29** - Terapia realizada pela Pintas durante o primeiro dia de internamento. BID, A cada 12 horas; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; PO, Via oral; SC, Subcutânea; TID, A cada 8 horas; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,01 mg/Kg	BID
Tramadol	IV	2 mg/Kg	TID

#### 2.4.3.2. Segundo dia de internamento

Cerca de 30 horas após a entrada no CAMV a Pintas já se apresentava alerta, sem fraqueza muscular e os valores da PA encontravam-se dentro dos respetivos intervalos de referência. Já se encontrava minimamente ambulatória, mas permanecia com dificuldade de mobilidade devido aos problemas osteoarticulares. A temperatura retal e a FC estiveram, em todas as monitorizações, ligeiramente abaixo dos respetivos valores mínimos de referência.

Durante este dia a PA foi monitorizada BID e a temperatura retal e a FC a cada 4 horas. Devido à dificuldade de mobilidade, a mudança de decúbito QID foi mantida. Foi realizado um ionograma de controlo (Apêndice - Tabela P), no qual todos os parâmetros se encontravam dentro do respetivo intervalo de referência. Uma vez que os valores séricos de K tinham normalizado foi parada a fluidoterapia suplementada com K e iniciada fluidoterapia com lactato de ringer não suplementado. A taxa foi reduzida para 1,5 mL/Kg/hora uma vez que a Pintas já não apresentava sinais de hipovolemia. Como continuava nauseada e com anorexia foi realizado um exame ecográfico abdominal que revelou a presença de hipomotilidade intestinal. Foi adicionado à terapia inicial um antiemético para a náusea e um pró-cinético para a hipomotilidade intestinal (Tabela 30).

**Tabela 30** - Terapia realizada pela Pintas durante o segundo dia de internamento. BID, A cada 12 horas; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; IV, Intravenosa; PO, Via oral; SID, A cada 24 horas; TID, A cada 8 horas; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,01 mg/Kg	BID
Tramadol	IV	2 mg/Kg	TID
Maropitant	IV	1 mg/Kg	SID
Metoclopramida	IV	0,33 mg/Kg	TID

#### 2.4.3.3. Terceiro dia de internamento

Durante o terceiro dia de internamento a Pintas esteve estável, a comer e permaneceu minimamente ambulatória. Os valores da PA mantinham-se dentro dos respetivos intervalos de referência. Encontrava-se normotérmica e com valores de FC dentro do intervalo de referência. Durante este dia a PA foi monitorizada BID e a temperatura retal e a FC QID. Devido à dificuldade de mobilidade, a mudança de decúbito QID foi mantida. Foi continuada a fluidoterapia com lactato de ringer não suplementado a uma taxa de 1,5 mL/Kg/hora e a terapia farmacológica realizada no segundo dia de internamento (Tabela 30).

#### 2.4.4. Alta

Ao quarto dia de internamento a Pintas manteve-se estável, sendo que o exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Por esta razão, teve alta ao final do dia. No momento da alta apenas mantinha dificuldade ambulatória devido à dor osteoarticular, como tal para além de manter em casa a terapia com *l*-tiroxina, manteve também a terapia com

tramadol (Tabela 31). Foi marcada consulta de monitorização para 1 mês depois, para efetuar reavaliação analítica (hemograma, bioquímicas gerais e hemograma).

**Tabela 31** - Terapia realizada pela Pintas em casa para o hipotiroidismo e dor osteoarticular. BID, A cada 12 horas; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; PO, Via oral; TID, A cada 8 horas; Kg, Quilograma; mg, Miligrama

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Frequência da administração	Duração do tratamento
<i>l</i> -tiroxina	PO	0,01 mg/Kg	BID	Para a vida (com possibilidade de reajuste da dose)
Tramadol	PO	3 mg/Kg	TID	Para a vida (com possibilidade de reajuste da dose). Iniciado apenas 7 dias após a alta, visto que no momento da alta a Pintas ainda ficava muito sedada com este fármaco

## 2.4.5. Monitorização

### 2.4.5.1. Primeira consulta de monitorização

Um mês após o início da terapia com *l*-tiroxina o tutor reportou que a Pintas estava com menos dificuldade ambulatoria e bastante mais ativa. A queda de pelo permanecia, embora menos intensa. A nível dermatológico ainda não era visível uma melhoria dos sinais clínicos, o pelo continuava rarefeito em todo o corpo. Ao exame físico foi identificada uma redução de peso de 0,755 Kg (peso = 24,550 Kg) com manutenção da CC 7/9. O restante exame físico não apresentava alterações dignas de registo. Nesta consulta foi realizado um hemograma (Apêndice - Tabela Q) e bioquímicas gerais (Apêndice - Tabela R) de controlo, que não apresentavam alterações dignas de registo. A medição da TT<sub>4</sub> e da cTSH foi realizada 6 horas pós-*pill* (Tabela 32). A concentração de ambas hormonas encontrava-se dentro do respetivo intervalo de referência. Ficou marcada nova monitorização clínica, clinico-patológica e hormonal para 6 meses depois.

**Tabela 32** - Testes de função da glândula tiróide realizados à Pintas na primeira consulta de monitorização. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante/tirotropina endógena canina; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; Pós-*pill*, Após a administração; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tetraiodotironina/tiroxina; <, Menor; dL, Decilitro; ng, Nanograma; µg, Micrograma

Parâmetro	Valor	Valor de referência
TT <sub>4</sub> (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	2,74 µg/dL	1,3 – 2,9 µg/dL
cTSH (6 horas pós- <i>pill</i> de <i>l</i> -tiroxina)	0,44 ng/dL	< 0,50 ng/dL

### 3. Discussão

O hipotiroidismo é a patologia tiroideia mais frequente em cães (Scott-Moncrieff, 2015), fazendo parte da lista de distúrbios endócrinos mais comuns nesta espécie (Voorbij *et al.*, 2015; Ramesh *et al.*, 2018; Vaishali & Jain, 2020). Esta endocrinopatia pode ser classificada, consoante a idade em que se desenvolve, em congénita (Bruyette, 2020) ou em adquirida (Mooney, 2017; Vaishali & Jain, 2020) e com base na sua localização, em primária (causa com origem na tiróide) ou em central (secundária - origem na hipófise ou terciária - origem no hipotálamo) (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017; Nelson & Maggiore, 2019; Vaishali & Jain, 2020). Cerca de 90% dos casos de hipotiroidismo adquirido têm origem primária e são causados por atrofia idiopática (Bruyette, 2020) ou TL. A TL pode ser diagnosticada através da presença de anticorpos para antígenos da tiróide (Mooney, 2017). Os TgAAs, embora não sejam os únicos anticorpos presentes na TL canina, são os mais frequentes (Iversen *et al.*, 1998; Dixon & Mooney, 1999b; Patzl & Möst, 2003; Graham *et al.*, 2007). Em todos os casos clínicos descritos os animais apresentavam hipotiroidismo adquirido, no entanto, em nenhum foi investigada a causa ou a sua localização.

Independentemente da localização da causa do hipotiroidismo, quer o hipotiroidismo primário, quer o central, culminam com deficiência na síntese e secreção de HT e consequente desenvolvimento de sinais clínicos (Scott-Moncrieff, 2015; Bruyette, 2020; Vaishali & Jain, 2020). Geralmente esta endocrinopatia afeta com maior frequência cães de raça pura, de porte médio a grande, entre os 4 e os 8 anos de idade (Ramesh *et al.*, 2018; Vaishali & Jain, 2020), no entanto, a idade a que aparecem os primeiros sinais clínicos pode variar entre raças, como resultado da etiologia subjacente e da taxa de progressão da patologia tiroideia (Scott-Moncrieff, 2015). As raças mais afetadas são Labrador *Retriever*, *Golden Retriever*, *Boxer*, *Setter* Irlandês, *Cocker Spaniel*, *Airedale Terrier*, *Poodle*, *Schnauzer*, *Hovawart*, *Dachshund*, *Doberman Pinscher*, *Beagle* e *Old English Sheepdog* (Nesbitt *et al.*, 1980; Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 1994; Scott-Moncrieff, 2007; Ferm *et al.*, 2009). Está documentado um maior risco de hipotiroidismo em machos e fêmeas esterilizados, comparativamente a animais inteiros (Krzyżewska-Młodawska *et al.*, 2014; Sundburg *et al.*, 2016). Nos casos clínicos apresentados, todos os cães são de raça pura (Babalu - Rafeiro Alentejano, Molly - *Beagle*, Mel - *Epagneul Breton*, Pintas - *Dálmata*) e estão esterilizados. O Babalu e a Pintas são ambos de porte grande e a Molly e a Mel de porte médio. A idade em que apareceram os primeiros sinais clínicos foi bastante variável, ao Babalu e à Mel apareceram aos 2 anos de idade, à Molly aos 5 anos e à Pintas aos 10 anos de idade.

As HT influenciam quase todos os sistemas orgânicos do corpo, o que faz com que quando ocorre uma deficiência das mesmas, possa aparecer uma ampla gama de sinais clínicos (Mooney, 2011; Scott-Moncrieff, 2015). Embora a maioria das manifestações clínicas desta patologia sejam inespecíficas (Scott-Moncrieff, 2007; Mooney, 2017), aproximadamente 80% dos animais têm manifestações clínicas de um declínio na taxa metabólica (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999). Algumas alterações dermatológicas como queda de pelo intensa, alopecia não pruriginosa, pelo com má qualidade/seco, hiperpigmentação da pele, piodermatite e seborreia são também muito frequentes em animais hipotiroideos (60-80%) e, na maioria das vezes, são mais proeminentes e alarmantes para os proprietários. Em mais de 60% dos cães com hipotiroidismo as alterações dermatológicas e metabólicas ocorrem de forma concomitante (Mooney, 2011). Apresentações clínicas menos comuns (<10% dos casos) incluem alguns sinais dermatológicos (otite externa, dermatite e mixedema), sinais cardiovasculares, reprodutivos, gastrointestinais, oftalmológicos, comportamentais, neurológicos e neuromusculares, miopatias, distúrbios hemostáticos, endocrinopatias concomitantes, hepatopatias e nefropatias (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2007; Nelson & Maggiore, 2019). É raro um animal hipotiroideu ser levado a uma consulta de urgência, no entanto, o coma mixedematoso é uma variante de hipotiroidismo grave não controlado, caracterizada por fraqueza profunda, bradicardia, hipoventilação (com consequente hipoxemia e hipercapnia), depressão mental secundária a edema cerebral (inicialmente há uma diminuição ligeira do nível de consciência - depressão, que pode progredir para estupor e posteriormente coma), hipotensão, hipotermia severa sem presença de tremores (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004; Pullen & Hess, 2006; Giralico *et al.*, 2021) e edema da pele (Doliger *et al.*, 1995), mais pronunciado na cabeça e sem presença de depressões (*facies tragica*) (Mooney, 2012). Dos casos expostos, a Molly foi a que apresentou os sinais clínicos mais frequentes em animais hipotiroideos. Para além das alterações metabólicas (CC aumentada - aumento de peso sem alteração da quantidade de alimento ingerida e bradicardia) apresentava também alterações dermatológicas comumente associadas a hipotiroidismo (queda de pelo intensa e pelo rarefeito na zona da base da cauda). O Babalu embora tenha apresentado, igualmente, sintomatologia metabólica (CC aumentada) e dermatológica, esta última foi manifestada sob a forma de sinais clínicos relativamente frequentes (piodermatite) e outros mais raros (otite externa). Tanto num caso como no outro, a sintomatologia que alarmou os tutores foi a dermatológica. A Mel, para além de sintomatologia metabólica (CC aumentada), apresentava sintomatologia neuromuscular rara (megaesófago). A Pintas inicialmente

apresentou sintomatologia metabólica (CC aumentada e letargia) e dermatológica (queda de pelo intensa e consequentemente pelo rarefeito em todo o corpo), tendo anos mais tarde apresentado vários sinais clínicos de hipotiroidismo grave não controlado (bradicardia, pulso fraco, hipotermia, depressão mental profunda, fraqueza generalizada profunda e hipotensão), encontrando-se por isso em coma mixedematoso.

