

SÓNIA PATRÍCIA BRANCO BARBOSA DE CARVALHO

**RESPOSTA DE ANIMAIS GERIÁTRICOS À
SUPLEMENTAÇÃO COM LEVOTIROXINA SÓDICA**

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

SÓNIA PATRÍCIA BRANCO BARBOSA DE CARVALHO

**RESPOSTA DE ANIMAIS GERIÁTRICOS À
SUPLEMENTAÇÃO COM LEVOTIROXINA SÓDICA**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre no Curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 20 de Abril de 2018, com o Despacho Reitoral nº 124/2018, com a seguinte composição de Júri:

Presidente: Professora Doutora Raquel Matos na representação da Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Luís Lobo

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Lénio Ribeiro, pela sua disponibilidade, objectividade e sentido crítico, essenciais para a presente dissertação.

À Dra. Ângela Martins, que me acolheu e ajudou quando mais precisei, guiando-me com uma positividade incansável, permitindo-me contornar os obstáculos que foram surgindo e chegar ao produto final. Muito obrigada por tudo.

À Professora Doutora Inês Viegas, que me auxiliou na componente estatística desta dissertação, pela prontidão e boa vontade com que respondeu às minhas dúvidas.

Ao Dr. Luís Chambel e a toda a equipa VetOeiras, que me receberam com todo o carinho, espírito de equipa e vontade de ensinar, contribuindo, acredito, para que me torne uma melhor profissional.

Às minhas colegas de estágio, Teresa e Mariana, pela competição saudável, conhecimentos partilhados e boa disposição, todos em simultâneo.

À Carina, um exemplo de força e motivo de inspiração. À Marta, uma pessoa admirável e amizade que surgiu neste processo, e à sua Yuu, o cão-pessoa mais incrível que tive a oportunidade de travar amizade. Obrigada às três pelos momentos e cumplicidade partilhados.

Aos meus amigos e colegas de curso, André, Bruno, Filipa, Luna, Mendes, Paula, Rita e Sara, pelos momentos incríveis que passámos juntos, porque a faculdade pode ter momentos duros e difíceis, mas com a vossa companhia tudo se tornou mais luminoso e divertido. Queria agradecer em especial às que me acompanharam neste processo, à Filipa, que me cuidou como família e que foi essencial para a concretização deste trabalho, à Rita, a minha leitora beta que viu o que eu não consegui ver e que me ouviu incontáveis vezes, à Paula, pelas suas palavras de carinho e ajuda que chegaram sempre quando necessárias e à Sara, porque a distância não muda nada e umas gargalhadas telefónicas são terapêuticas. Obrigada por tudo.

À Bárbara, o meu orgulho e a minha exasperação, pois de outra forma não poderia ser uma irmã. Obrigada por me aturares em todos os momentos e por seres a pessoa maravilhosa que és.

À minha mãe, uma mulher extraordinária. Obrigada por tudo o que me ensinaste, pelo amor e pelos valores que sempre me inculcaste. Sei a fé que sempre depositaste em mim e que

o único caminho possível é em diante, obrigada por mo relembrares sempre que tropecei. A tua força é um exemplo.

Ao João, pelo amor e carinho, pela paciência que foi preciso. Obrigada pelo companheirismo, pelas vivências e experiências que acredito que me tornaram uma pessoa melhor.

À Adriana, uma amiga incrível, que sempre irá vibrar com as minhas conquistas como se fossem suas. Obrigada por todo o apoio, por acreditar em mim e por mo reforçares as vezes necessárias. Ao resto da malta, os mesmos do costume, que são a prova que a vida dá muitas voltas e a amizade se mantém imutável.

Ao Joca e ao Simon que me alegram todos os dias e que me lembram que é por eles que escolhi este caminho.

Resumo

A diminuição dos valores de tiroxina total pode ter uma origem tiroideia ou extra-tiroideia. Com a entrada na geriatria, e perante a doença, o diagnóstico de um hipotireoidismo verdadeiro fica comprometido, pelo que vários estudos têm vindo a ser efectuados com o intuito de compreender as alterações no metabolismo periférico das hormonas tiroideias e as implicações que essas alterações têm a nível dos tecidos. Várias têm sido as propostas da suplementação do doente, sem, no entanto, existir um consenso no que se refere à relevância da mesma para o seu bem-estar.

Os objectivos da presente dissertação de mestrado consistiram em avaliar se a suplementação com levotiroxina sódica beneficia clinicamente animais geriátricos e com doenças não tiroideias que apresentem diminuições de tiroxina total associadas a sinais clínicos de quebra metabólica.

Com base nesses objectivos, considerou-se uma amostra de 31 cães com idade superior a cinco anos, com doenças concomitantes, que apresentassem valores de tiroxina total baixos ou normal-baixos e sinais clínicos compatíveis com hipotireoidismo à primeira consulta. A suplementação dos animais foi monitorizada em três controlos, nos quais se avaliou a progressão do estado clínico e os valores séricos de tiroxina total de cada animal.

Embora a amostra do estudo não tenha sido suficiente para a obtenção de resultados conclusivos do ponto de vista estatístico, verificou-se uma normalização dos valores de tiroxina total associada à melhoria clínica dos animais no primeiro controlo. O sinal clínico letargia foi o que apresentou melhorias mais evidentes, estando de acordo com os objectivos pretendidos e ainda com a capacidade de, na prática clínica, promover um aumento na qualidade de vida dos animais nos critérios referidos.

Palavras-chave: Geriátrico; Síndrome da Doença Não Tiroideia; Tiroxina Total; Suplementação; Levotiroxina Sódica

Abstract

The decrease of total T4 values can have a thyroidal or extra-thyroidal origin. With aging and disease, the diagnosis of a true hypothyroidism may be compromised, and several studies have been carried out to understand the changes in the peripheral metabolism of thyroid hormones and the implications that they have in tissues. There have been several proposals for the supplementation in the non-thyroidal illness syndrome, although without consensus in the patient's well-being.

The following work aimed to evaluate if the supplementation with levothyroxine sodium benefits geriatric dogs and dogs with non-thyroidal illnesses that presented low serum thyroxine levels associated to clinical signs of low metabolism.

The subjects of the following study consisted in 31 dogs over five years old, with non-thyroidal disease, that presented low to low-normal total thyroxine values and clinical signs of hypothyroidism at the first evaluation. The supplementation was monitored in three follow-ups, in which clinical status and serum levels of thyroxine were evaluated.

Although the study didn't present results statistically conclusive due to a small sample, there was a normalization of the serum thyroxine values and a clinical improvement of most animals in the first follow-up. The clinical sign with better improvement was lethargy, which was the aim of this work, allowing us, in clinical practice, to promote an increased quality of life in animals with this clinical presentation.

Keywords: Geriatric; Non-Thyroidal Illness Syndrome; Total Thyroxine; Supplementation; Levothyroxine Sodium

Abreviaturas, siglas e símbolos

% – Percentagem

µg – Micrograma

3,3-T₂ – Diiodotironina

5'D – Desiodação 5'

5D – Desiodação 5

ACTH – Hormona Adrenocorticotropica, do inglês 'Adrenocorticotropic Hormone'

ATP – Adenosina Trifosfato, do inglês 'Adenosine Triphosphate'

BID – Duas Vezes Por Dia, da locução latina *Bis In Die*

cm³ – Centímetros cúbicos

D1 – Desiodase tipo 1

D2 – Desiodase tipo 2

D3 – Desiodase tipo 3

DIT – Diiodotirosina

DM – Diabetes Mellitus

et al. – E outros, da locução latina *et alli*

GI - Gastrointestinal

HHT – Hipotálamo hipófise tiróide (eixo)

HT – Hormonas Tiroideias

IRC – Insuficiência Renal Crónica

IV - Intravenoso

Kg – Kilograma

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

L-T₄ – Levotiroxina Sódica

MH – Medicina Humana

MIT – Monoiodotirosina

mL – Mililitro

NTI – Doença não tiroideia, do inglês 'Nonthyroidal Illness'

NTIS – Síndrome da doença não tiroideia, do inglês 'Nonthyroidal Illness Syndrome'

NYHA – New York Heart Association

® - Marca Registada

SARDS – Síndrome da Degenerescência Súbita Adquirida da Retina, do inglês 'Sudden Acquired Retinal Degeneration Syndrome'

SED – Síndrome do Eutiroideu Doente

SID – Uma Vez Por Dia, da locução latina *Semel In Die*

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

T0 – Tempo 0

T1 – Tempo 1

T2 – Tempo 2

T3 – tempo 3

T₃ – 3,5,3'-triiodotironina

T₃AA – Anticorpos Anti-Triiodotironina

rT₃ – 3',5',3-triiodotironina ou T₃ reversa

tT₃ – T₃ total

T₄ – 3,5,3',5' -tetraiodotiroxina ou tiroxina

T₄AA – Anticorpos Anti-Tiroxina

fT₄ – T₄ livre

fT₄d – T₄ livre por diálise de equilíbrio

tT₄ – T₄ total

TBG – Globulina transportadora de tiroxina, do inglês 'thyroxine-binding globulin'

TBPA – Pré-albumina transportadora de tiroxina, do inglês 'thyroxine-binding prealbumin'.

