

RITA DOMINGUES CHAVES

**DETERMINAÇÃO DE VALORES DE REFERÊNCIA
DE T4 E TSH EM CATATUAS GALAH (*Eolophus
roseicapilla*)**

Orientadora: Professora Doutora Nazaré Pinto da Cunha

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa
2020**

RITA DOMINGUES CHAVES

**DETERMINAÇÃO DE VALORES DE REFERÊNCIA
DE T4 E TSH EM CATATUAS GALAH (*Eolophus
roseicapilla*)**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária no Curso de Mestrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 17 de Março de 2020, com o despacho Reitoral nº81/2020, com a seguinte composição de júri.

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Inês Carolino

Orientadora: Professora Doutora Nazaré Pinto da Cunha

Co-Orientador: Dr. Rui Filipe Galinho Patrício

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2020

No olvides que lo que llamamos hoy
realidad fue imaginación ayer.

– José Saramago

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, a todos os docentes e colaboradores, obrigada por estes 6 fantásticos anos de ensino, que culminam neste trabalho.

À minha orientadora, Professora Doutora Nazaré Pinto da Cunha e ao meu co-orientador Professor Dr. Rui Patrício pela ajuda e colaboração na realização desta dissertação.

Aos meus pais, em especial à minha mãe, pelo apoio incondicional. A ti, devo-te tudo.

À Pii, a minha pessoa, por me acompanhares desde sempre, e especialmente na concretização deste sonho, obrigada por tudo. Sem ti, tinha sido impossível.

À Renata, por estes mil anos de boa disposição e gargalhadas, pela paciência para os “jantares” de veterinários, de tanto nos ouvires quase já tens o curso também.

À Raquel, à Gabi e à Sandy, as minhas companheiras de curso, obrigada por todas as gargalhadas que tornaram aquelas saídas de campo muito mais divertidas, por todas os dias e noites de estudo e por vezes desespero. Convosco tudo valeu mais a pena.

À Carol, por todo o apoio, e por tudo o que me ensinaste ao longo destes anos.

À Catarina, pela amizade e por tudo o que me ensinaste nestes poucos meses que nos conhecemos.

Ao Mário, por toda a ajuda que me deste para a realização desta tese, e pela tua amizade.

A toda a minha família, pelo apoio e por acreditarem em mim.

Um muito obrigada à minha Lu, Luísa obrigada por seres a minha eterna companheira, por toda a tua paciência e por aceitares todas as palpações, auscultações e outras tropelias que te fizemos durante estes 6 anos.

E por fim, agradeço a todos os animais que de uma forma ou de outra me influenciaram na escolha desta profissão.

Resumo

Nos últimos anos vários clínicos têm levantado suspeitas de doenças endócrinas em aves, nomeadamente doenças da tiroide, no entanto a falta de valores de referência para cada espécie dificulta ou mesmo impossibilita um diagnóstico final.

A falta de inúmeros parâmetros analíticos em aves, com valores de referência para cada espécie faz com que o diagnóstico das mais variadas doenças nestes animais seja um desafio. Levando muitas vezes à cronicidade da condição ou até à mesmo morte do animal

Com este trabalho, pretendeu-se criar um intervalo de referência de Tiroxina (T4) e Hormona estimulante da tiroide (TSH), para a espécie de Catatua Galah (*Eolophus roseicapilla*), comumente mantida em cativeiro em todo o mundo, e para qual já foram apresentados vários ‘case reports’ de suspeita de hipotireoidismo.

Para tal, foram realizadas análises de T4 e TSH a 30 aves adultas e sem sinal de doença. O intervalo de referência para a hormona T4 foi (1,46 - 2,41 µg/dl), para TSH não foi possível determinar um intervalo de referência devido à falta de sensibilidade do instrumento usado.

Esta informação permite-nos o início da exploração da patologia tiroideia nesta espécie. Contudo, serão necessários estudos futuros para que o diagnóstico desta patologia possa ser realizado com segurança, de forma a poder ser instituída a terapêutica adequada.

Palavras-chave: Doenças endócrinas; Tiroide; T4; TSH; Catatua;

Abstract

In recent years several clinicians have raised suspicions of endocrine diseases in birds, especially thyroid disease, however the lack of reference values for each species makes it difficult or even impossible to make a final diagnosis.

The lack of numerous analytical parameters in birds, with reference values for each species makes the diagnosis of the most varied diseases in these animals a challenge. Often leading to the chronicity of the condition or even the death of the animal.

The aim of this work was to create a reference interval of Thyroxine (T4) and Thyroid-stimulating Hormone (TSH) for the Galah Cockatoo (*Eolophus roseicapilla*) species, commonly held in captivity worldwide, and for which several case reports of suspected hypothyroidism have already been presented.

For this purpose, T4 and TSH analysis were performed in 30 healthy adult birds. The reference interval for T4 hormone was (1.46 - 2.41 µg / dl), for TSH it was not possible to determine a reference interval due to the lack of sensitivity of the instrument used.

This information allows us to begin exploring thyroid pathology in this species. However, future studies will be necessary for the diagnosis of this pathology to be safely made, and so that appropriate therapy can be instituted.

Keywords: Endocrine disease; Thyroid; T4; TSH; Cockatoo.

Lista de abreviaturas

5'D I Desiodinase tipo I

5'D II Desiodinase tipo II

5'D III Desiodinase tipo III

ASVCP- Sociedade Americana de patologia clínica veterinária, do inglês “American Society for Veterinary Clinical Pathology”

cAMP- Adenosina 3',5'- monofosfato cíclico, do “ingles cyclic 3',5' adenosine monophosphate”

CC- Artéria Carótida comum

cm- centímetro

CRH- Hormona libertadora de corticotropina

DIT- Diiodotirosina

GH- Hormona de crescimento

H&E- Hematoxilina-Eosina

HTs- Hormonas tiroideias

I- Iodeto

IC- Intervalo de confiança

IR- Intervalo de referência

mg/kg- micrograma por quilograma

MIT- Monoiodotirosina

PU/PD- poliúria e polidipsia

RIA- Radioimunoensaio

rT3- Triiodotironina reversa

SC- Artéria Subclávia

SNP- Sistema nervoso periférico

T- Tiroide

T3- Triiodotironina

T4- Tetraiodotironina ou Tiroxina

Tg- Tioglobulina

TPO- Tioperoxidase

TRH- Hormona libertadora de tireotropina

TSH- Hormona estimulante da tiroide

Rita Domingues Chaves. Determinação de valores de referência de T4 e TSH em Catatuas Galah (*Eolophus roseicapilla*).

UI- Unidade Internacional

µg/dl- Micrograma por decilitro

µm- Micrómetro

Índice geral

Estágio curricular	11
I. Introdução	14
1. Anatomia e histologia da glândula tiroide	14
2. Fisiologia da glândula tiroide e síntese hormonal	15
2.1 Enzimas de deiodinação	18
3. Função das hormonas tiroideias em aves	19
4. Influências externas e ambientais na função da glândula tiroide	21
5. Doenças da glândula tiroide em aves	22
5.1. Hiperplasia	22
5.2. Neoplasia	24
5.3. Hipotireoidismo	26
5.3.1. Tireoidite histiocítica	27
5.4. Hipertireoidismo	27
6. Testes laboratoriais de avaliação da função da tiroide	28
7. Objetivos	29
II. Estudo prospetivo de valores de hormonas tiroideias em catatuas Galah	29
1. Material e métodos	29
2. Estatística	30
3. Resultados	30
4. Discussão	32
5. Conclusão	35
III. Bibliografia	36

Índice de tabelas

Tabela 1: Casuística de estágio	11
Tabela 2: Funções das hormonas T3 e T4 por sistemas	20
Tabela 3: Histograma da distribuição dos dados.	30
Tabela 4: Análise descritiva	31
Tabela 5: Teste de normalidade. Shapiro-Wilk	31
Tabela 6: Método paramétrico	32

Índice de figuras

Figura 1: Distribuição das consultas, por área.	12
Figura 2: Distribuição das cirurgias, por área.	13
Figura 3: Principais artérias e veias da região cervicotorácica em vista ventral, Catatua-das-molucas (<i>Cacatua moluccensis</i>). T, Tiroide; CC, Artéria Carótida comum; SC, Artéria Subclávia (Speer,2016).	15
Figura 4: Fotomicrografia de uma tiroide aviária normal. (Schmidt & Reavill, 2008).	15
Figura 5: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiroide. Feedback negativo, síntese hormonal, deiodinação extratiroidal e distribuição. Original.	18
Figura 6: Este Periquito (<i>Melopsittacus undulatus</i>) exhibe glândulas tiroides bastante aumentadas, devido a bócio por deficiência de iodo. As glândulas tiroides aumentadas obstruem parcialmente o esófago e podem pressionar a siringe causando alterações na voz (Coles, Brian H., Krautwald-Junghanns, Maria, Orosz, Susan E., & Tully, Thomas N., 2008).	23
Figura 7: 1 - Periquito (<i>Melopsittacus undulatus</i>), com hiperplasia da glândula tiroide (Bócio), bilateral bastante mais pronunciado do lado esquerdo. O peso da glândula tiroide esquerda representava 6,3% do peso total do animal (Loukopoulos et al., 2015); 2 - Imagem histológica da glândula tiroide esquerda. A- Folículos dilatados delimitados por células hipertróficas e hiperplásicas, que estão preenchidos com sangue, agregados hemossiderófagos, fibrina e material coloide. Hematoxilina e eosina (H&E) Barra=1,900 µm. B- Ampliação dos folículos dilatados (Loukopoulos et al., 2015).	24
Figura 8: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (<i>Strix varia</i>). A radiografia demonstra, uma opacidade de tecido mole na zona da tiroide direita (seta). Barra = 1 cm (Brandão et al., 2012).	25
Figura 9: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (<i>Strix varia</i>). Imagem da necropsia do nódulo visto na radiografia da figura 8. Nódulo (seta branca), com 1 cm de diâmetro, de tom avermelhado com focos difusos de cor pálida, encontra-se localizado entre a artéria subclávia direita e a siringe (seta preta) Barra = 1 cm (Brandão et al., 2012).	25
Figura 10: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (<i>Strix varia</i>). Secção representativa do carcinoma folicular, com projeções papilares compostas de células poligonais para o lúmen do folículo. Barra = 50 µm (Brandão et al., 2012).	25