A idade média ao diagnóstico são 7 anos (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999; Scott-Moncrieff, 2007), devendo o mesmo ser baseado numa combinação de anamnese, manifestações clínicas, exame físico e anomalias clínico-patológicas compatíveis, apoiadas por testes endócrinos de função da glândula tiróide com valores alterados (Roopali *et al.*, 2020). O *gold standard* de testes de função da glândula tiróide para o diagnóstico inicial de hipotiroidismo é a combinação da medição da TT<sub>4</sub> e da cTSH (especificidade >90%) (Mooney, 2011). Nos casos clínicos expostos, apesar da idade ao diagnóstico ter sido muito variável, a idade média ao diagnóstico foi 7 anos. No caso do Babalu a presença de apresentações clínicas de hipotiroidismo menos comuns, em conjunto com apresentações clínicas mais comuns poderá ter sido a causa para se terem decorrido vários anos entre o aparecimento dos primeiros sinais e o diagnóstico. No caso da Molly, os primeiros sinais detetados foram metabólicos e pouco alarmantes para os tutores. Apenas alguns meses mais tarde as alterações dermatológicas preocuparam os tutores, o que fez com que decorresse 1 ano entre o aparecimento dos primeiros sinais e o diagnóstico. Também no caso da Mel, os primeiros sinais detetados foram metabólicos e não foram alarmantes para os tutores. Neste caso, a descoberta de megaesófago foi um achado consequente da realização de meios complementares de diagnóstico direcionados a outra patologia. A investigação da causa do megaesófago e consequente atribuição ao hipotiroidismo ocorreu 1 ano após o aparecimento dos primeiros sinais clínicos. No caso da Pintas o diagnóstico poderia ter sido mais precoce, uma vez que já apresentava sintomatologia metabólica e dermatológica 2 anos antes do episódio de coma mixedematoso. O aumento da CC e a letargia possivelmente terão sido associados, pelo médico veterinário, à dor osteoarticular severa existente e à idade avançada da cadela. Em todos os casos foi feita uma anamnese minuciosa e recolha de dados através da realização de exame físico completo. Como meio complementar de diagnóstico, no caso do Babalu, apenas foram realizados testes endócrinos de função da glândula tiróide *gold standard*, não tendo por isso sido possível determinar se havia alguma alteração a nível do hemograma, do ionograma ou bioquímica. No caso da Molly foi realizado um hemograma, bioquímicas gerais e medição da TT<sub>4</sub> e cTSH. No

caso da Mel e da Pintas foi realizado um hemograma, bioquímicas gerais, ionograma e medição da TT<sub>4</sub> e cTSH. Na Pintas foi também realizada a medição do nível sérico de cálcio.

A nível clínico-patológico, no hemograma de 30 a 40% dos cães com hipotiroidismo é identificada uma ligeira anemia normocítica, normocrómica e não regenerativa (Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 1994; Mooney, 2011). Em alguns casos podem existir também trombocitose (Sullivan *et al.*, 1993) e/ou neutropenia (Dixon *et al.*, 1999). Nos casos presentes neste relatório, nos quais este exame foi realizado, estas alterações não foram verificadas. Nas análises bioquímicas, em 75% dos cães hipotiroideus é observada a presença de hipercolestolemia em jejum, sendo a hipertrigliceridemia em jejum um achado igualmente frequente (Hess *et al.*, 2003). Cerca de 30% dos animais apresentam um aumento ligeiro da atividade das enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP e GGT). Em 18 a 35% dos casos a CK está aumentada (Dixon *et al.*, 1999; Rossmeisl *et al.*, 2009) e em 36 a 82% dos casos a concentração de frutamina está elevada (Dixon *et al.*, 1999; Reusch, Gerber & Boretti, 2002). Cães hipotiroideus podem ter um aumento ligeiro a moderado na atividade sérica de LDH (Dixon *et al.*, 1999; Rossmeisl *et al.*, 2009). Nem todas as alterações bioquímicas mencionadas se encontram presentes nos casos clínicos apresentados neste relatório, sendo que alguns dos parâmetros referidos não foram sequer avaliados. Dos casos em que este exame foi realizado, apenas a Molly apresentava alterações dignas de registo, os parâmetros hepáticos encontravam-se aumentados comparativamente aos valores de referência. A nível do ionograma, pode estar presente hipercalcemia ligeira em cães hipotiroideus (Lobetti, 2011), sendo que a hiponatremia ocorre frequentemente em animais em coma mixedematoso (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004). Nos animais aos quais este exame foi realizado, nenhuma destas alterações foi verificada. A Pintas apresentava hipocalemia.

Ao nível dos testes de função da glândula tiróide, a diminuição da TT<sub>4</sub> combinada com o aumento da cTSH é altamente sugestiva de hipotiroidismo (Corsini *et al.*, 2021). Valores de cTSH dentro da faixa de referência com valores baixos de TT<sub>4</sub>, induzem um dilema diagnóstico (Mooney, 2011), nestes casos aliando à medição da TT<sub>4</sub> e da cTSH a realização de testes de função da glândula tiróide de segunda linha (fT<sub>4</sub> e TgAAs) é possível diferenciar animais hipotiroideus de eutiroideus doentes com elevado grau de confiança (Mooney & Shiel, 2012). Todos os animais referidos neste relatório apresentavam um valor de TT<sub>4</sub> baixo em conjunto com um valor de cTSH aumentado, pelo que não houve necessidade de realizar testes de segunda linha para chegar a um diagnóstico definitivo.

Os cães hipotiroídeos requerem terapia crónica de reposição hormonal da tiróide (Mooney, 2012; Mooney, 2017), sendo o tratamento de eleição, independentemente da causa do hipotiroidismo, a administração de T<sub>4</sub> sintética (*l*-tiroxina) (Mooney, 2017). Embora a dose e frequência da sua administração seja controversa, a maioria dos estudos indica que uma dose entre 0,02-0,022 mg/Kg PO SID é suficiente na maioria dos casos, pelo menos inicialmente (Greco *et al.*, 1998; Dixon *et al.*, 2002; Traon *et al.*, 2009). Em cerca de 35% dos cães é necessário aumentar a dose inicial de *l*-tiroxina (Dixon *et al.*, 2002) e, utilizando este protocolo, apenas 6 a 10% dos cães necessitam de uma redução da dose inicial (Nachreiner & Refsal, 1992). A dose de *l*-tiroxina pode variar entre 0,02-0,04 mg/Kg/dia PO e pode ser dada SID ou BID (Allerton, 2020). A administração SID aumenta a *compliance* dos tutores (Greco *et al.*, 1998; Dixon *et al.*, 2002; Traon *et al.*, 2009), no entanto, a terapia BID resulta numa menor flutuação dos valores de TT<sub>4</sub> (Nachreiner & Refsal, 1992). Em casos de coma mixedematoso a suplementação com *l*-tiroxina deve ser feita IV na dose 4-5 µg/Kg BID (Pullen & Hess, 2006). Em todos os casos clínicos, incluindo no caso da Pintas que se encontrava em coma mixedematoso, foi iniciada a suplementação com *l*-tiroxina 0,01 mg/Kg BID PO. Durante o período em que os casos foram acompanhados a Molly necessitou de um aumento de 25% da dose inicial 2 anos após o início do tratamento. No caso da Mel foi necessário fazer uma redução de 25% da dose inicial 1 mês após o início da suplementação. No Babalu e na Pintas, durante este período, não foi necessário alterar a dose inicial de *l*-tiroxina.

O efeito de uma determinada dose de *l*-tiroxina varia de cão para cão e por esta razão a monitorização clínica, clínico-patológica e hormonal é de extrema importância para determinar a dose (que pode ter de ser reajustada várias vezes ao longo do tratamento) e a frequência de administração em cada animal (Mooney, 2017). De forma a fazer uma avaliação crítica do tratamento, a suplementação com *l*-tiroxina deve ser continuada no mínimo durante 6 a 8 semanas (Scott-Moncrieff, 2015). A resposta clínica ao tratamento pode levar semanas ou meses (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017). A melhoria das alterações metabólicas ocorre geralmente 2 semanas após o início da terapia, sendo esperada uma perda de peso de 10% nos primeiros 3 meses de tratamento (Dixon *et al.*, 2002). As alterações dermatológicas demoram 1 a 3 meses a normalizar (Mooney, 2017), sendo espectável uma fase de maior queda de pelo antes do crescimento de novo pelo (Credille *et al.*, 2001). A função cardiovascular melhora nas primeiras 8 semanas de tratamento (Mooney, 2017; Guglielmini *et al.*, 2019). As neuropatias periféricas melhoram geralmente 1 a 3 meses após o início do tratamento e a sintomatologia relacionada com o SNC pode demorar até 6 meses a normalizar e a melhoria

pode nem sempre ser total (Utsugi *et al.*, 2014; Mooney, 2017). Sinais clínicos como megaesófago e paralisia laríngea nunca têm uma melhoria total, mas tornam-se progressivamente menos severos num período de 4 a 5 meses (Jaggy, 1994). Em casos de coma mixedematoso é espetável que a resolução do estado mental, da hipotensão e da fraqueza profunda ocorra em 30 horas (Mooney, 2017). Em todos os casos, 1 mês após o início da suplementação foi visível uma melhoria das alterações metabólicas. Sete meses após o início do tratamento a redução de peso do Babalu encontrava-se nos 10% e da Molly, nos 28%, 6 meses após o início do tratamento. O peso da Mel reduziu 20%, 8 meses após o início do tratamento e da Pintas 3%, 1 mês após o início do tratamento. No caso do Babalu e da Pintas, as melhorias dermatológicas foram visíveis ao fim do primeiro mês de tratamento, no caso Molly demoraram cerca de 5 meses. O megaesófago da Mel apenas apresentou melhorias evidentes 8 meses após o início da terapia. Cerca de 30 horas após dar entrada nas urgências por coma mixedematoso, a Pintas apresentava melhorias evidentes.

As alterações clinico-patológicas associadas ao hipotiroidismo normalizam amplamente em paralelo com a resposta clínica (Dixon *et al.*, 2002). As alterações induzidas na adiponectina, leptina e na taxa de filtração glomerular revertem rapidamente com o início da suplementação. Os valores dos eritrócitos aumentam progressivamente e do colesterol e triglicéridos diminuem drasticamente durante os primeiros 3 meses de tratamento (Dixon *et al.*, 2002; Mooney, 2017). Ao longo do tratamento a concentração de frutamina diminui significativamente (Dixon *et al.*, 2002; Tvarijonavičiute *et al.*, 2013). O início da suplementação pode causar ligeiras alterações na atividade da ALP (Mooney, 2012). Ao Babalu nunca foi realizada qualquer monitorização clínico-patológica, visto que aquando do diagnóstico não foi realizado hemograma ou bioquímicas gerais. Neste caso teria sido benéfico realizar um hemograma e um painel bioquímico geral por forma a perceber se apresentavam alguma alteração evidente, associada ao hipotiroidismo, que devesse ser monitorizada. No caso da Molly, apenas o TCHO foi monitorizado, tendo diminuído gradualmente ao longo das monitorizações, no entanto, 2 anos após o início do tratamento, mantinha-se elevado. Uma vez que no momento do diagnóstico a Molly apresentava os parâmetros bioquímicos hepáticos (ALP e ALT) aumentados, poderia ter sido benéfico monitorizar estes valores. No caso da Mel, apesar de no momento do diagnóstico nem o hemograma, nem as bioquímicas apresentarem alterações, foi realizada monitorização do hemograma e das bioquímicas hepáticas (ALP e ALT) e renais (BUN e CREA), não tendo nunca havido alguma alteração digna de registo. No caso da Pintas, também não foi detetada nenhuma alteração ao nível do hemograma ou das

bioquímicas no momento do diagnóstico, no entanto, a monitorização de todos estes parâmetros foi realizada. Nenhum revelou qualquer alteração digna de registo.

A monitorização hormonal deve ser realizada 4 a 8 semanas após o início da terapia e 4 semanas após reajustes da dose quando a resposta clínica é positiva. Aquando da presença de uma resposta clínica positiva e valor de TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* dentro do intervalo de referência, deve ser feita uma nova monitorização em 6 meses. Em casos em que a resposta clínica seja negativa e a TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* esteja diminuída, a reavaliação deve ser efetuada 8 semanas após o aumento da dose (Scott-Moncrieff, 2013). Em todos os casos expostos estes intervalos foram sempre respeitados pelo médico veterinário de acordo com a resposta de cada animal ao tratamento, no entanto, no caso da Molly houve múltiplas falhas no respeito dos prazos estabelecidos devido à falta de *compliance* da tutora. A avaliação da resposta ao tratamento requer a medição da TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* e fornece informação acerca do tratamento naquele dia específico. Valores de TT<sub>4</sub> abaixo do intervalo de referência estão associados a uma resposta clínica inadequada e como tal a dose de *l*-tiroxina deve ser aumentada (Dixon *et al.*, 2002). Em cerca de 45% dos casos é necessário um aumento da dose inicial de *l*-tiroxina (Scott-Moncrieff, 2013). Aquando da presença de valores de TT<sub>4</sub> aumentados, a dose deve ser reduzida, uma vez que está a ser induzido hipertiroidismo iatrogénico. Quando é utilizada terapia BID é espetável que os valores de TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* se encontrem no limite superior do intervalo de referência (Nachreiner & Refsal, 1992; Nachreiner *et al.*, 1993; Mooney, 2017). Em todos os casos que constam neste relatório, a medição da TT<sub>4</sub> e da cTSH foi realizada 6 horas pós-*pill*. No caso do Babalu e da Pintas, em todas as medições 6 horas pós-*pill*, a TT<sub>4</sub> encontrava-se próxima do limite máximo superior. Este dado, aliado à presença de uma resposta clínica positiva, fez com que nunca tenha sido necessário aumentar a dose inicial do tratamento. No caso da Molly, na fase inicial do tratamento a TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* encontrava-se próxima do limite máximo superior, no entanto, após 1 ano e 6 meses sem ser feita qualquer monitorização, este valor encontrava-se próximo do limite inferior o que, juntamente com o reaparecimento de sintomatologia metabólica, indicou a necessidade de aumentar a dose inicial de *l*-tiroxina (aumento de 25% da dose inicial). No caso da Mel, um mês após o início do tratamento, o valor de TT<sub>4</sub> 6 horas pós-*pill* encontrava-se aumentado. Devido ao hipertiroidismo iatrogénico presente, foi feita uma redução de 25% da dose inicial. Após este reajuste, a TT<sub>4</sub> encontrou-se sempre próxima do limite máximo superior. A medição da cTSH fornece avaliação acerca da adequação do tratamento a longo prazo, o que permite avaliar indiretamente a *compliance* do tutor (Dixon *et al.*, 2002). Esta medição apenas tem valor em animais com cTSH aumentada

antes do início do tratamento e não permite identificar casos de supersuplementação. Valores desta hormona dentro do intervalo de referência podem ser atingidos sem alcançar o controlo clínico (Mooney, 2017), pelo que valores não alterados não garantem uma terapia adequada (Dixon *et al.*, 2002). Em todos os casos clínicos expostos neste relatório a cTSH encontrava-se aumentada no momento do diagnóstico, pelo que a sua monitorização deve ser valorizada. No caso do Babalu e da Pintas, esta hormona encontrava-se dentro do intervalo de referência em todas as monitorizações, o que reflete uma *compliance* adequada dos tutores. No caso da Molly, antes da necessidade de reajuste da dose de *l*-tiroxina, o valor de cTSH encontrava-se aumentado enquanto o de TT<sub>4</sub> estava próximo do limite superior de referência, o que demonstra uma falha de *compliance* por parte da tutora. A partir do momento em que foi aumentada a dose de *l*-tiroxina, foi também visível o aumento de *compliance* por parte da tutora, uma vez que os valores de cTSH normalizaram. No caso da Mel, este valor apenas se encontrou fora do intervalo de referência na consulta de monitorização em que foi necessário fazer um aumento da dose de *l*-tiroxina, a presença de um valor de TT<sub>4</sub> baixo revela que o valor elevado de cTSH pode não refletir falta de *compliance* por parte da tutora, mas sim uma dose de tratamento inadequada.