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Tg – Tiroglobulina

TgAA – Anticorpos Anti-Tiroglobulina

TPO – Peroxidase tiroideia, do inglês 'thyroid peroxidase'

TRH – Hormona libertadora da tirotropina, do inglês 'thyrotropin-releasing hormone'

TSH – Hormona estimulante da tiróide ou tirotropina, do inglês 'thyroid-stimulating hormone'

Índice

Agradecimentos	2
Resumo	4
Abstract.....	5
Abreviaturas, siglas e símbolos	6
Índice	8
Índice de Tabelas	11
Índice de Gráficos.....	12
Descrição do Estágio Curricular.....	13
1. Introdução	15
1.1. O Envelhecimento	15
1.2. O Geriátrico.....	16
1.3. Principais alterações metabólicas e orgânicas que ocorrem com a idade	17
1.4. A Tiróide no Geriátrico	19
1.4.1. O Envelhecimento da Tiróide	20
1.4.1.1. Alterações Morfo-Histológicas.....	20
1.4.1.2 Síntese e Secreção Hormonal	20
1.4.1.3. Concentrações Sanguíneas das Hormonas Tiroideias e seu o Transporte...21	
1.4.1.4. Metabolismo e Acção das Hormonas Tiroideias	23
1.4.1.5 Controlo Hipotálamo-Hipofisário da Função Tiroideia	24
1.4.2. A Tiróide e o Doente	25
1.4.2.1 Alterações na circulação das hormonas tiroideias	26
1.4.2.2 Alterações no Metabolismo Periférico das Hormonas Tiroideias	29
1.4.2.3 Condições clínicas mais comuns no NTIS	31
1.4.2.3.1 Doença Renal.....	31
1.4.2.3.2 Doença Hepática.....	33

1.4.2.3.3. Doença Cardíaca.....	35
1.4.2.3.4 Doença Endócrina - Diabetes Mellitus.....	35
1.4.3 Doenças Tiroideias no Cão Geriátrico.....	36
1.4.3.1 Hipotiroidismo Canino Primário	36
1.4.3.2 Hipotiroidismo Canino Secundário	38
1.4.3.3 Neoplasias Tiroideias	38
1.4.4. Sinais Clínicos de Hipotiroidismo no Cão	40
1.4.4.1 Sinais Metabólicos.....	41
1.4.4.2 Sinais Dermatológicos.....	42
1.4.4.3 Sinais Neurológicos.....	43
1.4.4.4 Sinais Cardiovasculares.....	45
1.4.4.5 Sinais Hematológicos	45
1.4.4.6 Sinais Bioquímicos.....	46
1.4.4.7 Sinais Gastrointestinais	46
1.4.4.8. Sinais Oftalmológicos	46
1.4.5 Diagnóstico.....	47
1.4.6. Tratamento.....	49
1.4.6.1 O Tratamento do Hipotiroidismo	49
1.4.6.2 A suplementação no Síndrome da Doença Não Tiroideia.....	52
2. Objectivos.....	53
2.1. Contextualização do estudo clínico.....	53
2.2. Objectivos do estudo	53
3. Material e Métodos	54
3.1 Critérios de Selecção.....	54
3.1.1 Critérios de Inclusão.....	54
3.1.2 Critérios de Exclusão.....	54

3.2 Sinais Clínicos.....	55
3.3 Doseamento de tT ₄ , Monitorizações e Fármaco.....	55
3.4 Doenças Concomitantes	56
3.5 Monitorização da Evolução Clínica dos Animais	56
3.6 Análise Estatística	57
3.7 Organograma do estudo	58
4. Resultados.....	59
4.1 Caracterização da amostra.....	59
4.2 Análise ao Tempo 0.....	59
4.3 Análise do acompanhamento dos casos	61
4.3.1 Avaliação e monitorização da tT ₄ ao longo do tempo.....	61
4.3.2 Avaliação e monitorização dos sinais clínicos ao longo do tempo	62
4.3.3 Evolução da tT ₄ com os sinais clínicos.....	64
4.3.4 Influência das doenças concomitantes na evolução da T ₄ total	65
5. Discussão	67
6. Conclusão	74
Anexo I Achados clínicos em 162 cães com hipotireoidismo (Panciera, 2001)	I
Anexo II Possíveis apresentações dos testes de função tiroideia e suas interpretações (Adaptado de Graham, 2009)	II
Anexo III Raças com maior e menor prevalência de TgAA (Adaptado de Graham et al., 2007)	III

Índice de Tabelas

Tabela I - Principais alterações que ocorrem a nível tecidual (Davies, 1996)	17
Tabela II Principais alterações nos diferentes sistemas do cão idoso.....	17
Tabela III Expressão, actividade e função das desidases (Mariotti <i>et al.</i> , 1995; Bianco <i>et al.</i> , 2002).....	24
Tabela IV Factores que contribuem para a diminuição da actividade 5'D	30
Tabela V Função Hepática no Metabolismo Tiroideu.....	33
Tabela VI Progressão da Tiroidite linfocítica do cão (Graham <i>et al.</i> , 2001)	37
Tabela VII Manifestações clínicas de hipotiroidismo em cães adultos (Adaptado de Rijnberk & Kooistra, 2010).....	41
Tabela VIII Testes de Função Tiroideia	47
Tabela IX Estabilização do doente em coma mixedematoso (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004; Macintire <i>et al.</i> , 2006; Pullen & Hess, 2006).....	51
Tabela X Categorização dos sinais clínicos	55
Tabela XI Resultados da tT ₄ (Adaptado de IDEXX, 2017)	56
Tabela XII Sinais clínicos ao T0	60

Índice de Gráficos

Gráfico 1 Distribuição das raças dos animais em estudo	59
Gráfico 2 Distribuição das doenças concomitantes	60
Gráfico 3 Médias das tT_4 absolutas ao longo do tempo	62
Gráfico 4 Variação da tT_4 ao longo do tempo	62
Gráfico 5 Monitorização do Aumento de Peso	62
Gráfico 6 Monitorização da Letargia	62
Gráfico 7 Monitorização dos Sinais Dermatológicos.....	63
Gráfico 8 Monitorização dos Sinais Analíticos.....	63
Gráfico 9 Monitorização do Aumento de Peso ao T1	63
Gráfico 10 Monitorização da Letargia ao T1	63
Gráfico 11 Monitorização dos Sinais Dermatológicos ao T1	63
Gráfico 12 Evolução da tT_4 com o Aumento de Peso	64
Gráfico 13 Evolução da tT_4 com a Letargia	64
Gráfico 14 Evolução da tT_4 com os Sinais Dermatológicos	64
Gráfico 15 Influência das doenças concomitantes na média dos valores de tT_4	65
Gráfico 16 Evolução da tT_4 em animais sem doença concomitante (n=3).....	66
Gráfico 17 Evolução da tT_4 em animais com doença degenerativa (n=18)	66
Gráfico 18 Evolução da tT_4 em animais com doença dermatológica (n=8).....	66

Descrição do Estágio Curricular

O estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias teve lugar no Hospital Veterinário VetOeiras – Hospital Central da Linha de Cascais (HVCLC), na área de Clínica de Animais de Companhia, tendo compreendido o período entre 2 de fevereiro de 2015 e 31 de julho de 2015, sob a supervisão e orientação do Dr. Luís Chambel.

Durante o período referido foi possível acompanhar casos clínicos em diferentes áreas, nomeadamente consultas, cirurgia, internamentos, reabilitação e consultas de especialidade.

Os casos clínicos dos doentes internados eram comunicados em rondas com a presença dos médicos veterinários, enfermeiros e estagiários. As funções no serviço de internamento consistiram na monitorização dos animais internados, em recobro e na unidade de cuidados intensivos, realizando exames físicos, administração de fármacos, alimentações, passeios, e execução de exames complementares de diagnóstico, colocação de cateteres e algaliações.

No âmbito da área de cirurgia as tarefas executadas compreenderam a preparação pré-cirúrgica do animal, recolha de sangue e execução de análises quando necessário, preparação da área de intervenção e dos materiais necessários para a monitorização do animal e ainda preparação da sala de cirurgia quando necessário. Na cirurgia, as tarefas compreendidas consistiram em ajudar o cirurgião na intervenção ou monitorização do animal. As principais cirurgias acompanhadas foram ortopedias (correção de fracturas, ressecção da cabeça do fémur, correção de luxações, osteotomias e artroscopias), cirurgia electiva do trato reprodutor (ovariohisterectomias, ovariectomias e orquiectomias), cirurgia dos tecidos moles, cirurgia oftálmica e dentisteria.

No que se refere ao serviço de consultas, foi possível acompanhar consultas de medicina preventiva, de acompanhamento, de medicina geral e de especialidade, nomeadamente de ortopedia, neurologia, oftalmologia e clínica de exóticos. Durante a consulta prestou-se auxílio ao médico veterinário na contenção, exame físico do animal, recolha de sangue, execução de análises e exames complementares de diagnóstico.

Na área de imagiologia foi possível acompanhar exames radiográficos, ecográficos e ecocardiográficos e ainda exames endoscópicos, aperfeiçoando técnicas de contenção, posicionamento e abordagem a diferentes sistemas, e adquirir novos conhecimentos no diagnóstico de doenças com recurso aos mesmos.

Na área de fisioterapia foi possível acompanhar animais que deram entrada no centro com lesões neurológicas e ortopédicas, bem como no pós-cirúrgico das mesmas, animais para controlo de peso e animais de trabalho e agility. Acompanhou-se o protocolo de reabilitação dos mesmos, auxiliando na passadeira aquática, modalidades terapêuticas, monitorização quando necessário e exercícios de obstáculos.

O estágio permitiu a consolidação dos conhecimentos práticos e teóricos adquiridos ao longo do percurso académico, tendo sido possível acompanhar o trabalho de profissionais de várias áreas da medicina veterinária, obtendo novos conhecimentos e enriquecendo a experiência do estagiário.

1. Introdução

1.1. O Envelhecimento

O envelhecimento consiste num processo biológico em que se dão alterações progressivas no organismo, com redução da capacidade do indivíduo em manter a homeostasia sob situações de stress interno fisiológico, bem como de fazer face às exigências do ambiente externo (Boari & Aste, 2003; Fortney, 2004; Mosier, 1989).

Neste processo ocorre uma deterioração gradual na relação entre os sistemas do organismo, com perda das suas reservas orgânicas, das capacidades regenerativas das suas funções, e adaptabilidade. A velocidade dessa deterioração pode variar com a presença de efeitos patológicos nas funções fisiológicas, seja na célula, no sistema orgânico, ou no corpo como um todo (Mosier, 1989).

A variabilidade da esperança de vida, quer entre espécies quer entre indivíduos da mesma espécie sugere que uma componente genética possa ser responsável pelo processo de envelhecimento (Fortney, 2004) e que a nível celular possa existir um bioritmo em contagem decrescente que pára o ciclo celular quando os sinais de envelhecimento são activados (Shearer, 2010). De entre esses sinais pensa-se que poderão estar envolvidos processos como restrição de codões, mutações somáticas e regulação genética, bem como um encurtamento dos telómeros (Hayek & Davenport 1998; Shearer, 2010). Um factor que também se relaciona com o envelhecimento é o pigmento lipofuscina que se deposita nos tecidos orgânicos em quantidades crescentes com a idade, podendo mesmo ser designado de “pigmento da idade” (Davies, 1996).