- Figura 11: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (*Strix varia*). Ampliação do carcinoma folicular da tiroide, composto por folículos rodeados por células poligonais, e preenchido por material eosinofílico homogéneo ou colóide (*). Hematoxilina e eosina (H&E) Barra = 100 µm; Caixa canto superior direito: Reação imunohistoquímica ao anti-corpo policlonal de coelho anti-tiroglobulina humana. Cromogénio diaminobenzidina, e contraste de hematoxilina; Caixa de baixo: Reação imunohistoquímica a anticorpo monoclonal de rato anti-pan-citoqueratina. Cromogénio diaminobenzidina, e contraste de hematoxilina (Brandão et al., 2012). 25
- Figura 12: Caturra com suspeita de hipotiroidismo, note-se o escurecimento das penas e a aparência "oleosa" (Bob Doneley, 2016). 26
- Figura 13: Catatua Galah com suspeita de hipotiroidismo. Note-se as alterações à coloração normal (Danylyk et al., 2009). 27
- Figura 14: Catatua Galah com suspeita de hipotiroidismo. Note-se o alongamento das plumas. (Danylyk et al., 2009). 27

Estágio curricular

O meu estágio curricular foi realizado na Exoclinic - clínica veterinária de aves e exóticos. Teve a duração de 22 semanas, com rotação diária entre os vários departamentos da clínica, nomeadamente consultas, internamento e cirurgia, nos quais me foram atribuídas responsabilidades como a realização de exames físicos, exames imagiológicos, colheitas de sangue, exames coprológicos, realização de análises bioquímicas, preparação e administração de medicações e realização de sessões de fisioterapia em animais debilitados, entres outras. Durante as rotações acompanhei todos os médicos presentes na clínica, assistindo e auxiliando todos os procedimentos realizados. Neste estágio adquiri inúmeros novos conhecimentos e tive oportunidade de lidar com espécies muito distintas, de mamíferos, aves e répteis, e de acompanhar casos interessantes e desafiantes, inseridos em diversas áreas.

Na tabela abaixo (Tabela 1), está discriminado o tipo de casos que acompanhei ao longo destes cinco meses de estágio.

Tabela 1: Casuística de estágio

Área	Número de casos
Gastroenterologia	50
Dentistria	48
Medicina Preventiva	26
Medicina Interna	22
Maneio	18
Oncologia	14
Urgências	12
Trauma	11
Dermatologia	11
Pneumologia	10
Ortopedia	9
Reprodução	7
Grupal	7
Endocrinologia	6

Neurologia	6
Neonatologia	5
Geriatria	5
Cardiologia	3
Oftalmologia	3
Comportamento	2
Urologia e Nefrologia	2
Área	Número de casos
Correção/extração dentária	13
Marsupialização de abscesso	8
Remoção de tumores	7
Orquiectomia	5
Ovariohisterectomia	4
Gastrotomia	3
Enterotomia	1

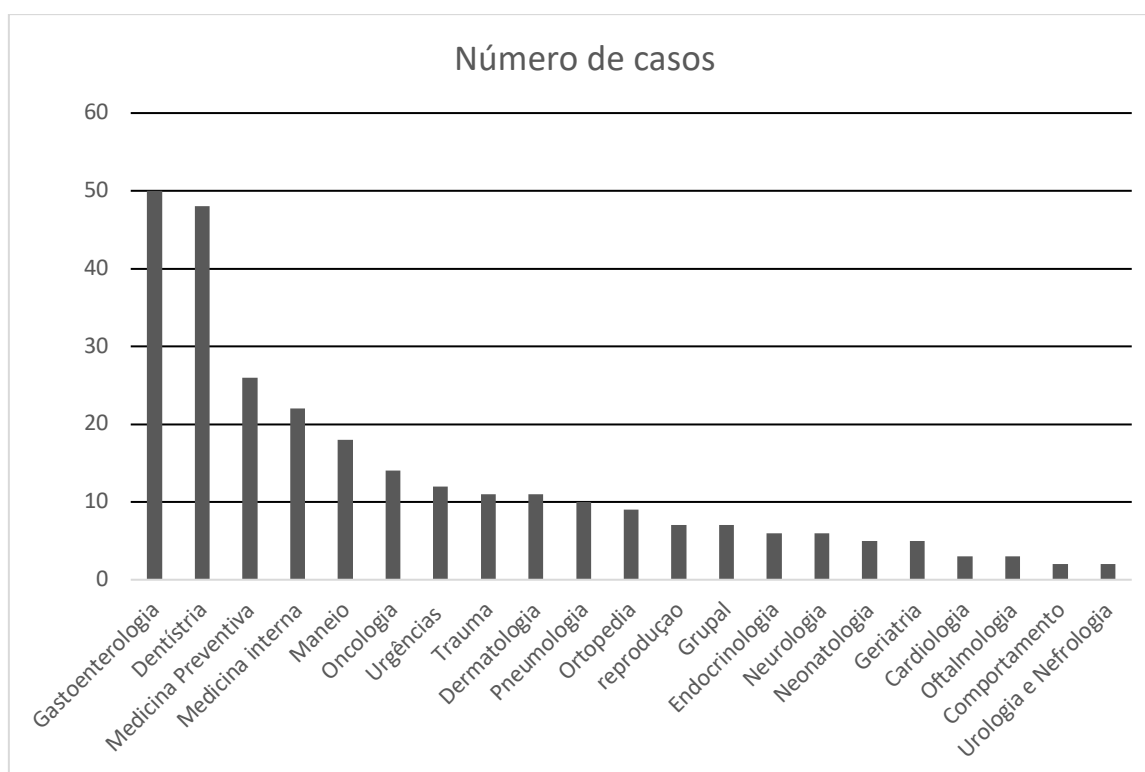


Figura 1: Distribuição das consultas, por área.

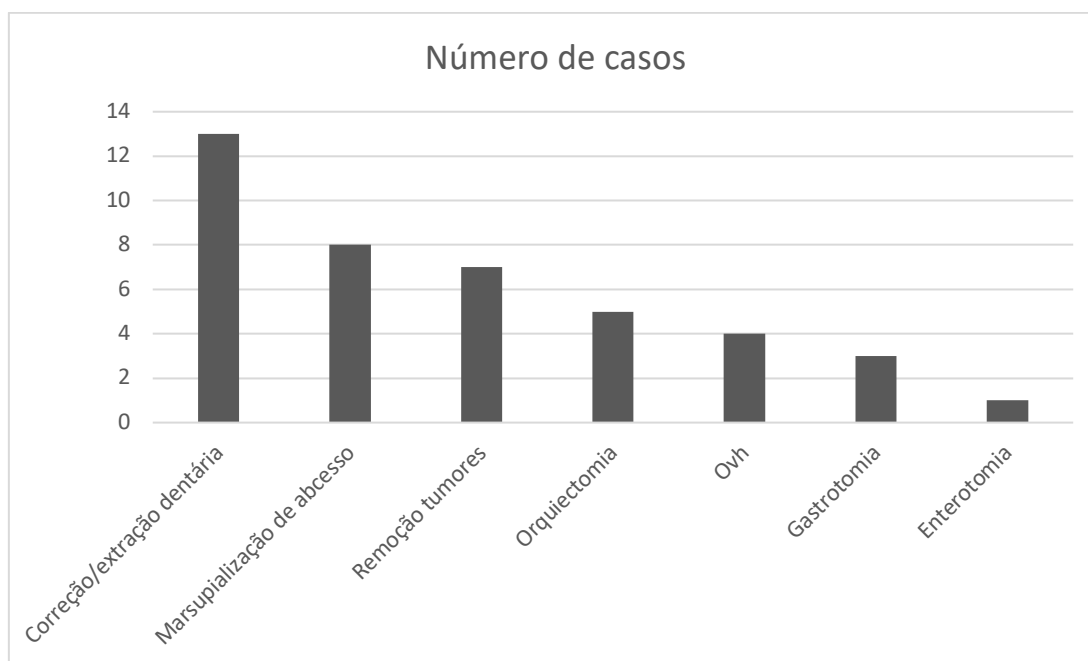


Figura 2: Distribuição das cirurgias, por área.

I. Introdução

A glândula tiroide é nas aves como nos restantes animais, um órgão cuja função é produzir, armazenar e posteriormente libertar para a circulação sanguínea as hormonas tiroideias - triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (tiroxina ou T4).

Estas hormonas são essenciais à vida e têm como funções principais a regulação da temperatura corporal, da frequência cardíaca e pressão arterial, do crescimento da pena, da fertilidade, do peso, do metabolismo lipídico, da memória, dos estados de humor, entre outras (Bachman & Mashaly, 1986). Sabe-se que as hormonas tiroideias são influenciadas por vários parâmetros, nomeadamente nutricionais, de temperatura e luminosidade (Danylyk, I. et al., 2009).

Até há data, têm sido reportadas várias suspeitas de hipotiroidismo em aves e em particular na espécie *Eolophus roseicapilla*, de nome comum Catatua Galah, no entanto, por falta de valores de referência, o diagnóstico definitivo nunca foi possível. Ainda assim, suspeita-se que o hipotiroidismo seja a doença da tiroide mais comum em aves (van Zeeland, 2016).