Existem múltiplos fatores que podem promover uma resposta clínica inadequada ao tratamento (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017), sendo a mais comum o diagnóstico incorreto de hipotiroidismo. A presença de uma resposta clínica negativa em conjunto com um valor de TT<sub>4</sub> próximo do limite superior de referência ou acima do valor de referência, requer uma reavaliação do diagnóstico (Scott-Moncrieff, 2015). A falta de *compliance* do tutor na administração de *l*-tiroxina é também muito frequente (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017). No caso do Babalu, da Mel e da Pintas não houve resposta inadequada ao tratamento. Embora no caso da Mel tenha havido um episódio de hipertiroidismo iatrogénico, esta dose nunca teve um efeito negativo na resposta clínica. No caso da Molly, a resposta clínica inadequada ao tratamento deveu-se à necessidade de ajuste da dose. Embora também tenha havido falta de *compliance* da tutora, esta nunca se refletiu, isoladamente, numa resposta clínica inadequada. Neste caso poderia ter sido benéfico a tutora ter respeitado os intervalos definidos pelo médico veterinário para a realização da monitorização, uma vez que a Molly esteve cerca de 1 ano e 6 meses sem qualquer acompanhamento médico. Se não tivesse havido falta de *compliance* por parte da tutora, o valor da TT<sub>4</sub> e da cTSH teria sido o alerta necessário para que a dose da medicação fosse reajustada, evitando o reaparecimento dos sinais clínicos. A tutora da Molly demonstrou falta de *compliance* em múltiplas outras situações, nomeadamente quando

interrompeu o tratamento 2 semanas após o seu início e quando não respeitou os requisitos do médico veterinário relativamente ao jejum e à marcação da consulta de reavaliação a uma hora que permitisse efetuar a monitorização hormonal 6 horas pós-pill.

O prognóstico para cães com hipotiroidismo depende da causa subjacente (Scott-Moncrieff, 2015), no entanto, um cão adulto hipotiroideu que faça suplementação com *l*-tiroxina tem um prognóstico excelente (Finora & Greco, 2007). No caso do coma mixedematoso, o prognóstico depende do reconhecimento e tratamento precoces, sendo a morte por doença concomitante tardiamente identificada frequente (Scott-Moncrieff, 2015). No caso da Pintas, o rápido reconhecimento da presença de coma mixedematoso por parte do clínico permitiu a existência de um bom prognóstico.

Em determinadas raças há uma natureza hereditária do hipotiroidismo (Ziener *et al.*, 2015), o que faz com que haja um grande interesse, especialmente por parte dos criadores, em testes genéticos capazes de identificar animais com maior risco de desenvolver a patologia. As condições imunomediadas, como a TL, têm muitas vezes uma componente genética na sua etiologia, incidindo por isso com maior frequência em determinadas raças (Kennedy *et al.*, 2006c), nomeadamente *Beagle*, *Borzoi*, *Golden Retriever*, *Dogue Alemão*, *Setter Irlandês*, *Doberman Pinscher* e *Old English Sheepdog* (Bruyette, 2020; Graham, Refsal & Nachreiner, 2007). Uma vez que neste momento não há uma grande disponibilidade de testes genéticos para hipotiroidismo adquirido, a identificação da presença de TgAAs em circulação pode ser uma ferramenta essencial para eliminar dos programas de reprodução animais eutiroideus com predisposição para hipotiroidismo. Cães TgAAs positivos têm TL, que geralmente progride para hipotiroidismo, no entanto, embora raro, alguns cães eutiroideus TgAAs positivos nunca chegam a evoluir para hipotiroideus, o que faz com que a componente genética associada ao hipotiroidismo seja perpetuada de geração em geração (Mooney & Shiel, 2012). Todos os animais que constam neste relatório são de raça pura e provenientes de criador. Poderia ser vantajoso testar os seus progenitores para TgAAs em circulação por forma a perceber se as linhagens em questão poderão ter predisposição hereditária e evitar a sua reprodução, caso se verifique.

#### IV. Conclusão

Apesar de o hipotiroidismo ser considerado como um diferencial para um grande número de queixas apresentadas na prática clínica devido à ampla variedade de sinais clínicos pelos quais é responsável, muitos deles inespecíficos e que podem estar associados a outras patologias, o facto de existirem inúmeras apresentações menos frequentemente associadas a esta endocrinopatia faz com que a chegada a um diagnóstico definitivo possa ser morosa.

Para tornar o processo de diagnóstico mais eficiente é de extrema importância que o clínico esteja alerta para toda a sintomatologia que pode estar associada ao hipotiroidismo. Existem fatores que podem mascarar sintomatologia frequente e clara de hipotiroidismo, como tal é preciso ter em conta que por exemplo o *stress* é responsável por um aumento marcado da FC, que disfarça a bradicardia comumente presente em animais hipotiroideus.

Situações de hipotiroidismo grave não controlado, por serem raras, podem não ser de diagnóstico obvio. É essencial um bom reconhecimento por parte do clínico da presença de coma mixedematoso para que se atue de forma rápida e consequentemente o prognóstico do animal seja mais favorável, visto que está intimamente dependente do reconhecimento e tratamento precoces. Nestas situações é de extrema importância identificar se existem doenças concomitantes, uma vez que a identificação tardia das mesmas culmina frequentemente com a morte do animal.

Aquando do diagnóstico de hipotiroidismo, a *compliance* por parte dos tutores é essencial para que seja atingido o sucesso terapêutico. A administração criteriosa da medicação reduz a probabilidade de o tratamento não ter a devida eficácia ou de haver o reaparecimento de manifestações clínicas. O cumprimento dos prazos entre monitorizações, definidos pelo médico veterinário, devem ser respeitados para que possíveis necessidades de reajuste de dose sejam precocemente identificadas, evitando a indução de hipertiroidismo iatrogénico em casos em que a dose esteja muito elevada ou o reaparecimento de manifestações clínicas em casos em que a dose esteja muito baixa. É de extrema importância consciencializar os tutores relativamente às consequências da ausência de *compliance* da sua parte, especialmente porque em casos extremos a ausência de tratamento pode despoletar coma mixedematoso.

O facto de em determinadas raças haver uma natureza hereditária do hipotiroidismo, faz com que seja crucial informar os criadores do interesse em testar os progenitores para TgAAs sempre que algum dos descendentes seja diagnosticado com hipotiroidismo, por forma a perceber se a linhagem em questão poderá ter predisposição genética. Caso se verifique deve ser evitada a reprodução destes animais.

## V. Bibliografia

Abrahamsohn, P. (2017). Glândulas endócrinas. In L.C.U Junqueira & J. Carneiro, *Histologia Básica Texto e Atlas* (13th ed., p. 1371). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Allerton, F. (2020). *BSAVA Small Animal Formulary - Part A: Canine and Feline* (10th ed., p. 401-402). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Atkinson, K., & Aubert, I. (2004). Myxedema Coma Leading to Respiratory Depression in a Dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 45(4), 318-320.

Barrie, J., Watson, T. D., Stear, M. J., & Nash, A. S. (1993). Plasma Cholesterol and Lipoprotein Concentrations in the Dog: The Effects of Age, Breed, Gender and Endocrine Disease. *Journal of Small Animal Practice*, 34(10), 507-512.

Beaver, B. V., & Haug, L. I. (2003). Canine Behaviors Associated with Hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(5), 431-434.

Bertlan, A., Kent, M., & Glass, E. (2013). Neurologic manifestations of hypothyroidism in dogs. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 35(3), 1-6.

Bianchi, M., Dahlgren, S., Massey, J., Dietschi, E., Kierczak, M., Lund-Ziener, M., Sundberg, K., Thoresen, S. I., Kämpe, O., Andersson, G., Ollier, W. E., Hedhammar, Å., Leeb, T., Lindblad-Toh, K., Kennedy, L. J., Lingaas, F., & Rosengren Pielberg, G. (2015). A Multi-breed Genome-wide Association Analysis for Canine Hypothyroidism Identifies a Shared Major Risk Locus on CFA12. *Plos One*, 10(8), 1-16.

Boretti, F. S., & Reusch, C. E. (2004). Endogenous TSH in the Diagnosis of Canine Hypothyroidism. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 146(1), 183–188.

Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Favrot, C., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R., & Reusch, C. E. (2006a). Evaluation of Recombinant Human Thyroid-stimulating Hormone to Test Thyroid Function in Dogs Suspected of Having Hypothyroidism. *American Journal of Veterinary Research*, 67(12), 2012-2016.

Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Wenger-Riggenbach, B., Gerber, B., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R., & Reusch, C. E. (2009). Comparison of 2 Doses of Recombinant Human Thyrotropin for Thyroid Function Testing in Healthy and Suspected Hypothyroid Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 856-861.

Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Willi, B., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R., & Reusch, C. E. (2006b). Comparison of the Biological Activity of Recombinant Human Thyroid-

stimulating Hormone with Bovine Thyroid-stimulating Hormone and Evaluation of Recombinant Human Thyroid-stimulating Hormone in Healthy Dogs of Different Breeds. *American Journal of Veterinary Research*, 67(7), 1169-1172.

Brauer, C., Jambroszyk, M., & Tipold, A. (2011). Metabolic and Toxic Causes of Canine Seizure Disorders: A Retrospective Study of 96 Cases. *The Veterinary Journal*, 187(2), 272-275.

Braund, K. G., Dillon, A. R., August, J. R., & Ganjam, V. K. (1981). Hypothyroid Myopathy in Two Dogs. *Veterinary Pathology*, 18(5), 589-598.

Brömel, C., Pollard, R. E., Kass, P. H., Samii, V. F., Davidson, A. P., & Nelson, R. W. (2005). Ultrasonographic Evaluation of the Thyroid Gland in Healthy, Hypothyroid, and Euthyroid Golden Retrievers with Nonthyroidal Illness. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), 499-506.

Brömel, C., Pollard, R. E., Kass, P. H., Samii, V. F., Davidson, A. P., & Nelson, R. W. (2006). Comparison of Ultrasonographic Characteristics of the Thyroid Gland in Healthy Small-, Medium-, and Large-breed Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(1), 70-77.

Bruner, J. M., Scott-Moncrieff, J. C., & Williams, D. A. (1998). Effect of Time of Sample Collection on Serum Thyroid-stimulating Hormone Concentrations in Euthyroid and Hypothyroid Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(10), 1572-1575.

Bruyette, D. S. (2020). Canine Hypothyroidism. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 1(1), 71-74.

Camps, T., Amat, M., & Manteca, X. (2019). A Review of Medical Conditions and Behavioral Problems in Dogs and Cats. *Animals*, 9(12), 1133-1149.

Cecere, J., Purswell, B., & Panciera, D. (2020). Levothyroxine Supplementation in Hypothyroid Bitches During Pregnancy. *Theriogenology*, 142(1), 48-53.

Chow, B., & French, A. (2014). Conversion of Atrial Fibrillation After Levothyroxine in a Dog With Hypothyroidism and Arterial Thromboembolism. *Journal of Small Animal Practice*, 55(5), 278-282.

Conaway, D. H., Padgett, G. A., Nachreiner, R. F., & Prieur, D. J. (1985). The Familial Occurrence of Lymphocytic Thyroiditis in Borzoi Dogs. *American Journal of Medical Genetics*, 22(2), 409-414.

Corsini, A., Faroni, E., Lunetta, F., & Fracassi, F. (2021). Recombinant Human Thyrotropin Stimulation Test in 114 Dogs with Suspected Hypothyroidism: a Cross-sectional Study. *The Journal of Small Animal Practice*, 62(4), 257-264.

Credille, K. M., Slater, M. R., Moriello, K. A., Nachreiner, R. F., Tucker, K. A., & Dunstan, R. W. (2001). The Effects of Thyroid Hormones on the Skin of Beagle Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(6), 539-546.

Damiet, S., & Ferguson, D. C. (2003). Influence of Drugs on Thyroid Function in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), 463-472.