A perda da vitalidade e o verdadeiro mecanismo da morte não são determináveis de forma simples nem directa. Sabe-se que a doença, o stress, a malnutrição, a falta de exercício, a genética e mesmo o ambiente que rodeia um organismo acelera esse processo, especialmente no animal idoso, em que há uma maior probabilidade de existirem várias doenças, em diferentes órgãos e com níveis variados de disfunção entre indivíduos (Fortney, 2004; Mosier, 1989).

1.2. O Geriátrico

Os parâmetros que definem a idade em que o cão pode ser considerado geriátrico têm sido área de debate (Hayek & Davenport, 1998). Foi feita uma pesquisa em que se interrogaram veterinários no sentido de reportarem quando os cães e gatos iniciassem doenças relacionadas com a idade. Este estudo demonstrou que, enquanto que os gatos, como um grupo, apresentavam um envelhecimento uniforme, nos cães, a longevidade pareceu correlacionar-se inversamente com o tamanho corporal. Essa correlação também foi evidente quando se compararam dados da esperança de vida entre diferentes raças de cães (Hayek & Davenport, 1998).

Apesar de não existir um valor standard acordado para intervalos de idade que definam as várias etapas de vida (Shearer, 2010), existem várias propostas. A American Animal Hospital Association refere, com base em estudos de envelhecimento cerebral em Beagles, que a memória e os déficits de aprendizagem podem surgir a partir dos 6 ou 7 anos de idade (Epstein *et al.*, 2005). Davies (1996) propõe que a partir dos 6 anos o animal está na idade adulta avançada, onde podem surgir evidentes sinais externos e/ou evidência de alterações relacionadas com a idade afectando pelo menos um importante sistema corporal e que o animal senil apresenta já perda de função no sistema nervoso central levando a uma falha cognitiva ou perda de controlo em pelo menos um importante sistema corporal.

Mesmo no animal saudável vão dar-se pequenas alterações que aumentam com a idade caracterizando-se por recuperações cada vez mais lentas. A longo prazo aumenta a desidratação tecidular, a hipóxia, as alterações de membrana e o crescimento tumoral. Um animal geriátrico encontra-se mais susceptível a condições de stress, tem menos reservas e apresenta fases de reacção e recuperação mais lentas. Encontra-se também mais sujeito a alterações funcionais quando tem uma nutrição pouco adequada, se sofrer alterações no ambiente ou perante situações de stress (Mosier, 1989).

Assim, segundo a definição de Fortney (2004), o termo sénior ou geriátrico descreve uma etapa de vida com declínio progressivo da condição física, imunidade, função orgânica, sensorial e mental, sendo que, apesar de geralmente se considerar um cão sénior a partir dos sete anos de idade, vários factores podem intervir, acelerando ou retardando esse processo de envelhecimento.

1.3. Principais alterações metabólicas e orgânicas que ocorrem com a idade

A taxa metabólica do geriátrico decresce cerca de 20% e, em adição com a diminuição da actividade, os requerimentos calóricos reduzem 30 a 40%. (MacDougall & Barker, 1984; Mosier, 1989; Fortney, 2004). Esta diminuição é acompanhada por uma desidratação e por uma progressiva incapacidade de crescimento a nível celular (Mosier, 1989), que se traduz a nível tecidular pelas alterações mencionadas na tabela I (Davies, 1996).

Tabela I - Principais alterações que ocorrem a nível tecidular (Davies, 1996)

Atrofia
Infiltração gorda
Fibrose
Capacidade de reparação prolongada
Redução do número de células activas
Redução da taxa de actividade
Redução da função orgânica

Como resultado das alterações relatadas a nível celular, os diferentes órgãos e consequentemente, o organismo, vão sofrer mudanças progressivas e irreversíveis que acabarão por comprometer os seus mecanismos fisiológicos e cuja expressão irá variar entre indivíduos (Davies, 1996), como referido na tabela II.

Tabela II Principais alterações nos diferentes sistemas do cão idoso

Sistema	Alterações funcionais e morfológicas
Pele e pêlo	- Hiperqueratinização das almofadas plantares - Unhas quebradiças e malformadas - Hiperqueratose folicular e epidérmica - Atrofia epidérmica e dérmica - Perda de elasticidade e hiperpigmentação da pele - Aumento da deposição de cálcio e pseudoelastina - Hiperplasia das glândulas apócrinas, com presença de grânulos nas células secretoras - Pêlo baço e enfraquecido, zonas de alopecia, pêlos brancos. (Mosier, 1989; Merchant, 2004)
Sistema musculoesquelético	- Perda de massa e função muscular - Diminuição do número e dimensões das células musculares; fibrose e atrofia musculares com perda da sensibilidade à adenosina trifosfato (ATP); diminuição da capacidade de utilizar o oxigénio, que também circula em menores quantidades. - Aumento da massa gorda - Perda de densidade óssea - Menor capacidade da absorção de cálcio e diminuição do número de osteoblastos

	• Perda de função neuromotora - Alterações no sistema nervoso central e periférico, na morfologia muscular e metabolismo comprometem a função. (Mosier, 1989)
Sistema Cardiovascular	• Perda de capacidade de reserva cardíaca, do volume sanguíneo, débito cardíaco e pressão sanguínea • Hipertrofia cardíaca • Infiltração gorda • Acumulação de lipofuscina. • Deposição de mucopolissacarídeos nas válvulas cardíacas que progridem para fibrose. • Calcificação e aumento da rigidez cardíaca. • Espessamento da hialina presente nos vasos sanguíneos e perda da sua elasticidade. Fibrose. (Mosier, 1989; Harvey & Paddleford, 1999)
Sistema Hepático	• Infiltração gorda • Perda de função hepática - diminuição do número de hepatócitos e aumento de tecido fibrótico. • Diminuição do fluxo sanguíneo hepático – diminuição do débito cardíaco. (Davies, 1996; Harvey & Paddleford, 1999)
Sistema Respiratório	• Redução da actividade ciliar - Involução do sistema ciliar, com diminuição do número de cílios e sua atrofia. • Perda da função muscular respiratória e complacência torácica e pulmonar - diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda, atrofia e enfraquecimento dos músculos respiratórios, fibrose pulmonar, ossificação costochondrial e alterações na conformação das costelas. • Diminuição da capacidade de difusão através das membranas capilares alveolares - Alterações morfológicas progressivas com perda de elasticidade e coalescência dos alvéolos, bem como diminuição do número dos mesmos. • Diminuição do reflexo de tosse - perda da sensibilidade das membranas mucosas e tónus muscular. • Diminuição da imunoglobulina G e M. Função da célula T Helper diminuída e da célula T supressora aumentada. (Mosier, 1989; Taboada, 2004)
Sistema Renal e Urinário	• Redução do fluxo sanguíneo renal - diminuição do débito cardíaco (Harvey & Paddleford, 1999) • Atrofia renal com perda de diferenciação córtico-medular - redução do número de glomérulos entre metade a dois terços comparativamente com o animal jovem. • Diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) - esclerose intercapilar, e acumulação de proteínas com consequente alteração na TFG. • Diminuição da função dos túbulos renais distais. • Falha na capacidade de concentração renal - aumento da resistência nos túbulos renais distais com aumento da hormona antidiurética. • Atrofia ou hipertrofia tubular, diminuição do diâmetro tubular, disrupção tubular. • Desenvolvimento de incontinência - Por diminuição do controlo cortical, alterações vasculares, perda de controlo neuromuscular e alterações hormonais.

(Mosier, 1989; Harvey & Paddleford, 1999)	
Sistema Endócrino e Reprodutor	• Diminuição da secreção hormonal. • Espessamento trabecular e capsular das adrenais; hiperplasia e posterior atrofia; perda de resposta à injeção com hormona adrenocorticotrófica (ACTH). • Atrofia testicular; alteração da sua microvasculatura, com comprometimento da espermatogénese, hialinização tubular e fibrose progressiva; prepúcio torna-se pendular. • Aumento da próstata • Aumento dos ovários com posterior atrofia; diminuição dos folículos, e corpos lúteos e aumento do intervalo entre estros; perda das membranas mucosas; atrofia generalizada do tracto urogenital.
(Mosier, 1989)	
Sistema Nervoso Central (SNC)	• Alterações cognitivas, sensoriais, motoras e autónomas • Redução do peso cerebral • Diminuição da perfusão e consumo cerebral de oxigénio • Degeneração neuronal e das bainhas de mielina. • Aumento da destruição e diminuição da produção de neurotransmissores. • Alterações nos receptores.
(Mosier; Harvey & Paddleford, 1999)	

1.4. A Tiróide no Geriátrico

Em indivíduos em processo de envelhecimento são comuns as alterações do foro endócrino (Boari & Aste, 2003; Scott-Moncrieff, 2012). Isto pode dever-se ao declínio que ocorre na função endócrina, tal como nos restantes sistemas, que pode envolver vários factores tais como a diminuição da resposta a nível tecidual, redução da secreção hormonal nas glândulas periféricas, alterações no transporte das hormonas ou mesmo modificações nos mecanismos centrais que controlam a libertação hormonal (Chahal & Drake, 2007).

No entanto, ao longo dos anos, tem sido controverso o papel da idade na função tiroideia. Para começar, sabe-se que os sinais da idade podem ser confundidos com hipotiroidismo, tendo-se mesmo suposto, no passado, que uma diminuição da função tiroideia seria um processo fisiológico do envelhecimento (Mariotti *et al.*, 1995; Scott-Moncrieff, 2012). Sabe-se também que a doença tiroideia é mais comum no geriátrico, e que os sinais clínicos podem diferir dos reportados no jovem. Também é mais complexa a interpretação dos testes de função tiroideia no idoso, já que é mais difícil distinguir os valores que poderão ser considerados fisiológicos, de valores que resultam de doenças concomitantes ou de medicações a que o idoso está mais frequentemente sujeito (Mariotti *et al.*, 1995; Meeking, 2005; Scott-

Moncrieff, 2012). Nos últimos anos, tem-se provado que muitas das alterações tidas como resultado da idade são, na verdade, doenças tiroideias subclínicas e/ ou resultado de doenças concomitantes (Chahal & Drake, 2007).