Aves com suspeita de hipotiroidismo tipicamente apresentam modificações no crescimento, perda de penas, obesidade e infertilidade (Rae, 1995; Harrison & Lightfoot, 2006).

O diagnóstico conclusivo desta patologia continua a apresentar-se como um desafio na clínica de psitacídeos (van Zeeland, 2016). A falta de valores de referência hormonais específicos para cada espécie de ave, impossibilita o diagnóstico de doença tiroide. Desta forma, a suspeita de hipotiroidismo em aves, até agora, tem sido baseada apenas na sintomatologia e na resposta ao tratamento, que consequentemente a esta falta de informação e conhecimento, é feito empiricamente (Danylyk, I. et al., 2009).

1. Anatomia e histologia da glândula tiroide

A glândula tiroide das aves está localizada ventrolateralmente à traqueia e caudalmente à junção da artéria subclávia com a artéria carótida comum. Como acontece na maioria das espécies é formada por um par de glândulas ovais, sendo que, no caso das aves não tem istmo (Figura 3) (Schmidt & Reavill, 2008).

A vascularização é feita pelas artérias tiroideias, que são ramos das artérias carótidas, por sua vez o retorno venoso é feito através de veias tiroides que drenam nas veias jugulares.

Histologicamente a glândula tiroide das aves é idêntica à dos mamíferos, sendo composta por folículos de diversos tamanhos, formados por epitélio simples, que contêm no seu interior material colóide produzido pelas células foliculares (Figura 4). Estas células podem ser cubóides ou colunares, dependendo se a glândula está em fase ativa ou inativa respetivamente, e estão dispostas com a face secretora orientada para o lúmen do folículo (Merryman & Buckles, 1998a).

Ao contrário do que ocorre nos mamíferos, a maioria das aves (à exceção dos pombos e rolas) não têm células secretoras de calcitonina na glândula tiroide, nestes animais estas células encontram-se nas glândulas ultimobraquiais (Harrison & Lightfoot, 2006).

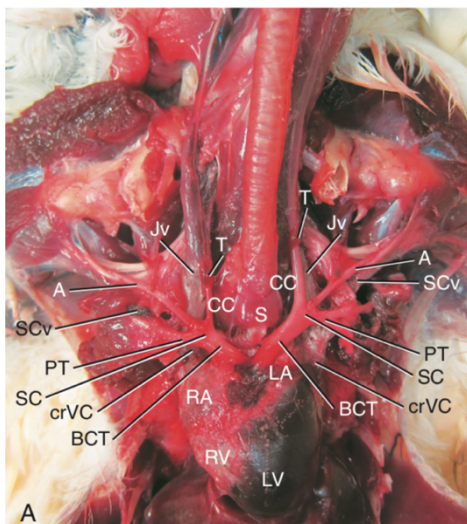


Figura 3: Principais artérias e veias da região cervicotorácica em vista ventral, Catatua-das-molucas (*Cacatua moluccensis*). T, Tiroide; CC, Artéria Carótida comum; SC, Artéria Subclávia (Speer, 2016).

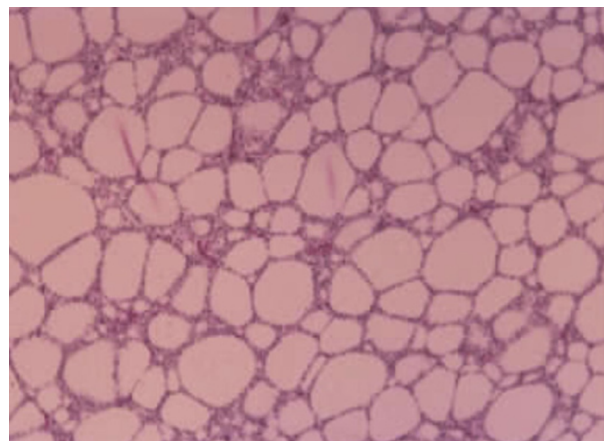


Figura 4: Fotomicrografia de uma tiroide aviária normal. (Schmidt & Reavill, 2008).

2. Fisiologia da glândula tiroide e síntese hormonal

Tal como nos mamíferos, as hormonas tiroideias são a triiodotironina (T3), a forma biologicamente ativa, e tetraiodotironina ou tiroxina (T4). A síntese e libertação hormonal

também se processa da mesma forma, sendo igualmente regulada e controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise e estando também dependente da presença de iodo (McNabb & Darras, 2015) (Figura 5).

O hipotálamo, quando na presença de baixos níveis sanguíneos de hormonas tiroideias, mais especificamente de T3, secreta hormona libertadora de tireotropina (TRH) e hormona libertadora de corticotropina (CRH), que vão estimular por sua vez a libertação de hormona estimulante da tiroide (TSH) pela hipófise anterior (McNabb, 2007; McNabb & Darras, 2015).

Estudos recentes mostram que nas aves, répteis, anfíbios e peixes a CRH pode ser mais importante na estimulação da libertação de TSH, que a própria TRH. E que a TRH, tem maior importância na estimulação da produção de hormona de crescimento (GH), que por sua vez aumenta a quantidade de T3 circulante, pela sua ação inibitória da enzima desidrodinaase tipo III (5'D III) que degrada a T3 e a converte em T2 (Groef et al., 2006; McNabb & Darras, 2015)

A hormona TSH liga-se a recetores específicos nas células foliculares, estimulando a ativação da adenosina 3',5'- monofosfato cíclico (cAMP, do ingles cyclic 3',5' adenosine monophosphate), que por sua vez vai aumentar a absorção de iodo pela tiroide e promover a síntese e subsequente libertação de hormonas tiroideias T3 e T4 pela glândula tiroide (Schmidt & Reavill, 2008).

Quando os valores de hormonas tiroideias na circulação sanguínea são satisfatórios, a libertação de TRH e TSH é inibida, através um mecanismo de retrocontrolo negativo. Por sua vez o hipotálamo passa a secretar somatostatina e dopamina, que inibem a produção de TSH pela hipófise (Decuypere & Kühn, 1988; Schmidt & Reavill, 2008; Danylyk, I. et al., 2010)

Para que seja possível a síntese de hormonas tiroideias é necessária a entrada de iodo na glândula tiroide. O organismo armazena iodo na glândula tiroide, glândulas salivares e na mucosa gástrica, para garantir que em pequenos períodos de baixo consumo de iodo, a síntese de hormonas tiroideias se mantém. O iodo chega à célula tiroide sob a forma de iodeto (I^-), proveniente da alimentação e água ingerida, ou através da deiodinação de hormonas tiroideias. (Schmidt & Reavill, 2008)

A entrada de iodeto na célula folicular, realiza-se através de um co-transportador ou 'symporter', que se trata de uma proteína situada na membrana da célula, que tem a capacidade de transportar dois iões ao mesmo tempo. No caso específico desta proteína, os iões transportados simultaneamente são o sódio e o iodeto, sendo o seu nome mais específico é co-transportador de Na/I ('NI symporter NIS') (Bizhanova & Kopp, 2009).

Aquando da entrada na célula, o iodo sofre um processo de oxidação através de uma peroxidase a tiroperoxidase (TPO). Em seguida, vai ligar-se a uma glicoproteína formada nos ribossomas do retículo endoplasmático e finalizada no complexo de Golgi das células epiteliais cuboides, e secretada por exocitose para o lúmen da célula - a tiroglobulina.

A tireoglobulina é composta por resíduos do aminoácido tirosina, que servem de precursores das hormonas da tiroide. O iodo vai ligar-se aos anéis fenólicos destes resíduos (iodinação da tiroglobulina) e dar origem aos precursores inativos das hormonas tiroides moniodotirosina e diiodotirosina (MIT e DIT). Estas iodotirosinas vão sofrer oxidação novamente através da TPO, produzindo iodotironinas dentro das quais se encontram t3 (DIT +MIT) e t4 (DIT+DIT) (Schmidt, 2002).

Depois de sintetizadas, tanto T3 como T4, mantêm-se ligadas à tiroglobulina, libertando-se apenas quando ocorre a reabsorção do coloide. Este processo, ocorre com a endocitose de pequenas vesículas de coloide para dentro da célula, que irão posteriormente ligar-se a lisossomas, formando fagolisossomas.

Depois de quebradas as ligações entre Tg e T3 e T4, por enzimas proteolíticas, estas hormonas são libertadas para a circulação sanguínea.

As hormonas tiroides nas aves são transportadas pelo sangue apenas ligadas à albumina e à transtirretina, pois nestes animais não existe globulina ligadora de tiroxina. Estas proteínas “protegem” as hormonas da sua destruição e impedem que estas se fixem às paredes dos vasos sanguíneos, libertando-as quando se tornarem necessárias (Scanes, 2015).

Aquando da sua libertação, ligam-se a recetores hormonais, encontrados nas membranas das células alvo (Schmidt, 2002).