Damiet, S., Croubels, S., Duchateau, L., Debunne, A., Geffen, C.V., Hoybergs, Y., Bree, H. V., & de Rick, A. (2003). Influence of Acetylsalicylic Acid and Ketoprofen on Canine Thyroid Function Tests. *The Veterinary Journal*, 166(3), 224-232.

Damiet, S., Fifle, L., Paradis, M., Duchateau, L., & Moreau, M. (2007). Use of Recombinant Human Thyroid-stimulating Hormone for Thyrotropin Stimulation Test in Healthy, Hypothyroid and Euthyroid Sick Dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 48(12), 1273–1279.

Daniel, G. B., & Neelis, D. A. (2014). Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*, 44(1), 24-34.

Diaz-Espiñeira, M. M., Mol, J. A., Peeters, M. E., Pollak, Y. W. E. A., Iversen, L., Dijk, J. E. V., Rijnberk, A., & Kooistra, H. S. (2007). Assessment of Thyroid Function in Dogs with Low Plasma Thyroxine Concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 25-32.

Diaz-Espiñeira, M., Galac, S., Mol, J., Rijnberk, A., & Kooistra, H. (2008a). Thyrotropin-releasing Hormone-induced Growth Hormone Secretion in Dogs with Primary Hypothyroidism. *Domestic Animal Endocrinology*, 34(2), 176-181.

Diaz-Espiñeira, M., Mol, J., Ingh, T. V. D., Vlugt-Meijer, R. V. D., Rijnberk, A., & Kooistra, H. (2008b). Functional and Morphological Changes in the Adenohypophysis of Dogs with Induced Primary Hypothyroidism: Loss of TSH Hypersecretion, Hypersomatotropism, Hypoprolactinemia, and Pituitary Enlargement with Transdifferentiation. *Domestic Animal Endocrinology*, 35(1), 98-111.

Diaz-Espiñeira, M., Mol, J., Rijnberk, A., & Kooistra, H. (2009). Adenohypophyseal Function in Dogs with Primary Hypothyroidism and Nonthyroidal Illness. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 100-107.

Dijl, I. C. V., Traon, G. L., Meulengraaf, B. D. A. M. V., Burgaud, S., Horspool, L. J. I., & Kooistra, H. S. (2014). Pharmacokinetics of Total Thyroxine After Repeated Oral Administration of Levothyroxine Solution and its Clinical Efficacy in Hypothyroid Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(4), 1229-1234.

Dixon, M., Reid, S. W., & Mooney, C. T. (1999). Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record*, 145(17), 481-487.

Dixon, R. M., & Mooney, C. T. (1999a). Canine Serum Thyroglobulin Autoantibodies in Health, Hypothyroidism and Non-thyroidal Illness. *Research in Veterinary Science*, 66(3), 243-246.

Dixon, R. M., & Mooney, C. T. (1999b). Evaluation of Serum Free Thyroxine and Thyrotropin Concentrations in the Diagnosis of Canine Hypothyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 40(2), 72-78.

Dixon, R. M., Reid, S. W. J., & Mooney, C. T. (2002). Treatment and Therapeutic Monitoring of Canine Hypothyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 43(8), 334-340.

Doliger, S., Delverdier, M., Moré, J., Longeart, L., Régnier, A., & Magnol, J. P. (1995). Histochemical Study of Cutaneous Mucins in Hypothyroid Dogs. *Veterinary Pathology*, 32(6), 628-634.

Domosławska, A., & Zdunczyk, S. (2020). Clinical and Spermatological Findings in Male Dogs with Acquired Infertility: A Retrospective Analysis. *Andrologia*, 52(11), 1-7.

Evason, M. D., Carr, A. P., Taylor, S. M., & Waldner, C. L. (2004). Alterations in Thyroid Hormone Concentrations in Healthy Sled Dogs Before and After Athletic Conditioning. *American Journal of Veterinary Research*, 65(3), 333-337

Fatjó, J., Stub, C., & Manteca, X. (2002). Four Cases of Aggression and Hypothyroidism in Dogs. *Veterinary Record*, 151(18), 547-548.

Ferguson, D. C. (1994). Update on Diagnosis of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 24(3), 515-539.

Ferguson, D. C. (2007). Testing for Hypothyroidism in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 647-669.

Ferm, K., Björnerfeldt, S., Karlsson, Å., Andersson, G., Nachreiner, R., & Hedhammar, Å. (2009). Prevalence of Diagnostic Characteristics Indicating Canine Autoimmune Lymphocytic Thyroiditis in Giant Schnauzer and Hovawart Dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50(4), 176-179.

Fine, D. M., Tobias, A. H., & Bonagura, J. D. (2010). Cardiovascular Manifestations of Iatrogenic Hyperthyroidism in Two Dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12(2), 141-146.

Finora, K., & Greco, D. (2007). Hypothyroidism and Myxedema Coma. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 29(1), 19-31.

Flood, J. A., & Hoover, J. P. (2009). Improvement in Myocardial Dysfunction in a Hypothyroid Dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(8), 828-834.

Ford, S. L., Nelson, R. W., Feldman, E. C., & Niwa, D. (1993). Insulin Resistance in Three Dogs with Hypothyroidism and Diabetes Mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(9), 1478-1480.

Frank, L. A. (1996). Comparison of Thyrotropin-releasing Hormone (TRH) to Thyrotropin (TSH) Stimulation for Evaluating Thyroid Function in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(6), 481-487.

Frank, L. A., Hnilica, K. A., May, E. R., Sargent, S. J., & Davis, J. A. (2005). Effects of Sulfamethoxazole-trimethoprim on Thyroid Function in Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(2), 256-259.

Fyfe, J. C., Kampschmidt, K., Dang, V., Poteet, B. A., He, Q., Lowrie, C., Graham, P. A., & Fetro, V. M. (2003). Congenital hypothyroidism with goiter in toy Fox terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 50-57.

Gal, A., Raetzman, L. T., & Singh, K. (2012). Congenital Adenohypophyseal Hypoplasia Associated With Secondary Hypothyroidism in a 2-week-old Portuguese Water Dog. *Canadian Veterinary Journal*, 53(6), 659-664.

Gaschen, L. (2018). Canine and Feline Larynx and Trachea. In D. E. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (7th ed., pp. 604-625). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Geffen, C. V., Bavegems, V., Duchateau, L., Roover, K. D., & Daminet, S. (2006). Serum Thyroid Hormone Concentrations and Thyroglobulin Autoantibodies in Trained and Non-trained Healthy Whippets. *The Veterinary Journal*, 172(1), 135-140.

Gershony, L. C., Belanger, J. M., Short, A. D., Le, M., Hytönen, M. K., Lohi, H., Famula, T. R., Kennedy, L. J., & Oberbauer, A. M. (2019). DLA Class II Risk Haplotypes for Autoimmune Diseases in the Bearded Collie Offer Insight to Autoimmunity Signatures Across Dog Breeds. *Canine Genetics and Epidemiology*, 6(1), 2-14.

Giralico, L. C., Makii, R., Pray, B. A., & Parker, V. J. (2021). Myxedema Coma and Acute Hepatopathy in a Dog with Severe Atherosclerosis. *Case Reports in Veterinary Medicine*, 2021(1), 1-8.

Gjaldbæk, B. W., Andersen-Ranberg, E. U., Langebæk, R., & Krogh, A. K. H. (2021). QimmeqHealth—Thyroid Status of Greenland Sled Dogs (*Canis lupus familiaris borealis*). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63(1), 51-60.

Gommeren, K., Hoek, I. V., Lefebvre, H., Benckroun, G., Smets, P., & Daminet, S. (2009). Effect of Thyroxine Supplementation on Glomerular Filtration Rate in Hypothyroid Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 844-849.

Graham, P. A., Lundquist, R. B., Refsal, K. R., & Nachreiner, R. F. (2001). A 12-month Prospective Study of 234 Thyroglobulin Antibody Positive Dogs Which Had No Laboratory Evidence of Thyroid Dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1), 1.

Graham, P. A., Refsal, K. R., & Nachreiner, R. F. (2007). Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 617-631

Greco, D. S. (2006). Pediatric Endocrinology. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 36(3), 549-556.

Greco, D. S., Feldman, E. C., Peterson, M. E., Turner, J. L., Hodges, C. M., & Shipman, L. W. (1991). Congenital Hypothyroid Dwarfism in a Family of Giant Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(2), 57-65.

Greco, D. S., Peterson, M. E., Cho, D. Y., & Markovits, J. E. (1985). Juvenile-onset hypothyroidism in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187(9), 948-950.

Greco, D. S., Rosychuk, R. A., Ogilvie, G. K., Harpold, L. M., & Liew, C. H.V. (1998). The Effect of Levothyroxine Treatment on Resting Energy Expenditure of Hypothyroid Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(1), 7-10.

Greco, D.S & Stabenfeldt G.H. (2019). Endocrine Glands and Their Funcion. In B.G. Klein, Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology (6th ed., pp. 374-379). St. Louis, Missouri: Saunders.

Guglielmini, C., Berlanda, M., Fracassi, F., Poser, H., Koren, S., & Baron Toaldo, M. (2019). Electrocardiographic and Echocardiographic Evaluation in Dogs with Hypothyroidism Before and After Levothyroxine Supplementation: A Prospective Controlled Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1935-1942.

Gulikers, K. P., & Panciera, D. L. (2003). Evaluation of the Effects of Clomipramine on Canine Thyroid Function Tests. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 44-49.

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). Thyroid Metabolic Hormones. In Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (14th ed., pp. 942-943). Philadelphia: Elsevier.

Hegstad-Davies, R. L., Torres, S. M. F., Sharkey, L. C., Gresch, S. C., Muñoz-Zanzi, C. A., & Davies, P. R. (2015). Breed-specific Reference Intervals for Assessing Thyroid Function in Seven Dog Breeds. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27(6), 716-727.

Henik, R. A., & Dixon, R. M. (2000). Intravenous Administration of Levothyroxine for Treatment of Suspected Myxedema Coma Complicated by Severe Hypothermia in a Dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(5), 713-717.

Heseltine, J. C., Panciera, D. L., Troy, G. C., Monroe, W. E., Brooks, M. B., & Feldman, B. F. (2005). Effect of Levothyroxine Administration on Hemostatic Analytes in Doberman Pinschers with von Willebrand Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), 523-527.

Hess, R. S. (2010). Insulin Resistance in Dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, 40(2), 309-316.

Hess, R. S., Kass, P. H., & Winkle, T. J. (2003). Association Between Diabetes Mellitus, Hypothyroidism or Hyperadrenocorticism, and Atherosclerosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), 489-494.

Hess, R., & Ward, C. (1998). Diabetes Mellitus, Hyperadrenocorticism, and Hypothyroidism in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34(3), 204-207.

Higgins, M. A., Rossmeisl, J. H., & Panciera, D. L. (2006). Hypothyroid-associated Central Vestibular Disease in 10 Dogs: 1999-2005. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1363-1369.

Hill, R. C., Fox, L. E., Lewis, D. D., Beale, K. M., Nachreiner, R. F., Scott, K. C., Sundstrom, D. A., Jones, G. L., & Butterwick, R. F. (2001). Effects of Racing and Training on Serum Thyroid Hormone Concentrations in Racing Greyhounds. *American Journal of Veterinary Research*, 62(12), 1969-1972.

Hoek, I. V., & Daminet, S. (2009). Interactions Between Thyroid and Kidney Function in Pathological Conditions of These Organ Systems: A Review. *General and Comparative Endocrinology*, 160(3), 205-215.

Hofer-Inteeworn, N., Panciera, D. L., Monroe, W. E., Saker, K. E., Davies, R. H., Refsal, K. R., & Kemnitz, J. W. (2012). Effect of Hypothyroidism on Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance in Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 73(4), 529-538.

Hulter, H. N., Gustafson, L. E., Bonner, E. L., Jr., Toto, R. D., & Mackie, S. (1984). Thyroid Replacement in Thyroparathyroidectomized Dogs. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 10(4), 228-232.

Iemura, R., Toyota, M., & Micallef, M. J. (2013). Effects of Type of Diet on Pharmacokinetics of Levothyroxine Sodium Oral Solution. *Research in Veterinary Science*, 94(3), 695-697.

Iversen, L., Jensen, A., Høier, R., Skydsgaard, M., & Kristensen, F. (1998). Development and Validation of an Improved Enzyme-linked Immunosorbent Assay for the Detection of Thyroglobulin Autoantibodies in Canine Serum Samples. *Domestic Animal Endocrinology*, 15(6), 525-536.

Jaggy, A., Oliver, J. E., Ferguson, D. C., Mahaffey, E. A., & Jun, T. G. (1994). Neurological manifestations of hypothyroidism: A retrospective study of 29 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(5), 328-336.

Johnson, C. A. (2002). Thyroid Issues in Reproduction. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 17(3), 129-132.

Johnstone, T., Terzo, E., & Mooney, C. (2014). Hypothyroidism Associated with Acromegaly and Insulin-resistant Diabetes Mellitus in a Samoyed. *Australian Veterinary Journal*, 92(11), 437-442.

Kennedy, L. J., Huson, H. J., Leonard, J., Angles, J. M., Fox, L. E., Wojciechowski, J. W., Yuncker, C., & Happ, G. M. (2006a). Association of Hypothyroid Disease in Doberman Pinscher Dogs With a Rare Major Histocompatibility Complex DLA Class II Haplotype. *Tissue Antigens*, 67(1), 53-56.