1.4.1. O Envelhecimento da Tiróide

Estudos de envelhecimento da tiróide em cães saudáveis são raros, porém existe uma extensa bibliografia comparativa entre humanos e ratos (Mariotti *et al.*, 1995).

1.4.1.1. Alterações Morfo-Histológicas

Morfológicamente, tal como nos restantes órgãos, a tiróide sofre um envelhecimento. Estudos histológicos em glândulas tiroideias de humanos aparentemente normais, detectaram um aumento de fibrose interfolicular, redução das dimensões foliculares, degeneração e aplanamento das células epiteliais e graus variados de infiltrações linfocíticas. Foi ainda detectada uma diminuição das dimensões da glândula (Pittman, 1961; Mariotti *et al.*, 1995).

Estudos em ratos dificultaram essa avaliação da diminuição das dimensões da glândula dado o seu crescimento contínuo até à idade avançada (Mariotti *et al.*, 1995), porém, alguns estudos histológicos observaram os mesmos sinais de atrofia, com aplanamento das células epiteliais, e irregularidades nos folículos, que alternavam entre pequenas e grandes dimensões (Frolkis, Verzhikovkaya, & Valueva, 1973; Cizza *et al.*, 1992).

Não se encontraram reportados estudos de alterações morfológicas na tiróide saudável do cão (Mariotti *et al.*, 1995) .

1.4.1.2 Síntese e Secreção Hormonal

O iodo é fundamental na síntese das hormonas tiroideias (HT), sendo incorporado na dieta na forma de iodeto e absorvido ao longo de todo o tracto gastrointestinal (GI). A facilidade com que ocorre esta absorção torna improvável o seu comprometimento com estados saudáveis de senescência (Pittman, 1961).

Após a sua absorção, o iodeto vai associar-se a proteínas plasmáticas e pode seguir dois cursos: a sua maioria é excretada pelos rins e o restante é selectivamente retirado da circulação e incorporado pela tiróide (Pittman, 1961; Guyton & Hall, 2011). A sua entrada para a célula tiroideia dá-se activamente, através da bomba de iodeto, juntamente com o potássio. No interior

da célula será oxidado pela peroxidase tiroideia (TPO), originando o iodo. Seguidamente o iodo é transportado através da membrana basal para o folículo onde irá ser responsável pela iodação da tiroglobulina (Tg), a precursora da tiroxina (T₄) e da triiodotironina (T₃), as hormonas tiroideias (Rijnberk & Kooistra, 2010; Guyton & Hall, 2011; Scott-Moncrieff, 2015).

Vários estudos com iodo radioactivo foram efectuados com o intuito de investigar alterações na síntese e secreção das hormonas tiroideias e tem-se verificado que existe uma diminuição da absorção de iodo com a idade, quer em estudos realizados em ratos quer em humanos (Mariotti *et al.*, 1995). Porém, enquanto que alguns desses estudos apenas avaliaram a diminuição da absorção de iodo ao nível da tiróide (Gaffney, Gregerman, & Shock, 1962; Oddie *et al.*, 1968; Frolkis *et al.*, 1973), outros tiveram em conta a diminuição da excreção de iodo pelos rins e consequente aumento das suas reservas em idosos, confirmando essa diminuição (Wilansky, Newshaw, & Hoffman, 1957; Hansen, Skovsted & Siersbaek-Nielsen, 1975).

No que se refere aos índices de secreção das hormonas tiroideias, alguns estudos verificaram diminuições na sua secreção, tanto em ratos (Verzár & Freydborg, 1956; Wilansky *et al.*, 1957; Gregerman & Crowder, 1963) como em humanos (Gregerman, Gaffney & Shock, 1962), sendo que os métodos utilizados foram indirectos, através da medição da saída de iodo radioactivo (I¹³¹) da tiróide sem ter em conta as diferenças que ocorrem na excreção renal de iodo no idoso. Hotta *et al.*, 1991, contabilizou estas diferenças em ratos e mediu as concentrações das HT em sangue arterial e venoso, calculando a taxa de secreção hormonal pela tiroide, concluindo que os valores de secreção das hormonas não sofreu alterações entre a meia-idade e o idoso.

1.4.1.3. Concentrações Sanguíneas das Hormonas Tiroideias e seu Transporte

Numa glândula tiróide normal, o produto maioritariamente secretado é a tiroxina, sendo a triiodotironina secretada em muito menores quantidades. A proporção T₄/T₃ varia consoante a espécie (Eiler, 2006) e sabe-se que no cão a T₃ secretada é cerca de 20% da T₄ (Rijnberk & Kooistra, 2010). Grande parte da T₃ é formada pela desiodação do anel externo da T₄ nos tecidos periféricos (Rijnberk & Kooistra, 2010).

A maioria da T₄ e T₃ circulantes estão ligadas a proteínas plasmáticas, sendo que cerca de 1% se encontra livre. A proteína com maior afinidade para as hormonas tiroideias é a proteína

transportadora de tiroxina (TBG), existindo também a transtirretina, a albumina e algumas lipoproteínas plasmáticas. Como apenas as hormonas que se encontram livres podem entrar nas células, a sua entrada é lenta, especialmente da T_4 que tem maior afinidade com as proteínas plasmáticas, e no interior das células, as hormonas livres irão, por sua vez, ligar-se a proteínas presentes no interior da mesma, fazendo a sua acção local lentamente (Eiler, 2006; Scott-Moncrieff, 2015).

Estudos em concentrações sanguíneas das hormonas tiroideias

Estudos em ratos e humanos têm vindo a averiguar as alterações das concentrações das hormonas tiroideias no idoso saudável, apresentando resultados díspares nas duas espécies. Mariotti *et al.*, em 1995, realizou um artigo de revisão demonstrando-o.

Assim sendo, enquanto que no rato se verifica uma diminuição da concentração da T_4 total (tT_4) (Frolkis *et al.*, 1973; Huang, Steger, & Meites, 1980; Donda & Lemarchand-Béraud, 1989; Corrêa da Costa & Rosenthal, 1996) e da T_4 livre (fT_4) (Frolkis *et al.*, 1973; Cizza *et al.*, 1992), no homem estes valores permanecem constantes em grande parte dos estudos (Rubenstein, Butler, & Werner, 1973; Olsen, Laurberg, & Weeke, 1978; Herrmann *et al.*, 1981; Poehlman *et al.*, 1992). Harman, Wegmann & Blackman (1984) registaram diminuições na tT_4 , que, apesar de ligeiras, foram estatisticamente significativas.

Já Scott-Moncrieff (2012) afirma que em cães idosos os dados relatados são semelhantes aos encontrados em ratos, sabendo-se que os valores de T_4 no cão diminuem com a idade. Gonzalez & Quadri em 1988 avaliaram 27 cadelas Beagle de diferentes idades e verificaram que os níveis de T_4 circulante diminuía com a idade. Num outro estudo de 1990, em que foram recolhidas amostras sanguíneas de 1074 cães de todas as idades, Reimers *et al.*, verificou que a concentração de T_4 total era inferior 21% em cães com mais de seis anos, comparado com cães jovens adultos. Em 2007, Lawler *et al.*, avaliou longitudinalmente 12 cães de raça Labrador Retriever, medindo também a fT_4 e constatando que ambas diminuía com a idade.

No que diz respeito aos valores de triiodotironina, grande parte dos estudos em ratos mostram uma diminuição nos seus valores, tanto totais (tT_3) (Huang *et al.*, 1980; Donda *et al.*, 1987; Donda & Lemarchand-Béraud, 1989; Rao-Rupanagudi, Heywood, & Gopinath, 1992) como livres (fT_3) (Cizza *et al.*, 1992), à semelhança do que ocorre no homem (Herrmann *et al.*, 1981; Poehlman *et al.*, 1992; Mariotti *et al.*, 1993).

Em cães, Lawler *et al.*, também verificaram uma diminuição nos valores totais de T₃ com a idade.

Estudos no transporte das hormonas tiroideias no sangue

Uma das principais propostas para a diminuição da circulação dos valores totais das HT, é uma diminuição da sua ligação à TBG (Mariotti *et al.*, 1995).

Relativamente à capacidade de ligação da T₄ em ratos, Frolkis *et al.*, 1973, verificaram uma redução com a idade, o que pode contribuir para a queda das suas concentrações sanguíneas totais, observadas nesse estudo, mas não totalmente, pois a percentagem da diminuição da T₄ circulante foi muito mais marcada.

Em humanos, enquanto alguns estudos revelam que existe um aumento nos padrões das concentrações sanguíneas da TBG (Braverman, Dawber, & Ingbar, 1966; Burrows *et al.*, 1975; Hesch *et al.*, 1977), associada a uma diminuição da transtiretina, outros não detectaram quaisquer alterações na mesma (Harman *et al.*, 1984).

Não se encontraram reportados estudos de alterações de transporte de HT no cão idoso saudável.

1.4.1.4. Metabolismo e Acção das Hormonas Tiroideias

A principal via metabólica para a degradação da T₄ resulta da desiodação das iodotironinas a partir da T₄. Este processo é mediado pelas desiodases que estão presentes tanto na tiróide como nos tecidos periféricos. Existem duas reacções de desiodação estudadas, a remoção de um átomo simples de iodo do anel fenólico (externo), que se designa desiodação 5'(5'D) e a remoção de um átomo de iodo do anel tirosil (interno), designada de desiodação 5 (5D). A 5'D é considerada uma via de activação porque gera directamente T₃ metabolicamente activa a partir da prohormona T₄, relativamente inactiva, e a 5D é uma via de inactivação porque o anel de tirosil tanto da T₄ como da T₃ resulta na formação dos metabolitos metabolicamente inertes rT₃ e 3,3'-T₂, respectivamente (Mariotti *et al.*, 1995; Bianco *et al.*, 2002).