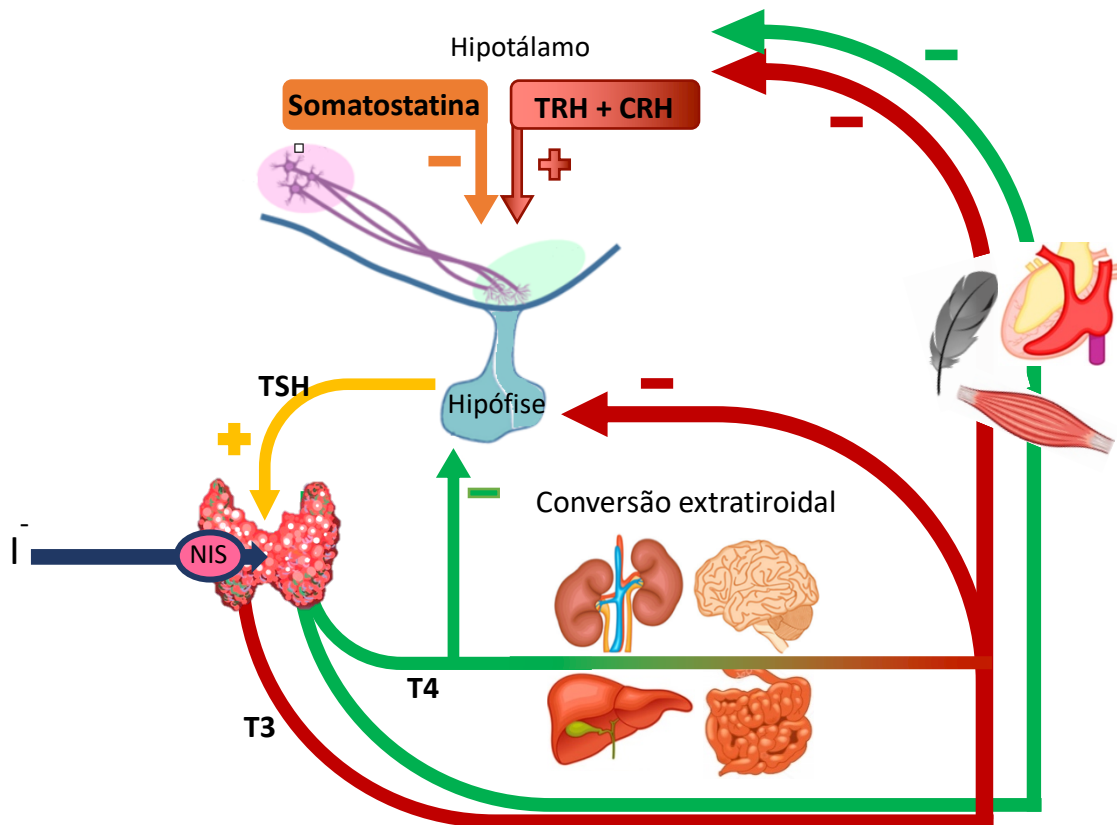


Figura 5: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiroide. Feedback negativo, síntese hormonal, deiodinação extratiroideia e distribuição. Original.

Nas aves, a tiroide produz quase exclusivamente T4, sendo a produção de T3, conseguida posteriormente pela deiodinação da hormona T4 em tecidos extra tireoidais, como o fígado e o rim, entre outros (McNabb & Darras, 2015).

Este processo está dependente de 3 tipos de enzimas deiodinases.

Desiodinase tipo I (5'D I) – converte T4 em T3 e T4 em rT3 (T3 reversa - inativa), e foi encontrada no fígado, rim e intestino delgado de algumas aves, nomeadamente galinhas, rolas e codornizes (Borges et al., 1980; Darras et al., 2006).

Desiodinase tipo II (5'D II) – converte T4 em T3, e foi encontrada no cérebro de galinhas e gaivotas (Borges et al., 1980; Darras et al., 2006).

Desiodinase tipo III (5'D III) – desativa a T3 e converte-a em T2, encontra-se no fígado em galinhas (Fowler, 2000; Darras et al., 2006)

Um papel importante da enzima 5'D II é a proteção do sistema nervoso central, que apresenta uma resposta a concentrações extremas de hormonas tiroides. Quando se apresenta um estado de hipotireoidismo, esta enzima aumenta, na tentativa de manter os níveis de T3

normais no sistema nervoso central, fazendo o papel oposto quando se apresenta um estado de hipertireoidismo (Fowler, 2000; Darras et al., 2006).

3. Função das hormonas tiroideias em aves

Identicamente ao que acontece nos mamíferos, as hormonas tiroides são essenciais tanto direta como indiretamente, ao desenvolvimento do sistema nervoso central *in útero*, ao crescimento muscular e ósseo *in utero* e pós-natal, e ao controlo da função reprodutiva.

Tem um importante efeito na termogénese obrigatória e especialmente na facultativa, que é ativada em ambientes de temperaturas muito frias. Afetam também o metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono, o funcionamento renal, cardiorrespiratório, gastrointestinal e tegumentar. (Tabela 2)

Estudos experimentais realizados em galinhas e patos tireoidectomizados resultaram em animais de estatura menor, e com distribuição anormal de gordura, quando comparados com aves não tireoidectomizadas, em especial na zona do pescoço, costas e em redor das vísceras (Mellen & Wentworth, 1962; Decuypere, 1988).

Nota-se ainda que estes animais sofrem de hepatomegalia e hipoglicemia com armazenamento excessivo de glicogénio hepático, devido a uma diminuição da glicogenólise (Mellen & Wentworth, 1962; Snedecor & Mellen, 1965).

As HTs têm também uma grande influência nas funções reprodutivas. Animais com deficiências de tiroide apresentam tanto ovários como testículos de tamanhos consideravelmente menores. No caso das fêmeas observa-se menor produção de ovos, com ovos de dimensões reduzidas e de cascas mais finas, ao passo que os machos apresentam contagens espermáticas muito abaixo da média normal (ou até mesmo cessação da espermatogénese), quando comparados com aves eutiroides (Mellen & Wentworth, 1962; Wilson & McNabb, 1997) (Tabela 2).

Estes estudos reforçam a importância das HTs em todo o organismo.

Tabela 2: Funções das hormonas T3 e T4 por sistemas

Sistema Nervoso Central	- Promove o estado de alerta e responsividade a estímulos externos (Bernal, 2007; Yamaguchi et al., 2012). - Estimula também o SNP, aumentando os reflexos periféricos (Bernal, 2007). - Estimula a área cerebral da fome (Yamaguchi et al., 2012).
Sistema Cardiovascular	- Aumenta o cálcio intracelular do miocárdio, tendo efeito ionotrópico e cronotrópico positivo (Pascual & Aranda, 2013). - Diminui a resistência vascular sistémica.
Sistema Respiratório	Regula a produção e libertação de surfactante pulmonar pelos pneumócitos tipo II.
Sistema Locomotor	- Regula e promove o crescimento fetal. (Van der Geyten et al., 2002) - É responsável, pós-parto, pela ossificação endocondral e pela maturação da medula óssea epifiseal.(Pascual & Aranda, 2013)
Sistema Gastrointestinal	Aumenta a motilidade e o tónus gastrointestinal (Pascual & Aranda, 2013)
Sistema Renal	- Aumenta o <i>clearance</i> renal de algumas substâncias. (Pascual & Aranda, 2013) - Estimula a circulação sanguínea renal e a taxa de filtração glomerular. (Pascual & Aranda, 2013) - Aumenta a atividade da ATPase Na/K o que leva a um aumento da reabsorção de sódio(Pascual & Aranda, 2013)
Sistema Reprodutor	Regula o ciclo ovulatório e da espermatogénese.(Wilson & McNabb, 1997)

- Regula a libertação da hormona de crescimento (GH), pela hipófise, e inibe a produção e libertação de prolactina. (McNabb & Darras, 2015)

Sistema Tegumentar

- Induz a muda da pena (T4 essencialmente)(Pascual & Aranda, 2013)
- Aumenta a termogénese durante o período de muda (período onde existem menos penas)(McNabb, 2006)
- Estimula a papila da pena (Pascual & Aranda, 2013)

Taxa Metabólica Basal

- Aumenta a taxa metabólica (McNabb, 2006)
- Aumenta a termogénese (McNabb, 2006)

Sistema Imunitário

- Necessária para a manutenção do tamanho e peso tanto da bursa de fabricius como do baço (Bachman & Mashaly, 1986).

4. Influências externas e ambientais na função da glândula tiroide

A atividade da glândula tiroide em aves depende do fotoperíodo, da temperatura e, portanto, da hora do dia e da altura do ano. A glândula tiroide está mais ativa no inverno e menos no verão. Sabe-se também que a produção de T4 aumenta com o calor e a de T3 diminui, sendo o inverso válido para temperatura mais frias (Sharp, P.J. & Klandorf, H., 1985; McNabb & Darras, 2015).

Alguns estudos indicam que a concentração de T4 aumenta e atinge o seu pico durante a noite, e a concentração de T3 funciona inversamente, tendo o seu pico durante as horas de luz. Isto é consistente com a ideia de que a maior parte da produção tiroideia (T4) ocorre durante a noite, e que a conversão extratiroidal de T3 a partir da deiodinação de T4 ocorre durante o dia (Cogburn & Freeman, 1987).

Outro estudo mostrou que o consumo de alimento estimulava a deiodinação de T4, e o jejum por sua vez diminuía ou em casos extremos cessava por completo, sugerindo que o consumo de alimento durante as horas de luz é o fator chave para a promoção de deiodinação (Darras et al., 2006).

Estas flutuações, vem dificultar ainda mais a interpretação dos valores hormonais.

5. Doenças da glândula tiroide em aves

A grande maioria das doenças da tiroide está descrita apenas em galinhas, pelo seu valor comercial. Em aves detidas como animais de companhia, suspeita-se que a doença de tiroide mais comum seja o hipotiroidismo (van Zeeland, 2016).

As doenças da glândula tiroide em aves podem ser caracterizadas por hiperplasia, hipofunção ou hiperfunção. Sendo como nos restantes animais classificadas como primárias, nas quais a origem do problema é na própria tiroide, secundárias em que a origem do problema é na hipófise, ou terciárias em que a origem do problema é no hipotálamo.

Não existe, até à data, nenhum caso documentado de disfunção com origem no hipotálamo nem hipófise em aves (Orosz et al., 2016).