Kennedy, L. J., Quarmby, S., Happ, G. M., Barnes, A., Ramsey, I. K., Dixon, R. M., Catchpole, B., Rusbridge, C., Graham, P. A., Hillbertz, N. S., Roethel, C., Dodds, W. J., Carmichael, N. G., & Ollier, W. E. (2006b). Association of Canine Hypothyroidism With a Common Major Histocompatibility Complex DLA Class II S1lele. *Tissue Antigens*, 68(1), 82-86.

Kennedy, L. J., Quarmby, S., Happ, G. M., Barnes, A., Ramsey, I. K., Dixon, R. M., Catchpole, B., Rusbridge, C., Graham, P. A., Hillbertz, N. S., Roethel, C., Dodds, W. J., Carmichael, N. G., & Ollier, W. E. (2006c). Association of Canine Hypothyroidism with a Common Major Histocompatibility Complex DLA Class II Allele. *Tissue Antigens*, 68(1), 82-86.

Kooistra, H., Diaz-Espiñeira, M., Mol, J., Brom, W. E. V. D., & Rijnberk, A. (2000a). Secretion Pattern of Thyroid-stimulating Hormone in Dogs During Euthyroidism and Hypothyroidism. *Domestic Animal Endocrinology*, 18(1), 19-29.

Kooistra, H., Voorhout, G., Mol, J., & Rijnberk, A. (2000b). Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. *Domestic Animal Endocrinology*, 19(3), 177-190.

Kopke, M. A., Mukorera, V., Leisewitz, A. L., & Ruaux, C. G. (2019). Chronic Lameness Associated with Congenital Hypothyroidism in Three Dogs. *Veterinary Record Case Reports*, 7(4), 1-2.

Krogh, A. K. H., Legind, P., Kjelgaard-Hansen, M., Bochsén, L., & Kristensen, A. T. (2014). Exercise Induced Hypercoagulability, Increased von Willebrand Factor and Decreased Thyroid Hormone Concentrations in Sled Dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56(1), 11-17.

Krzyżewska-Młodawska, A., Max, A., & Bartyzel, B. J. (2014). Influence of Gonadectomy on Serum ft4 Concentrations in Male and Female Dogs. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*, 17(1).

Lee, J. A., Hinchcliff, K. W., Piercy, R. J., Schmidt, K. E., & Nelson, S., Jr. (2004a). Effects of Racing and Nontraining on Plasma Thyroid Hormone Concentrations in Sled Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(2), 226-231.

Lee, J. Y., Uzuka, Y., Tanabe, S., & Sarashina, T. (2004b). Prevalence of Thyroglobulin Autoantibodies Detected by Enzyme-linked Immunosorbent Assay of Canine Serum in Hypothyroid, Obese and Healthy Dogs in Japan. *Research in Veterinary Science*, 76(2), 129-132.

Lee, W., Diaz-Espiñeira, M., Mol, J., Rijnberk, A., & Kooistra, H. (2001). Primary Hypothyroidism in Dogs is Associated with Elevated GH Release. *Journal of Endocrinology*, 168(1), 59-66.

Lenfest, M., Loftus, J. P., Huson, H. J., Gudkov, A., Andrianova, K., Fleyshman, D., & Wakshlag, J. (2022). Assessment of Sex, Age, and Metabolism Relationships to Serum Thyroid Concentrations in Retired Alaskan Husky Sled Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 2(9), 1-6.

Lobetti, R. G. (2011). Hypercalcaemia in a Dog with Primary Hypothyroidism: Clinical Communication. *Journal of the South African Veterinary Association*, 82(4), 242-243.

Lothrop, C. D., Jr., Tamas, P. M., & Fadok, V. A. (1984). Canine and Feline Thyroid Function Assessment with the Thyrotropin-Releasing Hormone Response Test. *American Journal of Veterinary Research*, 45(11), 2310-2313.

Major, S., Pettigrew, R., & Fyfe, J. (2015). Molecular Genetic Characterization of Thyroid Dysmorphogenesis in a French Bulldog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1534-1540.

Marco, V. D., Noronha, K., Casado, T., Nakandakare, E., Florio, J., Santos, E., & Gilor, C. (2017). Therapy of Canine Hyperlipidemia with Bezafibrate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 717-722.

Marks, S. L., Koblik, P. D., Hornof, W. J., & Feldman, E. C. (1994). <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate imaging of thyroid tumors in dogs: 29 cases (1980-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(5), 756-760.

Martinez, C., Mooney, C. T., Shiel, R. E., Tang, P. K., Mooney, L., & O'Neill, E. J. (2019). Evaluation of Red Blood Cell Distribution width in Dogs with Various Illnesses. *The Canadian Veterinary Journal*, 60(9), 964-971.

McGonigle, K. M., Randolph, J. F., Center, S. A., & Goldstein, R. E. (2013). Mineralocorticoid Before Glucocorticoid Deficiency in a Dog with Primary Hypoadrenocorticism and Hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(1), 54-57.

Meirelles, L. D. S., Moresco, M. B., Jesus, L. D., Carvalho, G. L. D., Ferreira, M. P., & Pöpl, Á. G. (2017). Congenital Secondary Hypothyroidism Evidences in a Dog. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45(1), 1-5.

Mesich, M. L., Mayhew, P. D., Paek, M., Holt, D. E., & Brown, D. C. (2009). Gallbladder Mucoceles and Their Association with Endocrinopathies in Dogs: A Retrospective Case-control Study. *Journal of Small Animal Practice*, 50(12), 630-635.

Miller, J., Popiel, J., & Chelmońska-Soyta, A. (2015). Humoral and Cellular Immune Response in Canine Hypothyroidism. *Journal of Comparative Pathology*, 153(1), 28-37.

Mooney, C. (2011). Canine Hypothyroidism: A Review of Aetiology and Diagnosis. *New Zealand Veterinary Journal*, 59(3), 105-114.

Mooney, C. T. (2017). Hypothyroidism. In S.J. Ettinger, E.C. Feldman & E. Côté, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 4200-4217). St. Louis, Missouri: Saunders.

Mooney, C. T., & Anderson, T. J. (1993). Congenital hypothyroidism in a boxer dog. *Journal of Small Animal Practice*, 34(1), 31-35.

Mooney, C. T., & Shiel, R.E. (2012). Canine Hypothyroidism. In C. T. Mooney & M. E. Peterson, *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4th ed., pp. 65-84). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Mooney, C. T., Shiel, R. E., & Dixon, R. M. (2008). Thyroid Hormone Abnormalities and Outcome in Dogs with Non-thyroidal Illness. *The Journal of Amall Animal Practice*, 49(1), 11-16.

Muley, V. D., Dighe, D. G., Gaikwad, R. V., Ugile, S. S., Garud, K. V., Velhankar, R. D., & Keskar, D. V. (2010). Congenital Hypothyroidism in a Lhasa Apso pup. *Veterinary World*, 3(3), 137.

Nachreiner, R. F. R. (1992). Thyroid Hormone Concentrations in Irish Wolfhounds. *Harp Hound*, 12.

Nachreiner, R. F., & Refsal, K. R. (1992). Radioimmunoassay Monitoring of Thyroid Hormone Concentrations in Dogs on Thyroid Replacement Therapy: 2,674 Cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201(4), 623-629.

Nachreiner, R. F., Refsal, K. R., Graham, P. A., & Bowman, M. M. (2002). Prevalence of Serum Thyroid Hormone Autoantibodies in Dogs with Clinical Signs of Hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(4), 466-471.

Nachreiner, R. F., Refsal, K. R., Graham, P. A., Hauptman, J., & Watson, G. L. (1998). Prevalence of Autoantibodies to Thyroglobulin in Dogs with Nonthyroidal Illness. *American Journal of Veterinary Research*, 59(8), 951-955.

Nachreiner, R. F., Refsal, K. R., Ravis, W. R., Hauptman, J., Rosser, E. J., & Pedersoli, W. M. (1993). Pharmacokinetics of L-thyroxine After its Oral Administration in Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 54(12), 2091-2098.

Nakamura, R. K., Russell, N. J., & Shelton, G. D. (2012). Adult-onset Nemaline Myopathy in a Dog Presenting with Persistent Atrial Standstill and Primary Hypothyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 53(6), 357-360.

Nakazawa, N., Sohda, M., Ogata, K., Baatar, S., Ubukata, Y., Kuriyama, K., Hara, K., Suzuki, M., Yanoma, T., Kimura, A., Kogure, N., Sano, A., Sakai, M., Yokobori, T., Oue, A., Mochiki, E., Kuwano, H., Shirabe, K., Koibuchi, N., ... Saeki, H. (2021). Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10.

Neelis, D. A., Mattoon, J. S., & Nyland, T. G. (2020). Neck. In J.S. Matton & T. G. Nyland, *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (4th ed., pp. 170-178). St. Louis, Missouri: Saunders.

Nelson, R. W., & Maggiore, A. D. (2019). Disorders of the Thyroid Gland. In R.W Nelson & C.G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (6th ed., pp. 767-787). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Nesbitt, G. H., Izzo, J., Peterson, L., & Wilkins, R. J. (1980). Canine Hypothyroidism: A Retrospective Study of 108 Cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 177(11), 1117-1122.

Nishii, N., Okada, R., Matsuba, M., Takashima, S., Kobatake, Y., & Kitagawa, H. (2019). Risk Factors for Low Plasma Thyroxine and High Plasma Thyroid-stimulating Hormone Concentrations in Dogs with Non-thyroidal Diseases. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 81(8), 1097–1103.

Orlandi, R., Gutierrez-Quintana, R., Carletti, B., Cooper, C., Brocal, J., Silva, S., & Gonçalves, R. (2020). Clinical Signs, MRI Findings and Outcome in Dogs with Peripheral Vestibular Disease: A Retrospective Study. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 159-168.

Paik, J., Kang, J., Chang, D., & Yang, M. (2016). Cardiogenic Pulmonary Edema in a Dog Following Initiation of Therapy for Concurrent Hypoadrenocorticism and Hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(6), 378-384.

Panakova, L., Koch, H., Kolb, S., & Mueller, R. S. (2008). Thyroid Testing in Sloughis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1144-1148.

Pancier, D. L. (1994). Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(5), 761-767.

Pancier, D. L. (2001). Conditions Associated with Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 935-950.

Pancier, D. L., & Johnson, G. S. (1996). Plasma von Willebrand Factor Antigen Concentration and Buccal Mucosal Bleeding Time in Dogs with Experimental Hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(2), 60-64.

Pancier, D. L., Hinchcliff, K. W., Olson, J., & Constable, P. D. (2003). Plasma Thyroid Hormone Concentrations in Dogs Competing in a Long-distance Sled Dog Race. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), 593-596.

Pancier, D. L., Refsal, K. R., Sennello, K. A., & Ward, D. L. (2006). Effects of Deracoxib and Aspirin on Serum Concentrations of Thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, Free

Thyroxine, and Thyroid-stimulating Hormone in Healthy Dogs. *American journal of Veterinary Research*, 67(4), 599-603.

Panciera, D., Purswell, B., & Kolster, K. (2007). Effect of Short-term Hypothyroidism on Reproduction in the bitch. *Theriogenology*, 68(3), 316-321.

Panciera, D., Purswell, B., Kolster, K., Werre, S., & Trout, S. (2012). Reproductive Effects of Prolonged Experimentally Induced Hypothyroidism in Bitches. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 326-333.

Pancotto, T., Rossmeisl, J. H., Panciera, D. L., & Zimmerman, K. L. (2010). Blood-brain-barrier Disruption in Chronic Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinical Pathology*, 39(4), 485-493.

Patzl, M., & Möstl, E. (2003). Determination of Autoantibodies to Thyroglobulin, Thyroxine and Triiodothyronine in Canine Serum. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 50(2), 72-78.

Peterson, M. E., Melian, C., & Nichols, R. (1997). Measurement of Serum Total Thyroxine, Triiodothyronine, Free Thyroxine, and Thyrotropin Concentrations for Diagnosis of Hypothyroidism in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(11), 1396-1402.

Pettigrew, R., Fyee, J. C., Gregory, B. L., Lipsitz, D., DeLahunta, A., Summers, B. A., & Shelton, G. D. (2007). CNS Hypomyelination in Rat Terrier Dogs with Congenital Goiter and a Mutation in the Thyroid Peroxidase Gene. *Veterinary Pathology*, 44(1), 50-56.

Phillips, D. E., & Harkin, K. R. (2003). Hypothyroidism and Myocardial Failure in Two Great Danes. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(2), 133-137.

Pieper, J., LeClerc, S., & Stern, A. (2017). Pathology in Practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(3), 287-290.

Pinilla, M., Shiel, R. E., Brennan, S. F., McAllister, H., & Mooney, C. T. (2009). Quantitative Thyroid Scintigraphy in Greyhounds Suspected of Primary Hypothyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(2), 224-229.

Pisani, R. B., Oliveira, P. C., Bastos, I. P., & Fernandes, J. I. (2017). Hipotireoidismo Congênito Primário em Cão: Relato de Caso. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 39(4), 279-283.

Pollard, R. E., & Phillips, K. L. (2018). Orthopedic Diseases of Young and Growing Dogs and Cats. In D. E. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (7th ed., pp. 348-374). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Pullen, W. H., & Hess, R. S. (2006). Hypothyroid Dogs Treated with Intravenous Levothyrox. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 32-37.