Nas reacções de desiodação estão envolvidas enzimas, as desiodases. Existem três tipos de desiodases estudadas, a desiodase tipo 1 (D1), a desiodase tipo 2 (D2) e a desiodase tipo 3 (D3) (Mariotti *et al.*, 1995; Bianco *et al.*, 2002). As suas funções e locais de actuação encontram-se representados na tabela III.

Enquanto que em estudos precoces se verificou um aumento da taxa de degradação periférica em ratos idosos (Gregerman & Crowder, 1963; Jang & DiStefano III, 1985), contrariando a diminuição observada em humanos (Gregerman *et al.*, 1962; Nishikawa *et al.*, 1981; Mariotti *et al.*, 1993), estudos mais tardios registaram uma diminuição da actividade 5'D da D1 tanto no fígado como na tiróide, in vitro, bem como uma diminuição da sua sensibilidade a estímulos metabólicos, estando em concordância com os estudos em ratos (Katzeff, 1990). Contrariando o que seria de se esperar e que ocorre em sujeitos doentes, a diminuição da degradação da T₄ em T₃ no homem não é acompanhada de um aumento da conversão rT₃ (Nishikawa *et al.*, 1981), ou este não é significativo (Mariotti *et al.*, 1993).

Tabela III Expressão, actividade e função das desidases (Mariotti *et al.*, 1995; Bianco *et al.*, 2002)

	Local de expressão	Tipo de actividade	Função
D1	Tiróide, fígado, rim, intestino, hipófise	Maioria de actividade de 5'D e alguma 5D	Contribui para quase toda a libertação sanguínea de T ₃ . Via de inactivação pouco eficiente.
D2	SNC, hipófise tiróide, músculo esquelético, medula espinhal	Só tem actividade 5'D	Responsável pela conversão de T ₄ em T ₃ em tecidos específicos.
D3	SNC, pele	Só tem actividade 5D	Exerce grande parte da inactivação da T ₄ em rT ₃ e T ₃ em 3,3'-T ₂ . Importante na homeostase das hormonas tiroideias.

Não se encontraram registos de estudos do metabolismo periférico das hormonas tiroideias em cães idosos saudáveis.

1.4.1.5 Controlo Hipotálamo-Hipofisário da Função Tiroideia

Tanto em humanos como em ratos, têm-se encontrado valores de TSH basal que permaneceram inalterados com a idade. Alguns casos de aumento em humanos foram observados, normalmente associados à circulação de anticorpos anti-tiroideus, em mulheres, tendo sido interpretados como um estado de hipotiroidismo auto-imune decorrente da idade em vez de uma consequência directa da mesma (Mariotti *et al.*, 1995). No entanto, apesar de se esperar um aumento da TSH consequente das diminuições nas concentrações circulantes das HT, o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (HHT) sofre também alterações com a idade, sendo que Olsen *et al.* (1978) verificaram, em idosos saudáveis e que ainda apresentavam concentrações de T₄, T₃ e rT₃ dentro dos valores-padrão tinham concentrações basais de TSH diminuídas.

Gonzalez & Quadri (1988), investigaram também os valores de TSH basal no seu estudo em cães de várias idades, confirmando que estes se mantiveram constantes, apesar da diminuição da T₄ e verificando também um aumento de anticorpos anti-T₄.

A resposta da TSH à TRH com a idade também tem sido estudada, com bastante controvérsia, tanto em ratos como em humanos, pois, enquanto que alguns estudos revelam respostas normais ou alterações sem significado (Klug & Adelman, 1979; Pekary *et al.*, 1983; Harman *et al.*, 1984), outras revelam uma diminuição da resposta (Chen, 1984; van Coevorden *et al.*, 1989; Olsson *et al.*, 1989; Cizza *et al.*, 1992).

No estudo de Gonzalez & Quadri (1988), cães idosos apresentaram uma resposta à TSH mais demorada.

1.4.2. A Tiróide e o Doente

Para além das alterações degenerativas que ocorrem, *per si*, ao nível da tiróide e no metabolismo das hormonas tiroideias, existe outro factor predisponente no idoso, já anteriormente referido, a doença.

A doença pode induzir mudanças profundas ao nível dos sistemas neuroendócrinos, sendo comum a activação do eixo hipotálamo-hipófise-tiroideu (HHT), que se manifesta pela diminuição dos índices das hormonas tiroideias (Warner & Beckett, 2010).

Sendo a doença tiroideia, nomeadamente o hipotiroidismo, relativamente comum no idoso, e podendo apresentar sinais clínicos mais atípicos em idades mais avançadas, a confirmação e diagnóstico laboratorial são de extrema importância. Porém, quando está presente uma doença concomitante, todo o processo diagnóstico complica, já que a doença, consoante a sua gravidade, irá influenciar esses valores laboratoriais (Warner & Beckett, 2010).

Estudos revelaram que 40 e 70% dos pacientes humanos hospitalizados com doença não tiroideia (NTI) têm uma ou mais anomalias nos testes de função tiroideia e que por outro lado, a incidência de uma verdadeira doença tiroideia nesses mesmos pacientes é inferior a 1% (Cavalieri, 1991; Mariotti *et al.*, 1995), o que originou a designação de Síndrome do Eutiroideu Doente (SED), já que as alterações observadas não eram indicativas de doença tiroideia, mas sim uma resposta a uma doença subjacente, e que terá levado à recomendação em não testar o eixo HHT perante a doença concomitante (McIver & Gorman, 1997).

Existia um consenso de que os pacientes que apresentassem doença sistémica seriam eutiroideus e que as anomalias observadas nos testes de função tiroideia não teriam efeitos fisiológicos ou clínicos adversos (Chopra, 1996; McIver & Gorman, 1997). Chopra (1996) propõe que essa premissa poderá não ser a mais correcta, e que um hipotiroidismo secundário poderá resultar da doença sistémica subjacente, considerando mais correcto o termo “nonthyroidal illness syndrome” (NTIS), visto que este não reflete um julgamento quanto ao estado tiroideu e clínico do doente, permitindo fazer uma estratificação consoante os valores apresentados e correlacionar com a gravidade da doença.

Desordens que estão mais frequentemente associadas ao NTIS no cão incluem neoplasia, doença renal, doença hepática, falha cardíaca, doença neurológica, desordens inflamatórias e cetoacidose diabética (Scott-Moncrieff, 2012)

Assim, De Groot (2006) reuniu as possíveis interpretações das alterações nos parâmetros tiroideus no doente e que se encontram expostas nos seguintes pontos:

- As alterações detectadas representam artefactos e os meios de diagnóstico adequados podem revelar a presença de um eutiroideu.
- A diminuição dos valores sanguíneos de T_4 podem dever-se a inibidores das proteínas transportadoras.
- Os níveis de T_3 ao nível da pituitária estão normais devido à desiodação local poder estar aumentada.
- Os valores circulantes estão de facto diminuídos, e o paciente é bioquimicamente hipotiroideu, mas esta é uma resposta fisiológica benéfica e não deve ser alterada pela terapêutica.
- Por fim, o síndrome do eutiroideu doente é uma forma de hipotiroidismo secundário, em que os níveis de T_4 sanguíneos e teciduais estão, de facto, diminuídos, com a existência de um hipotiroidismo ao nível dos tecidos e que é provavelmente desvantajoso para o paciente, devendo ser efectuada uma terapêutica.

1.4.2.1 Alterações na circulação das hormonas tiroideias

Estudos conduzidos em humanos

Nos estudos do NTIS em humanos tem-se proposto várias classificações que caracterizam as diferentes alterações tiroideias que podem ocorrer no doente. Destacam-se o

síndrome de T_3 baixa, síndrome de T_3 e T_4 baixas, síndrome de T_4 elevada e outras anomalias (como rT_3 elevada e alterações na TSH basal) (Chopra, 1997; McIver & Gorman, 1997).

No síndrome de T_3 baixa, mais de 70% dos pacientes que apresentam uma doença que requer hospitalização têm diminuição da T_3 , sem aparente comprometimento dos outros parâmetros tiroideus (Chopra, 1996). É a apresentação mais comum do NTIS, visto que se tem verificado que os valores de tT_3 são os primeiros a decrescer em estados de doença, sendo esta queda mais acentuada quanto mais grave for o estado clínico do doente (McIver & Gorman, 1997; Iglesias *et al.*, 2009; Wajner & Maia, 2012).

Estados de T_3 e T_4 baixa estão presentes em 30 a 50% dos pacientes que se apresentam nos cuidados intensivos (Chopra, 1996). Actualmente sabe-se que a diminuição da T_4 é um factor de prognóstico no NTIS e que níveis baixos têm uma correlação positiva com a taxa de mortalidade (Wartofsky & Burman, 1982; Gouveia *et al.*, 2016).

Dentro das outras anomalias, verifica-se um aumento da rT_3 em grande parte das doenças sistémicas (Wartofsky & Burman, 1982; Engler & Burger, 1984; Docter *et al.*, 1993). E os valores de TSH variam entre normais, em cerca de 50% dos casos, diminuídos em 30% e aumentados em 12% (Chopra, 1996).

Em doentes graves, as concentrações das proteínas transportadoras das HT apresentam-se diminuídas devido à resposta de fase aguda, o que se traduz numa quebra dos valores totais das HT (Warner & Beckett, 2010). Afandi *et al.* (2000) reportaram uma quebra da TBG em 12h até 60% após cirurgia. Já Kaptein *et al.* (1981) propuseram a presença de inibidores da ligação das HT às TBG no NTIS, ao encontrar uma diminuição acentuada da tT_4 com manutenção dos valores de TBG e elevação da fT_4 , porém Mendel *et al.* (1991) não encontraram quaisquer evidências da presença de inibidores.

Estudos conduzidos em cães

Ao contrário do que se verifica em humanos, em veterinária continua a ser utilizado o termo SED, em que a principal alteração reportada nos valores circulantes das HT é uma diminuição da tT_4 e não de tT_3 (Scott-Moncrieff, 2012). Este facto pode dever-se a várias razões, entre as quais a falta de uso de testes de medição de tT_3 no cão (Kaptein, Hays, & Ferguson, 1994; Kemppainen & Behrend, 2001; Ferguson, 2007).