5.1. Hiperplasia

A hiperplasia tiroide, tipicamente chamada de bócio, pode ser causada por dietas pobres em iodo ou pelo consumo excessivo de plantas bóciogénicas, que levam respetivamente a uma diminuição ou inibição da produção de T3 e T4 pela tiroide e consequentemente um aumento compensatório da TSH, que provoca uma excitação crónica da tiroide e leva à hiperplasia. Pode ainda ser causada por amiloidose, crescimento de quistos ou nódulos e até mesmo neoplasias (adenomas e carcinomas são os mais comuns) (Sasipreeyajan & Newman, 1988; Orosz et al., 2016).

As hiperplasias podem ser funcionais ou não funcionais. No caso das não funcionais os sintomas estão geralmente relacionados apenas com o espaço ocupado pela neoformação. Este é o caso mais comum em periquitos (*Melopsittacus undulatus*) (Figura 6 e Figura 7) e mais

ainda em araras-azuis-e-amarelas (*Ara ararauna*), que sofrem comumente de bócio, por dietas incorretas com excesso de gordura e falta de iodo (sementes comerciais), mas raramente tem qualquer sintomatologia de hipofunção da tiroide, apenas uma hiperplasia marcada que provoca dispneia, regurgitação e lhes modifica a voz (Rae, 1995).

No caso dos pombos, a hiperplasia já é mais comumente funcional, levando a sinais clínicos de hipotireoidismo, como perda de penas ou penas anormais, obesidade, letargia e infertilidade. No entanto por falta de valores de referência não foram, até à data, testados pombos com suspeita de hipotireoidismo (Orosz et al., 2016).

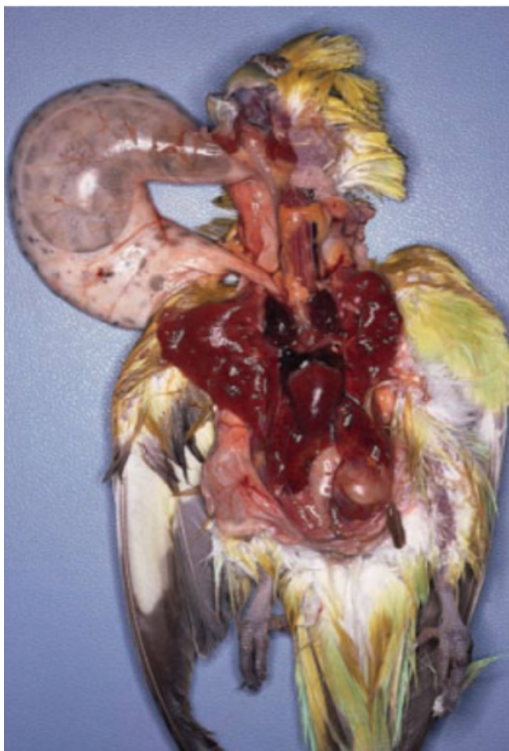


Figura 6: Este Periquito (*Melopsittacus undulatus*) exhibe glândulas tiroides bastante aumentadas, devido a bócio por deficiência de iodo. As glândulas tiroides aumentadas obstruem parcialmente o esófago e podem pressionar a siringe causando alterações na voz (Coles, Brian H., Krautwald-Junghanns, Maria, Orosz, Susan E., & Tully, Thomas N., 2008).

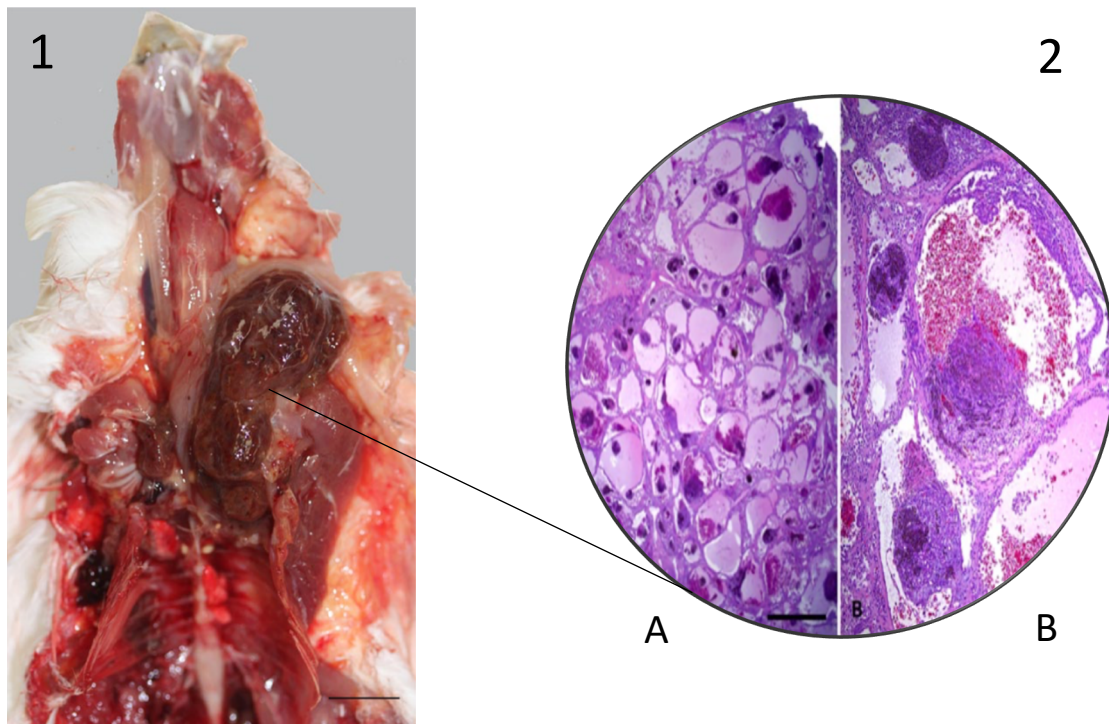


Figura 7: 1 - Periquito (*Melopsittacus undulatus*), com hiperplasia da glândula tiroide (Bócio), bilateral bastante mais pronunciado do lado esquerdo. O peso da glândula tiroide esquerda representava 6,3% do peso total do animal (Loukopoulos et al., 2015); 2 - Imagem histológica da glândula tiroide esquerda. A- Folículos dilatados delimitados por células hipertróficas e hiperplásicas, que estão preenchidos com sangue, agregados hemosiderófagos, fibrina e material coloide. Hematoxilina e eosina (H&E) Barra=1,900 µm. B- Ampliação dos folículos dilatados (Loukopoulos et al., 2015).

5.2. Neoplasia

As neoplasias são raras em aves. As neoplasias de tiroide, mais raras ainda e geralmente são diagnosticadas apenas em exames *post-mortem*. Até agora, foram reportados vários adenomas e adenocarcinomas da tiroide em galinhas, um caso de fibroadenoma numa Águia Chilena (*Geranoaetus melanoleucus*) e um caso de adenoma quístico folicular numa Carcará-do-Norte (*Caracara cheriway*) (Schlumberger, 1955; Forbes, 2000).

Está reportado um carcinoma de tiroide produtivo, numa Coruja das Barradas (*Strix varia*), que se apresentou após uma situação de trauma à consulta. Radiograficamente foi descoberta uma zona com radio-opacidade aumentada, tipo tecido mole, bem delimitada de forma arredondada na zona da tiroide direita. (Figura 8)

As análises de T4, quando comparadas com análises feitas a quatro outras aves da mesma espécie, revelaram valores de T4 muito elevados. O animal acabou por morrer e na necropsia (Figura 9) foi revelada a presença de uma massa tiroide que através de histopatologia (Figura 10 e Figura 11) e exame imunohistoquímico (Figura 11) se concluiu ser um carcinoma (Brandão et al., 2012).

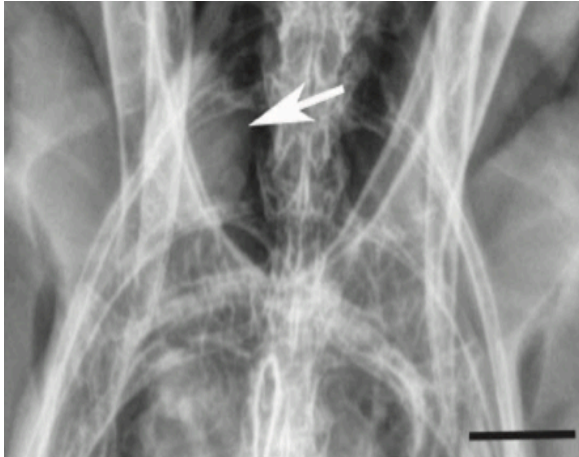


Figura 8: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (*Strix varia*). A radiografia demonstra, uma opacidade de tecido mole na zona da tiroide direita (seta). Barra = 1 cm (Brandão et al., 2012).

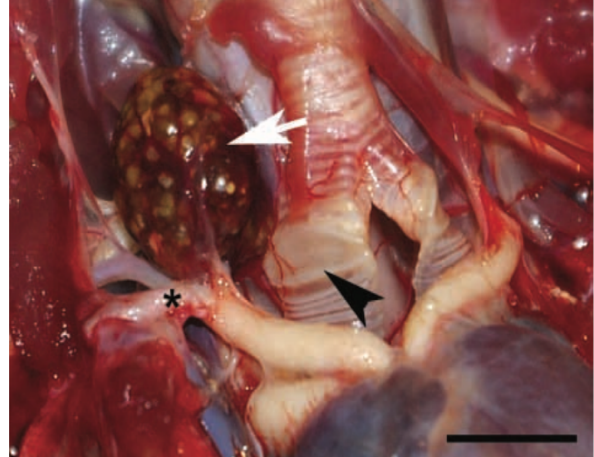


Figura 9: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (*Strix varia*). Imagem da necropsia do nódulo visto na radiografia da figura 8. Nódulo (seta branca), com 1 cm de diâmetro, de tom avermelhado com focos difusos de cor pálida, encontra-se localizado entre a artéria subclávia direita e a siringe (seta preta) Barra = 1 cm (Brandão et al., 2012).