Ramesh, S., Sokkalingam, R., Subapriya, S., Soundararajan, C., & Muthukrishnan, S. (2018). Hypothyroidism in a Dog-A Case Report. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7(12), 3686-3689.

Ramsey, I. K., Evans, H., & Herrtage, M. E. (1997). Thyroid-stimulating Hormone and Total Thyroxine Concentrations in Euthyroid, Sick Euthyroid and Hypothyroid Dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 38(12), 540-545.

Reese, S., Breyer, U., Deeg, C., Kraft, W., & Kaspers, B. (2005). Thyroid Sonography as an Effective Tool to Discriminate Between Euthyroid Sick and Hypothyroid Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), 491-498.

Reusch, C. E., Gerber, B., & Boretti, F. S. (2002). Serum Fructosamine Concentrations in Dogs with Hypothyroidism. *Veterinary Science Communications*, 26(7), 531-536.

Rijnberk, A., & Kooistra, H. S. (2010). Thyroids. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text* (2nd ed., pp. 55-60). Hannover: Schlütersche.

Roopali, B., Roy, S., Roy, M., & Ali, S. L. (2020). Haematological Alterations in Hypothyroidism Dogs. *The Pharma Innovation*, 9(9), 49-52.

Rossmesl, J. H., Duncan, R. B., Inzana, K. D., Panciera, D. L., & Shelton, G. D. (2009). Longitudinal Study of the Effects of Chronic Hypothyroidism on Skeletal Muscle in Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70(7), 879-889.

Rushton, J. O., Leschnik, M., & Nell, B. (2013). Suspected Hypothyroid-associated Neuropathy in a Female Rottweiler Dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 54(4), 368-372.

Saunders, H. M., & Jezyk, P. K. (1991). The Radiographic Appearance of Canine Congenital Hypothyroidism: Skeletal Changes with Delayed Treatment. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 32(4), 171-177.

Sauvé, F., & Paradis, M. (2000). Use of Recombinant Human Thyroid-stimulating Hormone for Thyrotropin Stimulation Test in Euthyroid Dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 41(3), 215-219.

Sauvé, F., Paradis, M., Refsal, K. R., Moreau, M., Beauchamp, G., & Dupuis, J. (2003). Effects of Oral Administration of Meloxicam, Carprofen, and a Nutraceutical on Thyroid Function in Dogs with Osteoarthritis. *The Canadian Veterinary Journal*, 44(6), 474-479.

Schachter, S., Nelson, R. W., Scott-Moncrieff, C., Ferguson, D. C., Montgomery, T., Feldman, E. C., Neal, L., & Kass, P. H. (2004). Comparison of Serum-free Thyroxine Concentrations Determined by Standard Equilibrium Dialysis, Modified Equilibrium Dialysis, and 5 Radioimmunoassays in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 259-264.

Scott-Moncrieff, C. (2013). Canine Hypothyroidism. In J. D. Bonagura & D.C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XV* (1st ed., p. 183). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Scott-Moncrieff, J. (2015). Hypothyroidism. In E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. Reusch, J. C. Scott-Moncrieff & E. Behrend, *Canine & Feline Endocrinology* (4th ed., pp. 77-124). St. Louis, Missouri: Saunders.

Scott-Moncrieff, J. C. (2007). Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 709-722.

Scott-Moncrieff, J. C., & Nelson, R. W. (1998). Change in Serum Thyroid-stimulating Hormone Concentration in Response to Administration of Thyrotropin-releasing Hormone to Healthy Dogs, Hypothyroid Dogs, and Euthyroid Dogs with Concurrent Disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(10), 1435-1438.

Scott-Moncrieff, J. C., Azcona-Olivera, J., Glickman, N. W., Glickman, L. T., & HogenEsch, H. (2002). Evaluation of Antithyroglobulin Antibodies After Routine Vaccination in Pet and Research Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(4), 515-521.

Scott-Moncrieff, J. C., Glickman, N. W., Glickman, L. T., & HogenEsch, H. (1998). Comparison of Serum Concentrations of Thyroid-stimulating Hormone in Healthy Dogs, Hypothyroid Dogs, and Euthyroid Dogs with Concurrent Disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(3), 387-391.

Seavers, A., Snow, D. H., Mason, K. V., & Malik, R. (2008). Evaluation of the Thyroid Status of Basenji Dogs in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 86(11), 429-434.

Shadwick, S. R., Ridgway, M. D., & Kubier, A. (2013). Thyrotoxicosis in a Dog Induced by the Consumption of Feces from a Levothyroxine-supplemented Housemate. *The Canadian Veterinary Journal*, 54(10), 987-989.

Sheerer, K. N., Couto, C. G., Marin, L. M., Zaldívar-Lopez, S., Iazbik, M. C., Dillberger, J. E., Frye, M., & Denicola, D. B. (2013). Haematological and Biochemical Values in North American Scottish Deerhounds. *The Journal of Small Animal Practice*, 54(7), 354-360.

Shiel, R. E., Acke, E., Puggioni, A., Cassidy, J. P., & Mooney, C. T. (2007a). Tertiary Hypothyroidism in a Dog. *Irish Veterinary Journal*, 60(2), 88-93.

Shiel, R. E., Brennan, S. F., Omodo-Eluk, A. J., & Mooney, C. T. (2007b). Thyroid Hormone Concentrations in Young, Healthy, Pretraining Greyhounds. *The Veterinary Record*, 161(18), 616-619.

Shiel, R. E., Pinilla, M., McAllister, H., & Mooney, C. T. (2012). Assessment of the Value of Quantitative Thyroid Scintigraphy for Determination of Thyroid Function in Dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 53(5), 278-285.

Shiel, R. E., Sist, M., Nachreiner, R. F., Ehrlich, C. P., & Mooney, C. T. (2010). Assessment of Criteria Used by Veterinary Practitioners to Diagnose Hypothyroidism in Sighthounds and Investigation of Serum Thyroid Hormone Concentrations in Healthy Salukis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(3), 302-308.

Sieber-Ruckstuhl, N. S., Tham, W. K., Baumgartner, F., Selva, J. J., Wenk, M. R., Burla, B., & Boretti, F. S. (2022). Serum Lipidome Signatures of Dogs with Different Endocrinopathies Associated with Hyperlipidemia. *Metabolites*, 12(4), 306.

Simpson, C., Devi, J., & Whitem, T. (2013). Bioavailability of Two L-thyroxine Formulations After Oral Administration to Healthy Dogs. *Australian Veterinary Journal*, 91(3), 83-88.

Singh, B. (2017). The Endocrine Glands. In Dyce, Sack, and Wensing's *Textbook of Veterinary Anatomy* (5th ed., pp. 356-358). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Sparkes, A. H., Gruffydd-Jones, T. J., Wotton, P. R., Gleadhill, A., Evans, H., & Walker, M. J. (1995). Assessment of Dose and Time Responses to TRH and Thyrotropin in Healthy Dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 36(6), 245-251.

Sullivan, P., Gompf, R., Schmeitzel, L., Clift, R., Cottrell, M., & McDonald, T. P. (1993). Altered Platelet Indices in Dogs with Hypothyroidism and Cats with Hyperthyroidism. *American Journal of Veterinary Research*, 54(12), 2004-2009.

Sundburg, C. R., Belanger, J. M., Bannasch, D. L., Famula, T. R., & Oberbauer, A. M. (2016). Gonadectomy Effects on the Risk of Immune Disorders in the Dog: A retrospective Study. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 1-10.

Taeymans, O., Daminet, S., Duchateau, L., & Saunders, J. H. (2007a). Pre- and Post-treatment Ultrasonography in Hypothyroid Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48(3), 262-269.

Taeymans, O., Dennis, R., & Saunders, J. H. (2008). Magnetic Resonance Imaging of the Normal Canine Thyroid Gland. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(3), 238-242.

Taeymans, O., Peremans, K., & Saunders, J. H. (2007b). Thyroid Imaging in the Dog: Current Status and Future Directions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 673-684.

Taeymans, O., Schwarz, T., Duchateau, L., Barberet, V., Gielen, I., Haskins, M., Bree, H. V., & Saunders, J. H. (2008). Computed Tomographic Features of the Normal Canine Thyroid Gland. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(1), 13-19.

Taszkun, I., Milczak, A., Kalisz, G., Wilkołek, P., Zwolska, J., & Szczepanik, M. (2021). Serum tT4, fT4 and TSH Concentrations in German Shepherd Dogs Depending on Age and Type of Work. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 24(1), 63-68.

Thuróczy, J., Müller, L., Kollár, E., & Balogh, L. (2016). Thyroxin and Progesterone Concentrations in Pregnant, Nonpregnant Bitches, and Bitches During Abortion. *Theriogenology*, 85(6), 1186-1191.

Traon, G. L., Brennan, S. F., Burgaud, S., Daminet, S., Gommeren, K., Horspool, L. J. I., Rosenberg, D., & Mooney, C. T. (2009). Clinical Evaluation of a Novel Liquid Formulation of L-thyroxine For Once Daily Treatment of Dogs With Hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 43-49.

Traon, G. L., Burgaud, S., & Horspool, L. J. (2008). Pharmacokinetics of Total Thyroxine in Dogs After Administration of an Oral Solution of Levothyroxine Sodium. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(2), 95-101.

Tvarijonaviciute, A., Jaillardon, L., Cerón, J., & Siliart, B. (2013). Effects of Thyroxin Therapy on Different Analytes Related to Obesity and Inflammation in Dogs with Hypothyroidism. *The Veterinary Journal*, 196(1), 71-75.

Utsugi, S., Saito, M., & Shelton, G. D. (2014). Resolution of Polyneuropathy in a Hypothyroid Dog Following Thyroid Supplementation. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(5), 345-349.

Vaishali, & Jain, T. (2020). Hypothyroidism in dog: A case report. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 8(1), 1581-1582.

Vanmal, B., Martlé, V., Binst, D., Smets, P., Daminet, S., & Paepe, D. (2016). Combined Atypical Primary Hypoadrenocorticism and Primary Hypothyroidism in a Dog. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 85(6), 355-364.

Violette, N. P., & Ledbetter, E. C. (2017). Intracorneal Stromal Hemorrhage in Dogs and its Associations With Ocular and Systemic Disease: 39 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 20(1), 27-33.

Violette, N. P., & Ledbetter, E. C. (2019). Lipemic Uveitis and its Etiologies in Dogs: 75 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 22(5), 577-583.

Vitale, C. L., & Olby, N. J. (2007). Neurologic Dysfunction in Hypothyroid, Hyperlipidemic Labrador retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1316-1322.

Voorbij, A. M., Leegwater, P. A., Buijtels, J. J., Daminet, S., & Kooistra, H. S. (2015). Central Hypothyroidism in Miniature Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 85-91.

Wisner, E. R., & Nyland, T. G. (1998). Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28(4), 973-991.

Wisner, E. R., Mattoon, J. S., Nyland, T. G., & Baker, T. W. (1991). Normal Ultrasonographic Anatomy of the Canine Neck. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 32(4), 185-190.

Wood, M. A., Panciera, D. L., Berry, S. H., Monroe, W. E., & Refsal, K. R. (2009). Influence of Isoflurane General Anesthesia or Anesthesia and Surgery on Thyroid Function Tests in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 7-15.

Yun, T., Na, Y., Lee, D., Koo, Y., Chae, Y., Nam, H., Kang, B., Yang, M., & Kim, H. (2022). Case Report: Technetium-99m Pertechnetate Scintigraphy Findings in a Dog With Iodine Deficiency-Induced Goitrous Hypothyroidism. *Frontiers in Veterinary Science*, 9(1), 1-5.

Zhou, G., Ai, Y., Guo, S., Chen, Q., Feng, X., Xu, K., Wang, G., & Ma, C. (2022). Association Between Red Blood Cell Distribution width and Thyroid Function. *Frontiers in Endocrinology*, 12(1), 1-9.

Ziener, M. L., Dahlgren, S., Thoresen, S. I., & Lingaas, F. (2015). Genetics and Epidemiology of Hypothyroidism and Symmetrical Onychomadesis in the Gordon Setter and the English Setter. *Canine Genetics and Epidemiology*, 2(1), 12-19.