Para além da existência de poucos estudos com um perfil completo na medição das HT em cães, os resultados apresentados são discrepantes. Enquanto que Kantrowitz *et al.* (2001) confirmaram uma ausência do síndrome de T₃ baixa pois, com recurso à medição de tT₃, tT₄, fT₄ e separação dos doentes por gravidade da doença, verificaram que os valores da tT₃, da tT₄ e da fT₄ diminuíram com o aumento gravidade da doença, com maior evidência nos valores de tT₄, Mooney, Shiel & Dixon (2008), num estudo em 196 cães com NTIS, verificaram que a anomalia mais frequente nos testes de função tiroideia foi uma queda na tT₃, em 75,9% dos casos, semelhante ao que ocorre em humanos, sendo também frequente a diminuição da tT₃ junto com a tT₄, em 64% dos casos, já a redução sozinha da tT₄ apenas ocorreu em 1,5% dos casos. Já Rudas *et al.* (1994) registaram em 11 cães com alopecia trunca simétrica a presença de um síndrome de T₃ baixa, em que os valores de T₄ se apresentavam normais-baixos mas com uma resposta normal aos testes de estimulação de TRH.

Apesar disso, em contraste com o que se observa em humanos, pensa-se que ocorrem diminuições na tT₄ mesmo em fases mais precoces da doença, servindo igualmente como prognóstico, já que os valores são mais baixos quanto maior a gravidade da mesma (Kaptein *et al.*, 1994; Scott-Moncrieff, 2012). Porém, num estudo em doentes críticos, Elliot *et al.* (1995) verificaram uma relação positiva entre diminuição dos valores de tT₃ e mortalidade.

Ao contrário do que se encontra registado em humanos, poucas alterações nas concentrações de TSH basal têm sido reportadas em cães com NTIS (Kantrowitz *et al.*, 2001).

No estudo anteriormente referido de Kantrowitz *et al.* (2001), em média, as concentrações de TSH dos animais em estudo eram significativamente maiores que no grupo controlo, porém, apenas 8,1% dos animais apresentava valores acima da referência, estando esses cães distribuídos pelos diferentes grupos, não sendo possível atribuir uma relação com a gravidade da doença. O estudo de Mooney *et al.* (2008) vai ao encontro desses resultados, com poucas exceções de valores de TSH elevados. Já Ramsey, Evans & Herrtage (1997) compararam os valores de TSH em 72 cães, eutiroideus, “eutiroideus” doentes e hipotiroideus e verificaram casos de animais com NTIS que apresentavam valores de TSH aumentados.

Apesar de na medicina humana estar reportada uma diminuição da TSH em casos de NTIS mais grave, em veterinária esse registo não é possível dada a menor sensibilidade dos testes de cTSH que os da TSH humana (hTSH), sendo incapazes de distinguir valores baixos de valores normais de TSH (Mooney *et al.*, 2008). É então de todo o interesse que surja um

teste de cTSH válido para a avaliação correcta do mecanismo do NTIS no eixo HHT (Kaptein *et al.*, 1994).

1.4.2.2 Alterações no Metabolismo Periférico das Hormonas Tiroideias

Para melhor compreender as alterações que ocorrem nos parâmetros tiroideus perante a doença, serão adiante expostas as investigações que têm sido conduzidas sobre as alterações do seu metabolismo e transporte, bem como se estas têm, de facto, um efeito benéfico ou prejudicial no doente.

Alguns estudos cinéticos de *turnover* das hormonas tiroideias têm revelado que, em pacientes com NTIS, existe uma diminuição na produção periférica de T_3 , sem alterações na sua depuração e que, pelo contrário, o aumento da rT_3 resulta da sua retenção, sem aumento da sua taxa de produção (em casos de manutenção dos níveis de T_4) (Docter, 1993; Bianco, 2002). De entre as explicações mais plausíveis para esta alteração, encontram-se a diminuição da actividade da D1, responsável por grande parte da produção de T_3 e depuração da rT_3 e aumento da actividade da D3 (Bianco, 2002; Peeters *et al.*, 2003; Wajner & Maia, 2012), bem como alterações no transporte plasmático das HT (Engler & Burger, 1984; Docter, 1993).

Alterações no Transporte das Hormonas Tiroideias para os Tecidos

O transporte das hormonas tiroideias para o interior das células é dependente de energia, pelo que, mecanismos associados a perda de energia, tais como estados de doença, podem levar à diminuição do seu transporte para o meio intracelular, e consequentemente a um hipotiroidismo celular sem alterações imediatas dos valores circulantes das HT (Hennemann *et al.*, 2001; Jansen *et al.*, 2005; Holtorf, 2014).

Essa manutenção dos valores circulantes das HT deve-se ao facto da entrada de T_4 no meio intracelular requerer mais energia que a de T_3 , pelo que pequenas alterações na energia celular resultam num declínio abrupto de absorção de T_4 , com consequente aumento na circulação, justificando assim o declínio tardio da T_4 em humanos com NTIS observado na literatura (Jansen *et al.*, 2005; Holtorf, 2014).

Como referido anteriormente, cerca de 50% dos doentes com NTIS apresentam valores de TSH basal normais e 30% normais-baixos (Chopra, 1996). Tal ocorre por haver diferentes transportadores nas células da hipófise que não dependem de energia. Este factor leva a que a hipófise não exerça o feedback negativo aumentando a TSH. Para complementar esse facto, os

seus receptores nucleares tiroideus saturam, levando a que acabe por diminuir a secreção de TSH, o que está de acordo com os valores encontrados nalgumas manifestações de NTIS (Holtorf, 2014).

Alterações de Conversão

Várias investigações têm sido conduzidas com o objectivo de compreender os factores que levam à diminuição da actividade da 5'D nas NTIs. Destacam-se os abordados na tabela IV, representada em seguida:

Tabela IV Factores que contribuem para a diminuição da actividade 5'D

Restrição calórica	Verificou-se que a baixa ingestão de carboidratos contribui para a geração de cofactores de tiol, críticos para a actividade catalítica da D1 (Cavalieri, 1991; Adler & Wartofsky, 2007)
Aumento da geração de radicais livres	- Radicais livres estão presentes em muitos processos patológicos, nomeadamente no NTIS (Huang <i>et al.</i>, 1987; Kehrer, 1993). - Huang <i>et al.</i> (1987) estudaram a influência dos radicais livres no NTIS, verificando um aumento dos mesmos, que, por peroxidação lipídica ou outro processo oxidativo, poderá ser responsável pela diminuição da actividade da 5'D.
Ácidos gordos livres como inibidores da actividade das 5'D	- Pode haver um aumento dos ácidos gordos livres no NTIS (muitas vezes associado à restrição calórica). - Tem-se verificado uma correlação positiva com a diminuição da conversão periférica de T₄ em T₃ e que tal se pode dar por inibição da actividade da 5'D. (Chopra <i>et al.</i>, 1985; Chopra, 1996; Adler & Wartofsky, 2007)
Alterações nos níveis de selénio	- Valores circulantes de selénio estão diminuídos na doença grave e sépsis (Warner & Beckett, 2010). - Tem sido proposto que a baixa expressão das desiodases (selenoproteínas) seja uma consequência do baixo suprimento de selénio (Arthur <i>et al.</i>, 1990; Van Lente & Daher, 1992). - Outros estudos refutam esta hipótese, não verificando uma relação directa da normalização dos valores tiroideus com a suplementação de doentes com selénio, mas sim, com a melhoria do estado clínico desses doentes (Angstwurm, Schopohl, & Gartner, 2004; Gartner, 2009)
Aumento dos níveis de rT3	- Contrariamente ao que ocorre no indivíduo saudável (consultar tabela III), foi detectada a expressão de D3 no fígado e músculo esquelético de humanos com NTIS prolongado. - Tem-se verificado uma correlação positiva entre a expressão da D3 e valores aumentados de rT₃. (Bianco <i>et al.</i>, 2002; Peeters <i>et al.</i>, 2005)

Não estão reportados estudos no metabolismo periférico do cão com NTIS (Kaptein *et al.*, 1994).

1.4.2.3 Condições clínicas mais comuns no NTIS

As condições clínicas reportadas mais comumente no cão, vão ao encontro dos estudos efectuados na medicina humana, sendo que os autores que reportam estas condições no cão citam artigos de humanos (Scott-Moncrieff, 2012; 2015).

1.4.2.3.1 Doença Renal

Dado o seu papel no metabolismo e excreção das hormonas tiroideias, é de esperar que a disfunção renal cause perturbações nos mesmos (Adler & Wartofsky, 2007; Neto & Zantut-Wittmann, 2016).

Síndrome nefrótica

No síndrome nefrótica, com proteinúria, o doente pode apresentar sinais compatíveis com hipotireoidismo (Wartofsky & Burman, 1982; Adler & Wartofsky, 2007). No entanto, apesar da compatibilidade com valores de tT_4 e tT_3 diminuídos, os valores geralmente normais das fracções livres da T_4 e T_3 sugerem a presença de um estado metabólico tiroideu normal (Wartofsky & Burman, 1982; Basu & Mohapatra, 2012).

Vários estudos indicam um paralelismo entre a perda das proteínas transportadoras das HT pela urina com a queda da fracção total das mesmas na corrente sanguínea (Gavin *et al.*, 1978; Feinstein *et al.*, 1982). Feinstein *et al.* (1982) ainda observaram que o rácio tT_3/tT_4 de 15 pacientes com síndrome nefrótica não tratado, mas com preservação da TFG, se encontrava normal, confirmando a ausência de comprometimento dos índices de conversão periferia de T_4 em T_3 . Os índices de rT_3 em doentes com síndrome nefrótica apresentam-se geralmente normais, ao contrário do que ocorre nas restantes NTI (Feinstein *et al.*, 1982; Wartofsky & Burman, 1982; Adler & Wartofsky, 2007), porém, como Feinstein *et al.* verificaram, os valores normais de rT_3 pertenciam à fracção total, apresentando-se aumentada a fracção livre da mesma, o que sugere a sua perda na urina juntamente com as restantes proteínas.