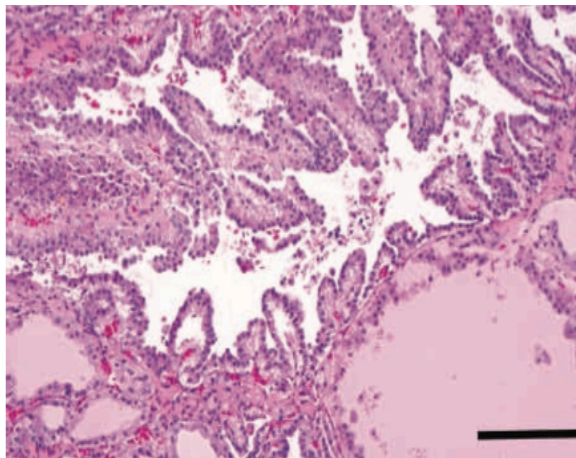


Figura 10: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (*Strix varia*). Secção representativa do carcinoma folicular, com projeções papilares compostas de células poligonais para o lúmen do folículo. Barra = 50 µm (Brandão et al., 2012).

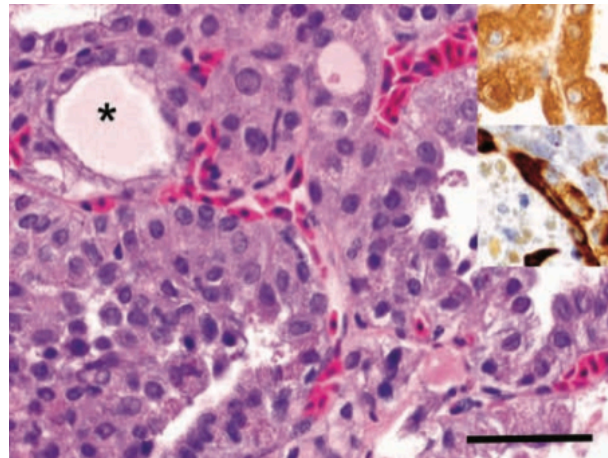


Figura 11: Glândula tiroide; Coruja das Barradas (*Strix varia*). Ampliação do carcinoma folicular da tiroide, composto por folículos rodeados por células poligonais, e preenchido por material eosinofílico homogêneo ou colóide (*). Hematoxilina e eosina (H&E) Barra = 100 µm; Caixa canto superior direito: Reação imunohistoquímica ao anti-corpo policlonal de coelho anti-tiroglobulina humana. Cromogénio diaminobenzidina, e contraste de hematoxilina; Caixa de baixo: Reação imunohistoquímica a anticorpo monoclonal de rato anti-pan-citoqueratina. Cromogénio diaminobenzidina, e contraste de hematoxilina (Brandão et al., 2012).

5.3. Hipotireoidismo

O hipotireoidismo primário caracteriza-se por uma diminuição da produção das hormonas tiroides pela glândula tiroide. Tipicamente o paciente apresenta valores de T4 baixos e valores de TSH altos.

É uma doença bastante reconhecida em galinhas, nas quais se apresenta sobre a forma de tiroidite autoimune hereditária, que se manifesta desde a 2ª a 3ª semana de vida. Estes animais, além dos baixos níveis de T4 circulantes, apresentam sinais clínicos como obesidade, plumagem constituída principalmente por plumas, atraso no desenvolvimento e baixa fertilidade (Cole et al., 1968; Dietrich et al., 1997).

Em psitacídeos, o hipotireoidismo só foi provado e documentado, uma única vez, numa arara escarlate (*Ara Macao*), que apresentava obesidade, deficiências graves na muda da pena com muita falta de penas, apresentava ainda anemia não regenerativa e hipercolesterolemia. Este animal apresentava valores de T4 de 0,15 µg/dl e após o teste de estimulação de TSH (1 UI) obteve um aumento de menos de 50% de T4 (0,23 µg/dl). Respondeu bem à terapia com L-tiroxina a 0.02 mg (0.015 mg/kg) duas vezes ao dia, apresentando em alguns meses, penas normais perda de peso e normalização dos valores de colesterol (Oglesbee, 1992).

No entanto, vários casos de suspeita de hipotireoidismo foram documentados em papagaios amazonas (*Amazona spp.*) idosos, catatuas (*Cacatua spp.*), abutre-de-rabadilha-branca (*Gyps africanus*) e caturras (*Nymphicus hollandicus*), que apresentavam quadros de obesidade, penas distróficas com alteração da coloração (Figura 12), arteriosclerose (Oglesbee, 1992; Brandão et al., 2012).



Figura 12: Caturra com suspeita de hipotireoidismo, note-se o escurecimento das penas e a aparência "oleosa" (Bob Doneley, 2016).

Mais “recentemente” foi apresentada uma suspeita de hipotireoidismo numa catatua Galah macho, com penas distróficas, alterações da coloração (Figura 13) e plumas alongadas (Figura 14), infertilidade e anemia não regenerativa (Danylyk, I. et al., 2009).



Figura 13: Catatua Galah com suspeita de hipotireoidismo. Note-se as alterações à coloração normal (Danylyk et al., 2009).



Figura 14: Catatua Galah com suspeita de hipotireoidismo. Note-se o alongamento das plumas. (Danylyk et al., 2009).

5.3.1. Tiroidite histiocítica

Estão descritos alguns casos de tiroidite histiocítica em passeriformes, nomeadamente em Canários (*Serinus canaria*) e Diamantes-de-gould (*Erythrura gouldiae*) com micobacteriose severa. Estes casos não foram, no entanto, associados a hipotireoidismo, por falta de sinais clínicos (Forbes, 2000).

5.4. Hipertireoidismo

O hipertireoidismo caracteriza-se por uma hiperfunção da glândula tiroide, que leva a um aumento da produção e/ou da libertação de T3 e T4.

Não existem até à data casos reportados de hipertireoidismo, exceto iatrogénico, quando os animais são suplementados em excesso com T4 na tentativa de melhorar a qualidade das penas (animais de competição) ou atenuar sintomas que são associados ao hipotireoidismo.

Nestes casos os sinais clínicos são habitualmente taquicardia, PU/PD, regurgitação, perda de peso, convulsões ou em casos extremos morte (Rae, 1995).

6. Testes laboratoriais de avaliação da função da tiroide

O diagnóstico de doença tiroide em aves, nomeadamente o hipotiroidismo primário, passa não só pelo valor basal de T4 e TSH, como, e talvez a parte mais importante do diagnóstico, pela realização do teste da estimulação da TSH (Merryman & Buckles, 1998b).

Embora seja possível suspeitar de hipotiroidismo, quando na presença dos sinais clínicos característicos de valores de T4 baixos e de resposta à terapia com L-tiroxina, não é possível realizar o diagnóstico definitivo sem um teste de estimulação de TSH. Nas aves isto é especialmente importante pela influência externa e ambiental dos valores de T4, e pelo facto que mesmo em aves com sinais clínicos idênticos ao hipotiroidismo (mau estado e falta de penas por exemplo) mas que são na verdade eutiroides, a suplementação com tiroxina leva a uma correção dos sintomas (Lumeij, 1994).

Alguns estudos usaram TSH bovino e mais tarde TSH sintético humano para a realização do teste de estimulação com TSH, sendo que em ambos os casos o teste se provou eficaz e seguro. A grande limitação do uso da TSH sintética humana é o seu preço elevadíssimo (Orosz et al., 2016).

Outro estudo recorreu ao uso de TSH recombinante canina, tendo-se mostrado também muito eficaz e seguro na estimulação da produção de T4 em galinhas (Orosz et al., 2016).

Foram também feitos vários diagnósticos de hipofunção em Caturras (*Nymphicus hollandicus*), através de cintigrafias. Esta técnica não está disponível habitualmente para uso comercial (Lumeij, 1994).

Para diagnóstico de hipotiroidismo secundário pode ser realizado um teste de estimulação com TRH, medindo os valores de TSH pré e pós administração de TRH exógena.

No caso do hipotiroidismo terciário, o diagnóstico passa por medição dos valores sanguíneos de TRH.

Para nenhum destes testes existem ainda valores de referência em aves (Lumeij, 1994).

7. Objetivos

O presente estudo pretende desbravar caminho nesta área pouco explorada da medicina de aves e permitir uma melhor investigação das patologias do foro endócrino mais especificamente da tiroide através da medição das concentrações séricas de T4 e TSH numa população saudável de Catatuas Galah (*Eolophus roseicapilla*) e determinação de um intervalo de referência.

II. Estudo prospetivo de valores de hormonas tiroideias em catatuas Galah

1. Material e métodos

A amostra populacional deste estudo é composta por 30 catatuas da espécie *Eolophus roseicapilla* adultas, alimentadas quase exclusivamente a sementes e residentes em Portugal e seguidas em consultas domiciliárias de coleção/criadores pela clínica “EXOTICVETS®”, uma clínica que se dedica em exclusivo ao atendimento de animais exóticos.

Não foi colhido sangue a nenhum animal para efeito exclusivo deste estudo, em todos os casos foi aproveitada uma parte do sangue recolhido pelo medico veterinário assistente e assinada uma autorização por parte dos proprietários.

Para a realização deste estudo apenas foram realizadas análises de tiroide a animais que não apresentassem sinais óbvios de doença. Estes animais apresentaram-se à consulta para controlo sanitário da coleção, exame de rotina ou em alguns casos para exame pós compra.