## Apêndices

**Tabela A** - Estádios progressivos da tiroidite linfocítica. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante endógena canina; TgAAs, Anticorpos anti-tiroglobulina; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tiroxina; -, Negativo; +, Positivo; >, Maior; ↑, Aumentado; ↓, Diminuído (Sistema de classificação amplamente baseado em estudos que avaliam indiretamente a tiroidite linfocítica com base na presença ou ausência de anticorpos anti-tiroglobulina) (Adaptado de Mooney, 2011)

Estádio	Histopatologia do tecido da tiróide	Resultado TgAAs	cTSH	TT <sub>4</sub>
Silencioso	Maioritariamente normal; infiltração da tiróide por linfócitos, macrófagos e plasmócitos periférica	+	Normal	Normal
Subclínico	Infiltração da tiróide por linfócitos, macrófagos e plasmócitos periférica mais marcada	+	↑	Normal
Clínico	Destruição da glândula >75%	+	↑	↓
Clínico	Tecido tiroidiano mínimo; infiltração da tiróide por linfócitos, macrófagos e plasmócitos limitada	-	↑ ou ↓	↓

**Tabela B** - Apresentações clínicas de hipotiroidismo canino. %, Percentagem; <, Menor (Adaptado de Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2007; Nelson & Maggiore, 2019)

Apresentação clínica	Percentagem de casos (%)
<b>1. Sinais metabólicos</b>	<b>84</b>
• Letargia	20 - 76
• Obesidade/Ganho de peso sem aumento do consumo de alimento	44 - 47
• Intolerância ao exercício	24
• Intolerância ao frio	10
<b>2. Alterações dermatológicas</b>	<b>60 - 80</b>
• Queda de pelo ou alopecia não pruriginosa (geralmente bilateral e simétrica; na maioria dos casos afeta primeiro o tronco lateral, o tórax ventral e/ou a cauda; “cauda de rato”)	26 - 56
• Pelo com má qualidade/seco	30
• Hiperpigmentação da pele	20
• Piodermatite	11 - 16
• Seborreia (seca ou oleosa, com ou sem <i>Malassezia spp.</i> )	10 - 40
<b>3. Outras alterações (menos frequentes)</b>	<b>&lt;10</b>
<p><b>Dermatológicas</b> - Otite externa, dermatite, mixedema (<i>facies tragica</i>)</p> <p><b>Cardiovasculares</b> - Arritmias (bradicardia sinusal; fibrilação atrial; bloqueio atrioventricular; diminuição da amplitude da onda R; diminuição da amplitude ou inversão da onda T), pulso periférico fraco, batimento cardíaco apical fraco, cardiomiopatia dilatada, aterosclerose, redução da função do ventrículo esquerdo, diminuição da contratilidade cardíaca</p> <p><b>Reprodutivas</b></p> <p>1. <u>Fêmea</u> - Intervalo interestro irregular, estro silencioso, anestro persistente, estro prolongado, infertilidade, aborto espontâneo, inércia uterina, parto prolongado, mortalidade periparturiente, ninhadas pequenas e/ou com baixo peso à nascença, cachorros fracos ou natimortos, galactorreia</p> <p>2. <u>Macho</u> - Infertilidade (atrofia testicular, oligospermia, azoospermia), baixa libido</p> <p><b>Gastrointestinais</b> - Diarreia, vômitos, constipação</p> <p><b>Oftalmológicas</b> - Queratoconjuntivite seca, ulceração da córnea, distrofia lipídica da córnea, uveíte lipêmica, efusão lipídica no humor aquoso, glaucoma, lipemia retiniana, descolamento da retina, hemorragia estromal intracorneal</p> <p><b>Comportamentais</b> - Agressividade, disfunção cognitiva</p> <p><b>Neurológicas</b> - Convulsões, desorientação, <i>circling</i>, <i>knuckling</i>, disfunção cerebral secundária a coma mixedematoso</p> <p><b>Neuromusculares</b> - Fraqueza generalizada, ataxia, paraparesia, tetraparesia, paralisia, <i>deficits</i> proprioceptivos dos membros torácicos e pélvicos, reflexos segmentares diminuídos nos membros torácicos e pélvicos, acalásia cricofaríngea, paralisia do nervo facial, disfunção do nervo trigémeo, disfunção do nervo vestibulococlear, polineuropatia, disfunção vestibular periférica e central, megaesófago, paralisia laríngea, tumor hipofisário, espondilomielopatia cervical</p> <p><b>Miopatias</b> - Miopatia com atrofia de fibras tipo II</p> <p><b>Endocrinopatias</b> - Hipoadrenocorticismo (doença de <i>Addison</i>), diabetes <i>mellitus</i></p> <p><b>Hepatopatias</b> - Mucocele biliar</p> <p><b>Nefropatias</b> - Diminuição da taxa de filtração glomerular</p>	

**Tabela C** - Desempenho dos testes padrão para o diagnóstico de hipotiroidismo canino. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante endógena canina; fT<sub>4</sub>, Concentração plasmática livre de tiroxina; TgAAs, Anticorpos anti-tiroglobulina; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tiroxina; %, Percentagem (Adaptado de Dixon *et al.*, 1999; Boretti & Reusch, 2004; Panciera *et al.*, 2006; Graham *et al.*, 2007)

	TT <sub>4</sub> baixa (%)	cTSH aumentada (%)	fT <sub>4</sub> baixa (%)	TgAAs positivo (%)
<b>Sensibilidade</b>	89 - 100	60 - 87	80 - 98	36 - 51
<b>Especificidade</b>	75 - 82	82 - 100	93	94

**Tabela D** - Efeito da idade, raça, gestação, cirurgia/anestesia, ingestão dietética excessiva de iodo, presença de autoanticorpos de hormonas tiroideias, doenças não tiroideias, fármacos, sexo, fase do ciclo éstrico, condição corporal, jejum e atividade física nos valores dos testes de função da glândula tiróide em cães. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante endógena canina; fT<sub>4</sub>, Concentração plasmática livre de tiroxina; SE, Sem efeito; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tiroxina; ----, Sem dados; =, Igual; ♀, Fêmea; ♂, Macho; ↑, Aumentado; ↓, Diminuído (Adaptado de Nachreiner, 1992; Hill *et al.*, 2001; Daminet & Ferguson, 2003; Daminet *et al.*, 2003; Gulikers & Panciera, 2003; Panciera *et al.*, 2003; Sauvé *et al.*, 2003; Evason *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2004a; Frank *et al.*, 2005; Geffen *et al.*, 2006; Shiel *et al.*, 2007b; Panakova *et al.*, 2008; Seavers *et al.*, 2008; Shiel *et al.*, 2008; Wood *et al.*, 2009; Mooney, 2011; Sheerer *et al.*, 2013; Krogh *et al.*, 2014; Hegstad-Davies *et al.*, 2015; Thuróczy *et al.*, 2016; Mooney, 2017; Nishii *et al.*, 2019; Cecere *et al.*, 2020; Gjaldbæk *et al.*, 2021; Taszkun *et al.*, 2021; Lenfest *et al.*, 2022)

		TT <sub>4</sub>	fT <sub>4</sub>	cTSH
<b>Idade</b>	<b>Jovens</b>	↑ (3 a 5 vezes o valor normal em animais com idade inferior a 3 meses)	↑	↓
	<b>Geriátricos</b>	↓	↓	↑
<b>Raça</b>		↓ ( <i>Basenji, Dogue-de-bordéus, Galgos, Saluki, Schnauzer gigante, Scottish Deerhound, Sloughi, Whippet</i> )	↓ ( <i>Galgos, Saluki, Irish Wolfhound</i> )	SE
<b>Gestação (progesterona)</b>		↑	↑	----
<b>Cirurgia/Anestesia</b>		↓	↑	----
<b>Ingestão dietética excessiva de iodo</b>		↓	↓	↑
<b>Presença de autoanticorpos de hormonas tiroideias</b>		↑	SE	----
<b>Doença não tiroideia</b>	Ligeira	=	=	=
	Moderada	↓	= ou ↑ ou ↓	= ou ↓
	Severa	↓↓	= ou ↓	↓↓
	Em recuperação	↓	= ou ↓	↑
	Anti-inflamatório esteroide/Glucocorticoide	↓ ou =	↓ ou =	↓ ou =
		Ácido acetilsalicílico	↓	↓ ou =

<b>Terapia medicamentosa</b>	Anti-inflamatório não esteroide (AINE)	Carprofeno	↓ ou =	↓ ou =	↓ ou =
		Cetoprofeno	↓	=	=
		Fenilbutazona	↓	----	----
	Antimicrobiano	Trimetoprim	↓	↓	↑
		Sulfonamidas potencializadas	↓	↓	↑
	Antidepressivo tricíclico	Clomipramina	↓	↓	=
	Antiarrítmico classe III	Amiodarona	↑	=	----
	Anticonvulsivo	Fenobarbital	↓ ou =	↓ ou =	↓* ou = ou ↑
	Diurético	Furosemida	↓	----	----
	Progestagénio		↓	----	----
<b>Sexo</b>	♀	↑	↑	SE	
	♂	↓	↓	SE	
<b>Fase do ciclo éstrico</b>	Diestro	↑	----	----	
<b>Condição corporal</b>	Aumento de peso/obesidade	↑	↓	----	
	Perda de peso	↓	↑	----	
<b>Jejum</b>		↓	----	----	
<b>Atividade física</b>	Exercício de curta duração	↑	↑	↑	
	Exercício de longa duração	↓	↓	↓ ou ↑	

\* O fenobarbital tem sido associado a um aumento significativo das concentrações de cTSH, no entanto, os valores raramente ultrapassam o limite superior do intervalo de referência. O aumento de cTSH é inesperadamente baixo para a diminuição da concentração das hormonas tiroideias, o que pode indicar um efeito supressor deste fármaco na cTSH.

**Tabela E** - Uso e interpretação da concentração plasmática total de tiroxina e da concentração plasmática da hormona tiroestimulante endógena canina como testes endócrinos de primeira linha. cTSH, Concentração plasmática da hormona tiroestimulante endógena canina; fT<sub>4</sub>, Concentração plasmática livre de tiroxina; NTI, Doença não tiroideia; T<sub>4</sub>, Tiroxina; T<sub>4</sub>AAs, Autoanticorpos de tiroxina; TgAAs, Anticorpos anti-tiroglobulina; TT<sub>4</sub>, Concentração plasmática total de tiroxina; %, Percentagem (Adaptado de Mooney, 2012)

	<b>TT<sub>4</sub> diminuída</b>	<b>TT<sub>4</sub> dentro do intervalo de referência</b>
<b>cTSH normal</b>	<b>Interpretação</b>	<b>Interpretação</b>
	- NTI/Síndrome do eutiroideu doente - Terapia medicamentosa - Aproximadamente 25% dos cães com hipotiroidismo	- Eutiroideu
	<b>Opções</b>	<b>Opções</b>
	- Tratar NTI e testar novamente - Parar terapia medicamentosa e testar novamente - Realizar testes de diagnóstico de segunda linha (fT <sub>4</sub> e TgAAs)	- Hipotiroidismo excluído
<b>cTSH aumentada</b>	<b>Interpretação</b>	<b>Interpretação</b>
	- Hipotiroideu	- Terapia medicamentosa com sulfonamidas potencializadas ou trimetoprim - Recuperação de NTI - Hipotiroidismo compensatório - Interferência de T <sub>4</sub> AAs
	<b>Opções</b>	<b>Opções</b>
	- Terapia de suplementação com T <sub>4</sub>	- Retirar terapia medicamentosa com sulfonamidas potencializadas ou trimetoprim e testar novamente - Aguardar até que animal recupere totalmente de patologias concomitantes (NTIs) e testar novamente - Realizar a medição de fT <sub>4</sub> ou TgAAs para excluir a interferência de anticorpos

**Tabela F** - Potenciais razões para que ocorra uma resposta clínica inadequada ao tratamento. GI, Gastrointestinal; *l*-tiroxina, Levotiroxina sódica; T<sub>3</sub>, Triiodotironina; T<sub>4</sub>, Tiroxina (Adaptado de Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2017)

<b>Potenciais razões para que ocorra uma resposta clínica inadequada ao tratamento</b>
• Diagnóstico incorreto de hipotiroidismo
• Patologia que cause sinais clínicos semelhantes (por exemplo, dermatite alérgica e atopia)
• Falta de <i>compliance</i> do tutor na administração de <i>l</i> -tiroxina
• Utilização de determinadas preparações genéricas de <i>l</i> -tiroxina
• Dose administrada inadequada
• Frequência de administração inadequada
• Utilização de extratos de tiróide de origem animal ou produtos combinados de T <sub>3</sub> e T <sub>4</sub> em vez de <i>l</i> -tiroxina
• Baixa biodisponibilidade (por exemplo, por má absorção GI)
• Tempo de tratamento insuficiente para que ocorra resposta clínica

**Tabela G** - Hemograma realizado ao Babalu após o exame de estado geral. %, Percentagem; fL, Fentolitro; g, Grama; L, Litro; pg, Petagrama;  $\mu\text{L}$ , Microlitro

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Leucócitos (WBC)	$10,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	$6,00 - 17,00 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neutrófilos (Neu)	$5,67 \times 10^3/\mu\text{L}$	$3,62 - 12,30 \times 10^3/\mu\text{L}$
Linfócitos (Lym)	$2,2 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,83 - 4,91 \times 10^3/\mu\text{L}$
Monócitos (Mon)	$0,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,14 - 1,97 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eosinófilos (Eos)	$0,93 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,04 - 1,62 \times 10^3/\mu\text{L}$
Basófilos (Bas)	$0,07 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,00 - 0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eritrócitos (RBC)	$7,18 \times 10^3/\mu\text{L}$	$5,10 - 8,50 \times 10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina (Hgb)	186 g/L	110 – 190 g/L
Hematócrito (Htc)	55,2 %	33,0 – 56,0 %
Volume corpuscular médio (MCV)	74,3 fL	60,0 – 76,0 fL
Hemoglobina corpuscular média (MCH)	26,9 pg	20,0 – 27,0 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	319 g/L	300 – 380 g/L
Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (RDW - CV)	13,4 %	12,5 – 17,2 %
Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (RDW- SD)	35,6 fL	33,2 – 46,3 fL
Plaquetas (PLT)	$191 \times 10^3/\mu\text{L}$	$117 - 490 \times 10^3/\mu\text{L}$
Volume plaquetário médio (MPV)	9,5 fL	8,0 – 14,1 fL

**Tabela H** - Hemograma realizado à Molly após o exame de estado geral. %, Percentagem; fL, Fentolitro; g, Grama; L, Litro; pg, Petagrama;  $\mu\text{L}$ , Microlitro