Insuficiência Renal Crónica

A insuficiência renal crónica, nomeadamente em estados mais avançados, afecta o metabolismo tiroideu de diversas formas, podendo-se verificar uma diminuição da circulação

das HT, alterações no metabolismo periférico, diminuição na ligação às proteínas transportadoras e aumento do armazenamento de iodo na tiroide (Lim, 2001).

Assim, as alterações mais comuns são a diminuição dos níveis de tT_3 , bem como dos de fT_3 (Lim *et al.*, 1977; Kaptein *et al.*, 1988; Zoccali *et al.*, 2006), havendo também uma diminuição na circulação da tT_4 e fT_4 nos estados mais avançados (Lim *et al.*, 1977; Kaptein *et al.*, 1988). Estudos de cinética destas hormonas confirmam que as alterações observadas se devem a falhas no seu metabolismo periférico, nomeadamente na conversão da T_4 em T_3 (Kosowicz, Malczewska, & Czekalski, 1980; Kaptein *et al.*, 1983).

Os valores de TSH podem apresentar-se aumentados, sendo uma elevação muitas vezes transitória (Kaptein *et al.*, 1988), ou mais frequentemente, normais (Lim *et al.*, 1977; Kosowicz *et al.*, 1980). A presença de um aumento da TSH pode ser sugestivo de um hipotireoidismo verdadeiro, cuja prevalência parece aumentada, em casos cuja etiologia da doença seja autoimune (Kaptein *et al.*, 1988). A ausência de um aumento da TSH noutros casos chegou a gerar especulação se o estado urémico do doente poderá comprometer o eixo HHT, porém em doentes hipotireoideus primários verificou-se o esperado aumento da TSH perante valores baixos das HT circulantes (Lim, 2001). Lim *et al.*, 1984, observaram uma diminuição das concentrações de T_3 no fígado, com manutenção das mesmas ao nível da hipófise, em ratos urémicos, o que sugere que a conversão periférica na hipófise não parece afectada pela doença, e justifica a ausência de um aumento de TSH face à diminuição dos valores das HT. A resposta da TSH à administração de TRH encontra-se frequentemente diminuída e atrasada (Wartofsky & Burman, 1982; Lim, 2001). O ritmo circadiano da TSH pode encontrar-se alterado no doente crónico renal, com ausência do pulso nocturno (Kaptein, 1996).

No que se refere à rT_3 , contrariamente às restantes NTI, os valores da rT_3 total (TrT_3) encontram-se normais (Kaptein *et al.*, 1983). Porém, Kaptein *et al.*, (1983) ainda estudaram a cinética da rT_3 em doentes renais crónicos, verificando que a rT_3 livre (FrT_3) se apresentava aumentada e as concentrações das proteínas circulantes dentro dos valores de referência, nos mesmos doentes. Isto propõe a existência de inibidores da ligação da rT_3 às proteínas circulantes. Observou-se ainda uma diminuição na depuração da rT_3 livre, o que pode ser justificado com alterações no metabolismo periférico, tal como nas restantes NTI.

1.4.2.3.2 Doença Hepática

O fígado é um órgão de elevada importância no metabolismo tiroideu, sendo frequentes as alterações nos testes de função tiroideia em doentes hepáticos (Wartofsky & Burman, 1982; Neto & Zantut-Wittmann, 2016).

As suas funções encontram-se destacadas na tabela V, à direita, sendo a conversão da T_4 em T_3 de grande relevância, pois uma diminuição nos níveis de T_3 pode reflectir um efeito directo de doença hepática em vez do efeito indirecto que se verifica na NTI, o que pode justificar as alterações díspares que se têm verificado no doente hepático com NTIS (Wartofsky & Burman, 1982; Bianchi *et al.*, 1991; Neto & Zantut-Wittmann, 2016). O mesmo pode ocorrer pela sua influência nos valores circulantes das hormonas dado ser o local de síntese das proteínas transportadoras das mesmas (Wartofsky & Burman, 1982). As alterações nos parâmetros tiroideus variam com o tipo e gravidade de doença hepática (Wartofsky & Burman, 1982; Neto & Zantut-Wittmann, 2016).

Tabela V Função Hepática no Metabolismo Tiroideu

Síntese das proteínas transportadoras das HT (TBG; PBPA; Albumina)

Armazenamento da T_4 e T_3

Conversão periférica da T_4 em T_3

Degradação e excreção hormonal

Órgão-alvo na acção da T_3 e T_4

Cirroze Hepática

Na cirrose hepática a rT_3 apresenta-se diminuída, bem como a fT_3 , com elevação da rT_3 (Wartofsky & Burman, 1982; Borzio *et al.*, 1983; Bianchi *et al.*, 1991), o que é sugestivo da diminuição da actividade da D1, responsável pela conversão da T_4 em T_3 , e aumento da actividade D3, que se pensa ser responsável pela conversão da T_4 em rT_3 (Malik & Hodgson, 2002). A diminuição do rácio $T_3:rT_3$ correlaciona-se inversamente com a gravidade da cirrose, tendo um importante valor prognóstico da doença (Van Thiel *et al.*, 1985).

É frequente encontrar-se uma fT_4 normal a aumentada e tT_4 diminuída. Estes valores são sugestivos do comprometimento da síntese das proteínas transportadoras (Wartofsky & Burman, 1982; Malik & Hodgson, 2002).

Ainda se verificam valores de TSH normais a aumentados, o que é infrequente em doentes com NTIS, sendo que nos mesmos estudos, estes se apresentam clinicamente eutiroideus. O aumento da TSH não é acompanhado de agravamento dos valores de T_3

(Wartofsky & Burman, 1982). Inclusivamente, tem-se proposto que os baixos níveis de T_3 são um mecanismo orgânico para reduzir a taxa metabólica ao nível dos hepatócitos e preservar alguma da função hepática (Oren *et al.*, 2000; Malik & Hodgson, 2002). Estudos comparativos entre doentes com cirrose e início de hipotiroidismo resultante de disfunção tiroideia, e doentes com cirrose sem hipotiroidismo, mostram que os primeiros apresentam menos descompensações hepáticas (Oren *et al.*, 2000).

Hepatite aguda e falha hepática aguda

Doentes com hepatite aguda apresentam valores tiroideus díspares das restantes doenças. Existe um aumento das T_4 e T_3 (totais), proporcional a um aumento da TBG, como constatarem Gardner, Carithers, & Utiger (1982) e que resulta do aumento da síntese de TBG perante um insulto agudo (Gardner *et al.* em 1982; Malik & Hodgson, 2002). Os valores livres das HT apresentam-se geralmente dentro dos valores de referência (Adler & Wartofsky, 2007; Neto & Zantut-Wittmann, 2016). Já em casos mais graves, com falha hepática, os valores de tT_4 descem, o que traduz uma incapacidade de síntese das proteínas transportadoras (Malik & Hodgson, 2002). Um estudo em pacientes com hepatite fulminante apresentou os valores mais baixos de T_3 em doença hepática, com um aumento considerável de rT_3 , e demonstrou a importância do rácio $rT_3:T_3$ como valor de prognóstico e gravidade da doença (Kano *et al.*, 1987).

Doenças Hepáticas Crónicas

As anomalias verificadas em doenças hepáticas crónicas assemelham-se mais às alterações verificadas na hepatite aguda do que na cirrose, com valores de TBG, tT_4 e tT_3 muitas vezes elevados (Wartofsky & Burman, 1982; Malik & Hodgson, 2002; Adler & Wartofsky, 2007). No entanto, as formas livres das hormonas apresentam-se geralmente diminuídas, pelo que Schussler *et al.*, em 1978, confirmaram o aumento da incidência de anticorpos tiroideus nalguns doentes hepáticos crónicos, nomeadamente em doenças inflamatórias, verificando-se a concomitância de uma tiroidite autoimune.

Doentes que não apresentam a autoimunidade concomitante, apresentam parâmetros tiroideus iguais aos verificados em hepatite aguda, com as formas livres e TSH geralmente normais (Malik & Hodgson, 2002).

1.4.2.3.3. Doença Cardíaca

A tiróide é um importante modulador nas funções cardíacas, incluindo a frequência cardíaca, contractilidade, output cardíaco e resistência vascular periférica. As alterações nos testes de função tiroideia são frequentes em determinadas doenças cardíacas, tais como isquémia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva (Adler & Wartofsky, 2007; Neto & Zantut-Wittmann, 2016). As principais alterações observadas são a diminuição da T_3 com concomitante aumento da rT_3 , verificando-se também diminuições na TSH e T_4 em casos de enfarte do miocárdio. Quanto maior a gravidade da doença, maior as alterações nos níveis de T_3 e rT_3 (Opasich *et al.*, 1996; Adler & Wartofsky, 2007).

Pavlou, em 2002, confirmou a ocorrência de NTIS em pacientes humanos com enfarte do miocárdio agudo, verificando-se também em pacientes com angina instável, sendo que a T_3 e a rT_3 se apresentavam mais diminuídas e aumentadas, respectivamente, quanto maior a gravidade.

Num estudo em que se avaliou a prevalência de NTIS em insuficientes cardíacos crónicos, constatou-se que 18% apresentava alterações nos níveis das HT, sendo que em doentes na categoria III e IV da doença, na classificação atribuída pela New York Heart Association (NYHA) 31% tinha NTIS e das categorias I e II apenas 7% apresentava NTIS (Opasich *et al.*, 1996).

Em estados avançados de doença cardíaca, tal como se tem verificado noutras doenças, o metabolismo das hormonas tiroideias está frequentemente alterado, relacionando-se também a severidade da doença com a alteração dos valores de T_3 e rT_3 . Hamilton *et al.* (1990) verificaram que doentes com alterações hepáticas apresentavam uma maior alteração no rácio fT_3/rT_3 , o que suporta a hipótese de que a falha hepática secundária à insuficiência cardíaca crónica contribui para a redução da actividade $5'D$, com consequente diminuição da fT_3 e aumento da rT_3 .