Todas as amostras foram recolhidas na época de primavera-verão e no horário da manhã, entre as 9h e o meio dia, por venopunção da veia jugular e colocadas num tubo com heparina. Aquando no laboratório foram centrifugadas por forma a retirar o soro para realizar a análise na máquina Fuji DRI-CHEM IMMUNO AU10V. As análises foram realizadas no laboratório da clínica veterinária “O Médico Veterinário do meu melhor amigo®” situada no Pinhal Novo.

2. Estatística

Os dados foram registados no programa informático Microsoft®EXCEL e trabalhados estatisticamente através do programa estatística SPSS IBM® e do programa de estatística médica MEDCALC®

Recorreu-se ao teste de Shapiro-Wilk, de forma a verificar a normalidade da distribuição dos dados, e com base nisto e seguindo as guidelines da Sociedade Americana de patologia clínica veterinária (ASVCP, do inglês “American Society for Veterinary Clinical Pathology”), para a realização de valores de referência com amostras muito pequenas, foi realizado um método paramétrico (Friedrichs et al., 2012).

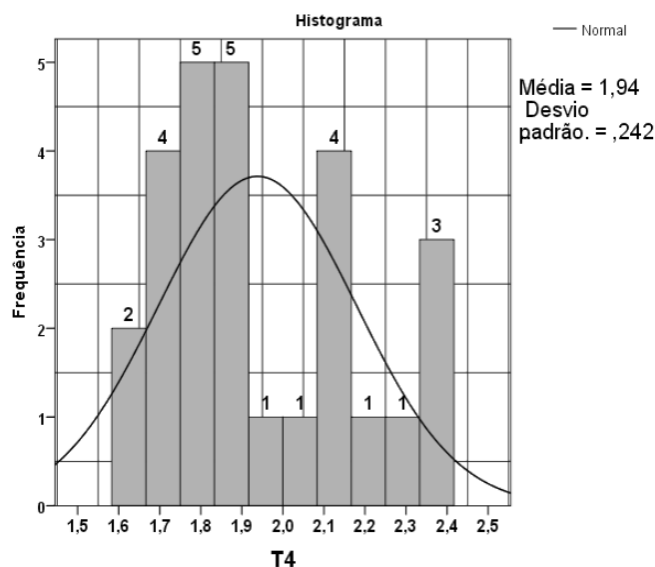
3. Resultados

T4

Da amostra inicial n=30 animais, foram eliminados 3 valores extremos relativamente a análise de T4 ($\mu\text{g/dl}$). Desta forma, a análise dos resultados de T4 ($\mu\text{g/dl}$) é relativa a (n=27) animais.

A distribuição dos valores obtidos está demonstrada no histograma. (Tabela 3)

Tabela 3: Histograma da distribuição dos dados.



A média dos valores de T4, foi de 1,94 µg/dl, apresentando um valor máximo de 2,41 µg/dl e mínimo de 1,59 µg/dl (Tabela 4).

Tabela 4: Análise descritiva

			Estatística	Erro Padrão
T4 (µg/dl)	Média		1,94	,046
	95% Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	1,84	
		Limite superior	2,03	
	5% da média aparada		1,93	
	Mediana		1,88	
	Variância		,06	
	Desvio Padrão		,24	
	Valor Mínimo		1,59	
	Valor Máximo		2,41	
	Amplitude		,82	
	Amplitude interquartil		,37	
	Assimetria		,54	,448
	Curtose		-,86	,872

A normalidade dos dados, foi verificada através do teste Shapiro-Wilk, considerando um (pvalue > 0,05). O valor da significância foi de (p=0,065), pelo que estamos perante uma amostra que segue uma distribuição normal. (Tabela 5).

Tabela 5: Teste de normalidade. Shapiro-Wilk

Shapiro-Wilk			
	Estatística	gl	Significância
T4 (µg/dl)	,929	27	,065

Os valores de referência de T4 foram calculados através do método paramétrico, pois os dados apresentam distribuição normal (Tabela 6), seguindo as recomendações dadas pelas guidelines da ASVCP, para criação de valores de referência de amostras de muito pequenas dimensões ($20 < n < 40$) com distribuição gaussiana (Friedrichs et al., 2012).

Tabela 6: Método paramétrico

A. Método paramétrico, baseado na distribuição normal	
Limite Inferior	1,4645
90% IC	1,3303
	a
	1,5987
Limite Superior	2,4118
90% IC	2,2776
	a
	2,5460

TSH

Não foi realizada qualquer análise estatística para os valores de TSH, uma vez que a maior parte das amostras (n=28) apresentou valores abaixo do limite mínimo de leitura da máquina (<0,25ug/dl), e apenas duas acima, (0,25ug/dl). No entanto os valores de T4 destes dois animais foram excluídos do estudo por serem considerados outliers. Estes dois casos podem, potencialmente, representar animais com suspeita de doença tiroide.

4. Discussão

T4

Face à falta de valores de referência de T4 para esta espécie, a comparação dos resultados com estudos prévios torna-se difícil, no entanto um case report (Danylyk, I. et al.,

2009), comparou valores de T4 de cinco Catatuas Galah com suspeita de hipotireoidismo com cinco consideradas saudáveis, as aves saudáveis apresentaram uma média de valores de T4 de 1,54µg/dl.

Este resultado é um pouco inferior quando comparado com o estudo corrente, em que a média é 1,94 µg/dl (Tabela 4). Esta diferença pode ser justificada pelo pequeno número de indivíduos (n=5), e eventualmente por diferenças no manejo nutricional e na época de recolha do sangue destes animais.

O intervalo de referência de T4 obtido foi de 1,46µg/dl a 2,41µg/dl. (Tabela 6).

A ASVCP sugere que seja calculado um intervalo de confiança (IC) de 90%, tanto para o limite inferior como superior do intervalo de referência (IR), para que seja possível estimar a precisão do intervalo de referência. Para tal a “amplitude” do intervalo de confiança não deve exceder mais que 0,2 vezes a “amplitude” do intervalo de referência. Caso exceda, a recomendação é a de aumentar o número de amostras.

O cálculo necessário é: amplitude IC/ amplitude Intervalo referência < 0,2 (Friedrichs et al., 2012; Braun et al., 2013).

O que neste caso não se verificou, pois tanto para o valor inferior como superior, o resultado excede 0,2. (0,27 e 0,28 respetivamente). Sugerindo então maior recolha de amostras para aumentar confiança dos resultados (Friedrichs et al., 2012).

Deste modo, o intervalo de referência obtido deve ser “utilizado” tendo em conta a suas limitações, nomeadamente o reduzido tamanho da amostra. O ideal para a realização de um intervalo de referência é um mínimo de 120 indivíduos, utilizando métodos não paramétricos independentemente da normalidade ou não da distribuição dos dados, o que neste caso não foi possível por limitações financeiras. No entanto, é possível e bastante comum em medicina veterinária realizar intervalos de referência com menos indivíduos utilizando técnicas estatísticas adequadas, sendo recomendado para amostras de 40 a 120 indivíduos, métodos robustos ou métodos paramétricos quando os dados apresentam uma distribuição normal, e métodos robustos ou métodos não paramétricos quando não apresentam distribuição normal (Friedrichs et al., 2012).

Outras limitações estão relacionadas com a fisiologia da hormona em questão, como por exemplo a secreção/libertação da T4 ser pulsátil, com picos dependentes da hora, temperatura e quantidade de luz. Na tentativa de minimizar estas problemáticas, foi feito um esforço para que todas as colheitas de sangue fossem realizadas no horário da manhã e na época de primavera-verão.

Por fim, deve ainda ser considerado como limitação ao estudo o facto do teste utilizado estar validado para o uso em cães, mas não em aves.

TSH

Os valores de TSH foram todos inconclusivos, abaixo do limite mínimo de deteção da máquina ($<0,25 \mu\text{g/dl}$), com exceção de dois animais que apresentaram valores de $0,25 \mu\text{g/dl}$. Curiosamente estes valores correspondiam a dois animais que apresentaram valores de T4 bastante mais baixos que os restantes ($1,03 \mu\text{g/dl}$ e $1,1 \mu\text{g/dl}$). Estes valores foram considerados outliers pela estatística, e por isso excluídos dos cálculos do intervalo de referência.

Estes dois casos podem ser considerados sugestivos de suspeita de hipotireoidismo, pois apresentam a apresentação analítica clássica, T4 baixo e TSH alta. No entanto para diagnóstico definitivo, seria necessário recorrer a um teste de estimulação de TSH, comparando o valor de T4 pré e pós administração de TSH.

No caso dos valores de TSH, a maior e gritante limitação deste estudo foi a falta de capacidade do instrumento detetar valores tão baixos, o que levou a uma incapacidade de obter um valor de referência. Para corrigir este problema, o uso de técnicas como radioimunoensaio (RIA) poderia e foi uma hipótese ponderada, no entanto é uma técnica muito pouco utilizada neste momento em Portugal, o que impediria a replicabilidade do trabalho e o uso dos valores num dia a dia clínico.

Este trabalho é dos poucos a focar-se em criar valores de T4 e TSH para aves, e o primeiro nesta espécie de aves em específico, propondo o primeiro intervalo de referência para a T4. A técnica utilizada pode ser facilmente replicada e este intervalo poderá ser utilizado por clínicos em todas as partes do mundo para investigação de doenças da tiroide. Estudos como

este são extremamente importantes para impulsionar o conhecimento e a evolução da medicina de aves, procurando desenvolver e consolidar parâmetros e ferramentas de diagnóstico em falta.

5. Conclusão

Tendo em conta todas as limitações associadas a este trabalho, foi possível inferir com um grau de confiança elevado, um intervalo de referência para T4.