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Leucócitos (WBC)	$6,1 \times 10^3/\mu\text{L}$	$6,00 - 17,00 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neutrófilos (Neu)	$3,95 \times 10^3/\mu\text{L}$	$3,62 - 12,30 \times 10^3/\mu\text{L}$
Linfócitos (Lym)	$1,16 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,83 - 4,91 \times 10^3/\mu\text{L}$
Monócitos (Mon)	$0,28 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,14 - 1,97 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eosinófilos (Eos)	$0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,04 - 1,62 \times 10^3/\mu\text{L}$
Basófilos (Bas)	$0,05 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,00 - 0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eritrócitos (RBC)	$5,38 \times 10^3/\mu\text{L}$	$5,10 - 8,50 \times 10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina (Hgb)	120 g/L	110 – 190 g/L
Hematócrito (Htc)	37,3 %	33,0 – 56,0 %
Volume corpuscular médio (MCV)	69 fL	60,0 – 76,0 fL
Hemoglobina corpuscular média (MCH)	22,5 pg	20,0 – 27,0 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	323 g/L	300 – 380 g/L
Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (RDW - CV)	13,7 %	12,5 – 17,2 %
Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (RDW- SD)	37,3 fL	33,2 – 46,3 fL
Plaquetas (PLT)	$370 \times 10^3/\mu\text{L}$	$117 - 490 \times 10^3/\mu\text{L}$
Volume plaquetário médio (MPV)	8,9 fL	8,0 – 14,1 fL

**Tabela I** - Hemograma realizado à Mel após o exame de estado geral. %, Percentagem; fL, Fentolitro; g, Grama; L, Litro; pg, Petagrama;  $\mu\text{L}$ , Microlitro

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Leucócitos (WBC)	$8,86 \times 10^3/\mu\text{L}$	$6,00 - 17,00 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neutrófilos (Neu)	$6,52 \times 10^3/\mu\text{L}$	$3,62 - 12,30 \times 10^3/\mu\text{L}$
Linfócitos (Lym)	$1,66 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,83 - 4,91 \times 10^3/\mu\text{L}$
Monócitos (Mon)	$0,52 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,14 - 1,97 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eosinófilos (Eos)	$0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,04 - 1,62 \times 10^3/\mu\text{L}$
Basófilos (Bas)	$0,06 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,00 - 0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eritrócitos (RBC)	$5,56 \times 10^3/\mu\text{L}$	$5,10 - 8,50 \times 10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina (Hgb)	137 g/L	110 – 190 g/L
Hematócrito (Htc)	47,17 %	33,0 – 56,0 %
Volume corpuscular médio (MCV)	73 fL	60,0 – 76,0 fL
Hemoglobina corpuscular média (MCH)	24,1 pg	20,0 – 27,0 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	356 g/L	300 – 380 g/L
Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (RDW - CV)	13,8 %	12,5 – 17,2 %
Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (RDW- SD)	45,2 fL	33,2 – 46,3 fL
Plaquetas (PLT)	$406 \times 10^3/\mu\text{L}$	$117 - 490 \times 10^3/\mu\text{L}$
Volume plaquetário médio (MPV)	9,0 fL	8,0 – 14,1 fL

**Tabela J** - Painel bioquímico geral e ionograma realizados à Mel após o exame de estado geral. dL, Decilitro; g, Grama; L, Litro; mEq, Miliequivalente; mg, Miligrama; U, Unidade

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Albumina (Alb)	3,7 g/dL	2,6 – 4,0 g/dL
Fosfatase alcalina (ALP)	44 U/L	13 – 83 U/L
Alanina aminotransferase (ALT)	39 U/L	17 – 78 U/L
Ureia (BUN)	27,6 mg/dL	9,2 – 29,2 mg/dL
Creatinina (CREA)	1,1 mg/dL	0,40 – 1,40 mg/dL
Glucose (GLU)	100 mg/dL	75 – 128 mg/dL
Sódio (Na)	146 mEq/L	141 – 152 mEq/L
Potássio (K)	4,4 mEq/L	3,8 – 5,0 mEq/L
Cloro (Cl)	115 mEq/L	102 – 117 mEq/L

**Tabela K** - Hemograma realizado à Mel na terceira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago. %, Percentagem; fL, Fentolitro; g, Grama; L, Litro; pg, Petagrama; µL, Microlitro

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Leucócitos (WBC)	7,81 x 10 <sup>3</sup> /µL	6,00 – 17,00 x 10 <sup>3</sup> /µL
Neutrófilos (Neu)	5,35 x 10 <sup>3</sup> /µL	3,62 – 12,30 x 10 <sup>3</sup> /µL
Linfócitos (Lym)	1,95 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,83 – 4,91 x 10 <sup>3</sup> /µL
Monócitos (Mon)	0,37 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,14 – 1,97 x 10 <sup>3</sup> /µL
Eosinófilos (Eos)	0,11 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,04 – 1,62 x 10 <sup>3</sup> /µL
Basófilos (Bas)	0,03 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,00 – 0,12 x 10 <sup>3</sup> /µL
Eritrócitos (RBC)	7,62 x 10 <sup>3</sup> /µL	5,10 – 8,50 x 10 <sup>6</sup> /µL
Hemoglobina (Hgb)	183 g/L	110 – 190 g/L
Hematócrito (Htc)	54,07 %	33,0 – 56,0 %
Volume corpuscular médio (MCV)	71,2 fL	60,0 – 76,0 fL
Hemoglobina corpuscular média (MCH)	24,1pg	20,0 – 27,0 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	338 g/L	300 – 380 g/L
Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (RDW - CV)	15,3 %	12,5 – 17,2 %
Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (RDW- SD)	46,1 fL	33,2 – 46,3 fL
Plaquetas (PLT)	203 x 10 <sup>3</sup> /µL	117 – 490 x 10 <sup>3</sup> /µL
Volume plaquetário médio (MPV)	9,9 fL	8,0 – 14,1 fL

**Tabela L** - Bioquímicas realizadas à Mel na terceira consulta de monitorização do hipotiroidismo e do megaesófago. dL, Decilitro; L, Litro; mg, Miligrama; U, Unidade

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Fosfatase alcalina (ALP)	50 U/L	13 – 83 U/L
Alanina aminotransferase (ALT)	27 U/L	17 – 78 U/L
Ureia (BUN)	19,6 mg/dL	9,2 – 29,2 mg/dL
Creatinina (CREA)	1,2 mg/dL	0,40 – 1,40 mg/dL

**Tabela M** - Hemograma realizado à Pintas em consulta por motivo de alteração na marcha. %, Percentagem; fL, Femtolitro; g, Grama; L, Litro; pg, Petagrama; µL, Microlitro

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Leucócitos (WBC)	8,67 x 10 <sup>3</sup> /µL	6,00 – 17,00 x 10 <sup>3</sup> /µL
Neutrófilos (Neu)	4,54 x 10 <sup>3</sup> /µL	3,62 – 12,30 x 10 <sup>3</sup> /µL
Linfócitos (Lym)	1,51 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,83 – 4,91 x 10 <sup>3</sup> /µL
Monócitos (Mon)	0,17 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,14 – 1,97 x 10 <sup>3</sup> /µL
Eosinófilos (Eos)	0,1 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,04 – 1,62 x 10 <sup>3</sup> /µL
Basófilos (Bas)	0 x 10 <sup>3</sup> /µL	0,00 – 0,12 x 10 <sup>3</sup> /µL
Eritrócitos (RBC)	6,32 x 10 <sup>3</sup> /µL	5,10 – 8,50 x 10 <sup>6</sup> /µL
Hemoglobina (Hgb)	117 g/L	110 – 190 g/L
Hematócrito (Htc)	0,332 %	33,0 – 56,0 %
Volume corpuscular médio (MCV)	67,8 fL	60,0 – 76,0 fL
Hemoglobina corpuscular média (MCH)	23,9 pg	20,0 – 27,0 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	353 g/L	300 – 380 g/L
Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (RDW - CV)	12,6 %	12,5 – 17,2 %
Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (RDW - SD)	33,3 fL	33,2 – 46,3 fL
Plaquetas (PLT)	454 x 10 <sup>3</sup> /µL	117 – 490 x 10 <sup>3</sup> /µL
Volume plaquetário médio (MPV)	9,8 fL	8,0 – 14,1 fL

**Tabela N** - Painel bioquímico realizado à Pintas após o exame de estado geral. dL, Decilitro; g, Grama; L, Litro; mg, Miligrama; U, Unidade

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Albumina (Alb)	3 g/dL	2,6 – 4,0 g/dL
Fosfatase alcalina (ALP)	23 U/L	13 – 83 U/L
Alanina aminotransferase (ALT)	40 U/L	17 – 78 U/L
Ureia (BUN)	23,3 mg/dL	9,2 – 29,2 mg/dL
Creatinina (CREA)	1 mg/dL	0,40 – 1,40 mg/dL
Glucose (GLU)	123 mg/dL	75 – 128 mg/dL

**Tabela O** - Hemograma realizado à Pintas durante o processo de estabilização em internamento. %, Percentagem; fL, Fentolitro; g, Grama; L, Litro; pg, Petagrama;  $\mu$ L, Microlitro

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Leucócitos (WBC)	$16,8 \times 10^3/\mu\text{L}$	$6,00 - 17,00 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neutrófilos (Neu)	$11,3 \times 10^3/\mu\text{L}$	$3,62 - 12,30 \times 10^3/\mu\text{L}$
Linfócitos (Lym)	$2,64 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,83 - 4,91 \times 10^3/\mu\text{L}$
Monócitos (Mon)	$1,06 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,14 - 1,97 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eosinófilos (Eos)	$0,07 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,04 - 1,62 \times 10^3/\mu\text{L}$
Basófilos (Bas)	$0,04 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,00 - 0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eritrócitos (RBC)	$5,73 \times 10^3/\mu\text{L}$	$5,10 - 8,50 \times 10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina (Hgb)	130 g/L	110 - 190 g/L
Hematócrito (Htc)	36,27 %	33,0 - 56,0 %
Volume corpuscular médio (MCV)	63 fL	60,0 - 76,0 fL
Hemoglobina corpuscular média (MCH)	22,6 pg	20,0 - 27,0 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	357 g/L	300 - 380 g/L
Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (RDW - CV)	15,6 %	12,5 - 17,2 %
Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (RDW- SD)	42,2 fL	33,2 - 46,3 fL
Plaquetas (PLT)	$406 \times 10^3/\mu\text{L}$	$117 - 490 \times 10^3/\mu\text{L}$
Volume plaquetário médio (MPV)	11,1 fL	8,0 - 14,1 fL

**Tabela P** - Ionograma de controlo realizado à Pintas no segundo dia de internamento. L, Litro; mEq, Miliequivalente

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Sódio (Na)	144 mEq/L	141 - 152 mEq/L
Potássio (K)	4,1 mEq/L	3,8 - 5,0 mEq/L
Cloro (Cl)	101 mEq/L	102 - 117 mEq/L

**Tabela Q** - Hemograma realizado à Pintas na primeira consulta de monitorização. %, Percentagem; fL, Fentolitro; g, Grama; L, Litro; pg, Petagrama;  $\mu$ L, Microlitro

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Leucócitos (WBC)	$13,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	$6,00 - 17,00 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neutrófilos (Neu)	$11,7 \times 10^3/\mu\text{L}$	$3,62 - 12,30 \times 10^3/\mu\text{L}$
Linfócitos (Lym)	$1,64 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,83 - 4,91 \times 10^3/\mu\text{L}$
Monócitos (Mon)	$0,26 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,14 - 1,97 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eosinófilos (Eos)	$1,1 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,04 - 1,62 \times 10^3/\mu\text{L}$
Basófilos (Bas)	$0,07 \times 10^3/\mu\text{L}$	$0,00 - 0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$
Eritrócitos (RBC)	$7,47 \times 10^3/\mu\text{L}$	$5,10 - 8,50 \times 10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina (Hgb)	171 g/L	110 - 190 g/L
Hematócrito (Htc)	43,27 %	33,0 - 56,0 %
Volume corpuscular médio (MCV)	62 fL	60,0 - 76,0 fL
Hemoglobina corpuscular média (MCH)	25,1 pg	20,0 - 27,0 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	321 g/L	300 - 380 g/L
Distribuição dos eritrócitos - coeficiente de variação (RDW - CV)	17,0 %	12,5 - 17,2 %
Distribuição dos eritrócitos - desvio padrão (RDW- SD)	41,9 fL	33,2 - 46,3 fL
Plaquetas (PLT)	$473 \times 10^3/\mu\text{L}$	$117 - 490 \times 10^3/\mu\text{L}$
Volume plaquetário médio (MPV)	10,3 fL	8,0 - 14,1 fL

**Tabela R** - Painel bioquímico geral realizado à Pintas na primeira consulta de monitorização. dL, Decilitro; g, Grama; L, Litro; mg, Miligrama; U, Unidade

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Albumina (Alb)	3,8 g/dL	2,6 – 4,0 g/dL
Fosfatase alcalina (ALP)	73 U/L	13 – 83 U/L
Alanina aminotransferase (ALT)	37 U/L	17 – 78 U/L
Ureia (BUN)	15,23 mg/dL	9,2 – 29,2 mg/dL
Creatinina (CREA)	0,56 mg/dL	0,40 – 1,40 mg/dL
Glucose (GLU)	97,5 mg/dL	75 – 128 mg/dL