O mesmo não foi possível para a TSH pois os seus valores em aves saudáveis encontram-se abaixo do limite de deteção do instrumento. Possivelmente os valores de TSH só são detetáveis quando se encontram aumentados ($>0,25\mu\text{g/dl}$), o que poderá estar relacionado com um estado hipotiroide. Estas hipóteses requerem validação por futuros estudos.

O diagnóstico de hipotiroidismo não pode ser feito apenas com o uso dos valores de T4, e no caso das aves devido as várias flutuações hormonais, nem só com os valores de T4 em conjunto com os de TSH. Para o diagnóstico definitivo é necessário sempre realizar o teste de estimulação com TSH (Oglesbee, 1992; Danylyk, I. et al., 2010).

Seria interessante continuar este trabalho, aumentando o número de amostra, recolhendo amostras aos mesmos animais em diferentes alturas do dia e em diferentes épocas do ano e utilizando técnicas mais sensíveis e com limite de deteção mais baixo para medir a TSH.

Num futuro trabalho seria também interessante, a realizar do teste de estimulação com TSH, em animais saudáveis para posterior comparação com animais suspeitos de doença.

III. Bibliografia

- Bachman, S. E., & Mashaly, M. M. (1986). Relationship between circulating thyroid hormones and humoral immunity in immature male chickens i. 3, 9.
- Bernal, J. (2007). Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(3), 249–259. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0424>
- Bizhanova, A., & Kopp, P. (2009). The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid. *Endocrinology*, 150(3), 1084–1090. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1437>
- Borges, M., Labourene, J., & Ingbar, S. H. (1980). Changes in Hepatic Iodothyronine Metabolism during Ontogeny of the Chick Embryo. *Endocrinology*, 107(6), 1751–1761. <https://doi.org/10.1210/endo-107-6-1751>
- Brandão, J., Manickam, B., Blas-Machado, U., Cohen, E., Mejia-Fava, J., Divers, S., & Mayer, J. (2012). Productive thyroid follicular carcinoma in a wild barred owl (*Strix varia*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24(6), 1145–1150. <https://doi.org/10.1177/1040638712463562>
- Braun, J. P., Concordet, D., Geffré, A., Bourges Abella, N., & Trumel, C. (2013). Confidence intervals of reference limits in small reference sample groups. *Veterinary Clinical Pathology*, 42(3), 395–398. <https://doi.org/10.1111/vcp.12065>
- Cogburn, L. A., & Freeman, R. M. (1987). Response surface of daily thyroid hormone rhythms in young chickens exposed to constant ambient temperature. *General and Comparative Endocrinology*, 68(1), 113–123. [https://doi.org/10.1016/0016-6480\(87\)90066-9](https://doi.org/10.1016/0016-6480(87)90066-9)
- Cole, R. K., Kite, J. H., & Witebsky, E. (1968). Hereditary Autoimmune Thyroiditis in the Fowl. *Science*, 160(3834), 1357–1358. <https://doi.org/10.1126/science.160.3834.1357>
- Danylyk, I., Oldfield, T., & Raidal, S. (2010). Evaluation and assessment of hypothyroidism in psittacine birds. 111–118.
- Danylyk, I., Raidal, S., & Oldfield, T. (2009). Hypothyroid diagnostic challenge in a Gallah. 7.
- Darras, V. M., Verhoelst, C. H. J., Reyns, G. E., Kühn, E. R., & Geyten, S. V. der. (2006). Thyroid Hormone Deiodination in Birds. *Thyroid*, 16(1), 25–35. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.25>

- Decuyper, E. (1988). Thyroid hormones, corticosterone, growth hormone and somatomedins in avian species: General effects and possible implications in fattening. In B. Leclercq & C. C. Whitehead, *Leanness in Domestic Birds, Genetic, Metabolic and Hormonal Aspects* (pp. 295–308). Butterworth & Co.
- Decuyper, E., & Kühn, E. R. (1988). Thyroid Hormone Physiology in Galliformes: Age and Strain Related Changes in Physiological Control. *American Zoologist*, 28(2), 401–415. <https://doi.org/10.1093/icb/28.2.401>
- Dietrich, H. M., Oliveira-dos-Santos, A. J., & Wick, G. (1997). Development of spontaneous autoimmune thyroiditis in Obese strain (OS) chickens. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 57(1–2), 141–146. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(96\)05762-5](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(96)05762-5)
- Forbes, N. A. (2000). Neoplasms of birds of prey.
- Fowler, L. A. (2000). PCB effects on brain type ii 5' deiodinase activity in developing birds. 43.
- Friedrichs, K. R., Harr, K. E., Freeman, K. P., Szladovits, B., Walton, R. M., Barnhart, K. F., & Blanco-Chavez, J. (2012). ASVCP reference interval guidelines: Determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(4), 441–453. <https://doi.org/10.1111/vcp.12006>
- Groef, B. D., Geyten, S. V. der, Darras, V. M., & Kühn, E. R. (2006). Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in non-mammalian vertebrates. *General and Comparative Endocrinology*, 146(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.10.014>
- Harrison, G. J., & Lightfoot, T. L. (2006). *Clinical avian medicine* (Vol. 1). Spix Pub.
- Lumeij, J. T. (1994). Endocrinology. In B. W. Ritchie, G. J. Harrison, & L. R. Harrison, *Avian medicine: Principles and application* (pp. 582–606). Wingers Pub.
- McNabb, F. M. A. (2006). Avian thyroid development and adaptive plasticity. *General and Comparative Endocrinology*, 147(2), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.12.011>
- McNabb, F. M. A. (2007). The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis in Birds and Its Role in Bird Development and Reproduction. *Critical Reviews in Toxicology*, 37(1–2), 163–193. <https://doi.org/10.1080/10408440601123552>
- McNabb, F. M. A., & Darras, V. M. (2015). Thyroids. In P. D. Sturkie, *Sturkie's avian physiology* (Sixth Edition, pp. 535–544). Elsevier/Academic Press.
- Mellen, W. J., & Wentworth, B. C. (1962). Observations on Radiothyroidectomized

- Chickens. Poultry Science, 41(1), 134–141. <https://doi.org/10.3382/ps.0410134>
- Merryman, J. I., & Buckles, E. L. (1998a). The Avian Thyroid Gland. Part One: A Review of the Anatomy and Physiology. Journal of Avian Medicine and Surgery, 12(4), 234–237.
- Merryman, J. I., & Buckles, E. L. (1998b). The Avian Thyroid Gland. Part Two: A Review of Function and Pathophysiology. Journal of Avian Medicine and Surgery, 12(4), 238–242.
- Oglesbee, B. L. (1992). Hypothyroidism in a scarlet macaw. Journal of the American Veterinary Medical Association, 201(10), 1599–1601.
- Orosz, S. E., Monks, D., & Matos, R. de. (2016). Clinical Endocrinology of the Protein Hormones. In B. L. Speer, Current therapy in avian medicine and surgery (First edition, pp. 378–396). Elsevier.
- Pascual, A., & Aranda, A. (2013). Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1830(7), 3908–3916. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.03.012>
- Rae, M. (1995). Endocrine disease in pet birds. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine, 4(1), 32–38. [https://doi.org/10.1016/S1055-937X\(05\)80007-6](https://doi.org/10.1016/S1055-937X(05)80007-6)
- Sasipreeyajan, J., & Newman, J. A. (1988). Goiter in a Cockatiel (*Nymphicus hollandicus*). Avian Diseases, 32(1), 169. <https://doi.org/10.2307/1590970>
- Scanes, C. G. (2015). Blood. In P. D. Sturkie, Sturkie's avian physiology (Sixth Edition, pp. 167–185). Elsevier/Academic Press.
- Schlumberger, H. G. (1955). SPONTANEOUS GOITER AND CANCER OF THE THYROID IN ANIMALS. Ohio Journal of Science (Ohio Academy of Science), 55(1).
- Schmidt, R. E. (2002). Avian thyroid metabolism and diseases. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine, 11(2), 80–83. <https://doi.org/10.1053/saep.2002.122692>
- Schmidt, R. E., & Reavill, D. R. (2008). The Avian Thyroid Gland. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, 11(1), 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2007.09.008>
- Sharp, P.J., & Klandorf, H. (1985). Environmental and physiological factors controlling thyroid function in Galliformes. In The endocrine system and the environment (pp. 175–188). Japan Scientif. Soc. Pr. [u.a.].
- Snedecor, J. G., & Mellen, W. J. (1965). Thyroid Deprivation and Replacement in Chickens. Poultry Science, 44(2), 452–459. <https://doi.org/10.3382/ps.0440452>
- Van der Geyten, S., Van den Eynde, I., Segers, I. B., Kühn, E. R., & Darras, V. M. (2002). Differential expression of iodothyronine deiodinases in chicken tissues during the last week

of embryonic development. *General and Comparative Endocrinology*, 128(1), 65–73. [https://doi.org/10.1016/S0016-6480\(02\)00065-5](https://doi.org/10.1016/S0016-6480(02)00065-5)

van Zeeland, Y. (2016). Diagnosing endocrine disease in parrots. 14.

Wilson, C. M., & McNabb, F. M. A. (1997). Maternal Thyroid Hormones in Japanese Quail Eggs and Their Influence on Embryonic Development. *General and Comparative Endocrinology*, 107(2), 153–165. <https://doi.org/10.1006/gcen.1997.6906>

Yamaguchi, S., Aoki, N., Kitajima, T., Iikubo, E., Katagiri, S., Matsushima, T., & Homma, K. J. (2012). Thyroid hormone determines the start of the sensitive period of imprinting and primes later learning. *Nature Communications*, 3(1), 1081. <https://doi.org/10.1038/ncomms2088>