1.4.2.3.4 Doença Endócrina - Diabetes Mellitus

As hormonas tiroideias têm, também, um importante papel na regulação da homeostase da glucose. Enquanto que por um lado, têm um efeito antagonista à insulina, estimulando a gluconeogénese e glicogenólise hepática, por outro, irão actuar junto da insulina ao facilitarem a sua disponibilidade e utilização pelos tecidos periféricos (Lenzen & Bailey, 1984; Brenta, 2010).

Assim, na presença de um hipotiroidismo primário, irá existir uma diminuição da síntese e libertação da insulina, uma redução da gluconeogénese e aumento da resistência periférica à insulina. Por sua vez, uma diabetes mellitus (DM) primária pode influenciar os níveis das HT, da TSH basal e da resposta da TSH à TRH (Sathish & Mohan, 2003).

Uma DM mal controlada pode dar origem a valores diminuídos de tT_3 e fT_3 , e aumento da rT_3 , com manutenção da T_4 e TSH nos valores de referência (Sathish & Mohan, 2003; Bharat *et al.*, 2013). Este fenómeno parece ter origem, numa diminuição da desiodação periférica da T_4 , nomeadamente na 5'D, dado os valores aumentados da rT_3 que sugerem a utilização da via de inactivação (5D) (Sathish & Mohan, 2003).

Tal como ocorre com a doença renal, parece existir uma maior prevalência de hipotiroidismo em doentes com DM. Este facto parece prender-se com a etiologia autoimune das doenças (Sathish & Mohan, 2003).

1.4.3 Doenças Tiroideias no Cão Geriátrico

As doenças tiroideias mais comuns no cão geriátrico são o hipotiroidismo adquirido, primário ou secundário, e as neoplasias tiroideias (Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2012).

1.4.3.1 Hipotiroidismo Canino Primário

É a endocrinopatia mais diagnosticada no cão, e resulta da diminuição da produção de T_4 e T_3 pela tiróide. Essa diminuição pode ter como causa uma tiroidite linfocítica, que se pensa ser a doença tiroideia mais comum no cão, ou uma atrofia idiopática da tiróide (Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2012).

A tiroidite linfocítica é uma doença que se caracteriza pela infiltração progressiva de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos na tiróide, levando a uma destruição progressiva dos folículos tiroideus, com substituição do parênquima por tecido fibroso (Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2015). É um processo imuno-mediado, caracterizado pela presença de autoanticorpos contra antígenos tiroideus, como a Tg, T_4 , T_3 , entre outros (Meeking, 2005; Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

Cerca de 50% dos casos de hipotiroidismo canino apresentam anticorpos anti-tiroideus, sendo os mais frequentemente reportados os anticorpos anti-tiroglobulina (TgAA), seguindo-se os anticorpos anti- T_3 (T_3 AA) e, por último, anticorpos anti- T_4 (T_4 AA) (Graham, Nachreiner, & Provencher-Bolliger, 2001).

A tiroidite linfocítica está reportada em várias raças e tem-se verificado não só uma predisposição racial, como uma tendência genética nalgumas famílias estudadas (Graham *et al.*, 2001). Graham, Refsal & Nachreiner, reportaram, em 2007, com recurso a bases de dados pré-existent, uma influência da raça tanto na idade em que surge a doença como na sua progressão. A lista das referidas raças encontra-se no anexo III.

Tem sido proposta uma associação entre o aumento da prevalência de tiroidite em raças predispostas para esta doença, com a grande frequência vacinal no cão. Em 2002, Scott-Moncrieff *et al.*, publicaram um estudo em Beagles, uma das raças em que se verifica uma associação do hipotiroidismo com a presença de TgAA, onde se estudou a prevalência destes anticorpos com a vacinação. Apesar de terem verificado uma relação entre a vacinação e um aumento destes anticorpos, que em determinados casos atingiram valores iguais aos reportados em casos de tiroidite espontânea, na avaliação *post-mortem* desses animais, não se confirmou a relação entre os casos de tiroidite e a vacinação rotineira (Scott-Moncrieff *et al.*, 2002; 2006).

A tiroidite linfocítica no cão, dado ser uma doença progressiva, pode ser classificada de acordo com a sua fase, como expõe a tabela VI.

A atrofia idiopática da tiróide caracteriza-se pela redução progressiva dos folículos tiroideus e sua substituição por tecido adiposo, sem a presença de um infiltrado inflamatório (Graham *et al.*, 2007; Scott-Moncrieff, 2015). A sua etiologia é ainda incerta, propondo-se que parte dos casos reportados resultem do estadio final da tiroidite linfocítica (Graham *et al.*, 2007).

Tabela VI Progressão da Tiroidite linfocítica do cão (Graham *et al.*, 2001)

Fase	Alterações morfológicas	Alterações sorológicas e clínicas
Tiroidite Subclínica	Infiltrados inflamatórios focais ou periféricos na tiróide	TgAA positivo Sem quadro clínico
Hipotiroidismo subclínico positivo anticorpos	Células foliculares cuboidais passam a colunares (Por estímulo da TSH, que tem um aumento compensatório para aumentar a produção hormonal do tecido tiroideu funcional)	Aumento da TSH sem alterações na T4 e T3 TgAA positivo Sem quadro clínico

Hipotiroidismo clínico positivo a anticorpos	Pouco tecido funcional com grandes infiltrados linfocíticos	Diminuição da produção e circulação de T4
		TSH aumentada
		Anticorpos positivo
		Com sinais clínicos
Hipotiroidismo atrófico não-inflamatório	Diminuição das células inflamatórias	Diminuição ou ausência de anticorpos
	Substituição de tecido tiroideu por tecido adiposo e fibrótico	T4 e T3 baixas
	Atrofia	TSH aumentada
		Com sinais clínicos

1.4.3.2 Hipotiroidismo Canino Secundário

O hipotiroidismo secundário é pouco comum em cães e resulta da deficiência de TSH, o que leva a uma síntese e secreção inadequada das hormonas tiroideias (Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2012).

A falta de estímulo da TSH na tiróide leva a um aplanamento das suas células foliculares por ausência de endocitose da colóide, dando um aspecto distendido aos folículos. Como um todo, há uma pequena redução nas dimensões tiroideias, em que não se verifica perda de folículos, mas sim sinais da sua inactividade (Capen & Martin, 2003; Rijnberk & Kooistra, 2010).

Estão classificadas três causas possíveis para a deficiência de TSH: malformação, destruição, ou supressão dos tirotropos pituitários. A primeira, sendo uma disfunção congénita, é incomum no geriátrico. A segunda resulta de uma neoplasia hipofisária ou das regiões circundantes, ou mesmo de trauma, sendo comum o comprometimento dos restantes sistemas endócrinos. A supressão dos tirotropos, que se pensa ser a mais comum, pode ser um resultado de doenças concorrentes, de malnutrição ou mesmo da administração de alguns fármacos (Meeking, 2005; Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.3.3 Neoplasias Tiroideias

As neoplasias tiroideias são o tumor endócrino mais comum no cão, representando 1,1% das neoplasias caninas (Wucherer & Wilke, 2010; Scott-Moncrieff, 2012).

Wucherer & Wilke, 2010, reportaram uma predisposição racial, com sobre-representação de cães de raça Beagle, Golden Retriever e Husky Siberiano, mesmo tendo em conta a popularidade de raças. Verificaram também que essa predisposição aumenta com a idade, sendo mais comum a sua ocorrência entre os 10 e os 15 anos de idade.

Apesar de ainda serem incertos quais os factores predisponentes e etiologia das neoplasias tiroideias no cão, propõe-se o papel da TSH na carcinogénese (Verschueren *et al.*, 1992; Benjamin *et al.*, 1996; Lunn & Page, 2013). Ao estudar uma população de Beagles, Benjamin *et al.*, 1996, verificaram uma associação entre animais com tiroidite linfocítica e quadro de hipotiroidismo com o surgimento de neoplasias tiroideias primárias, tendo atribuído a sobreestimulação continuada de TSH num hipotiroideu não suplementado como factor de risco. Também foram estudados os efeitos da radiação ionizante, que, tal como no homem, constituem um factor de risco (Benjamin *et al.*, 1997).

Cerca de 90% dos tumores tiroideus são adenocarcinomas e carcinomas foliculares, massas com grandes dimensões, muitas vezes unilaterais, não funcionais e invasivas. Como os adenomas estão presentes em apenas 9,3% dos casos, sendo geralmente pequenos, não invasivos e sem apresentação de sinais de disfunção tiroideia, pode-se extrapolar que massas tiroideias associadas a quadro clínico de doença tiroideia, são, geralmente, malignas (Wucherer & Wilke, 2010; Lunn & Page, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

Como o carcinoma tiroideu é maioritariamente não funcional, cerca de 60% dos animais apresenta-se eutiroideu, 30% tem um quadro de hipotiroidismo por destruição do parênquima folicular e apenas 10% se apresenta hipertiroideu (Wucherer & Wilke, 2010; Lunn & Page, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

Para além dos sinais típicos de hipotiroidismo (quando está presente esse quadro), o animal apresenta uma massa cervical palpável que, por compressão local pode resultar em tosse, taquipneia, disfonia, paralisia da laringe, síndrome de Horner e edema facial (Lunn & Page, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

O risco de metastização no carcinoma da tiróide é elevado e aumenta significativamente em massas superiores a 20cm³, com uma probabilidade de ocorrência de 35% a 40% na apresentação do cão à consulta com massa cervical. Os principais locais de metastização são os linfonodos regionais craniais e o parênquima pulmonar, porém metastizam para quase todos os órgãos. (Lunn & Page, 2013; Scott-Moncrieff, 2015)

De entre as modalidades de terapêuticas destacam-se a excisão cirúrgica, a radioterapia, o tratamento com iodo radioactivo e a quimioterapia (Lunn & Page, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

A excisão cirúrgica é o tratamento de eleição. Porém só são candidatos tumores que apresentem mobilidade, sem aderências a quaisquer tecidos adjacentes e idealmente sem metástases (Lunn & Page, 2013; Scott-Moncrieff, 2015). Existe uma boa taxa de sucesso nestes casos, com um tempo médio de sobrevida superior a 36 meses (Klein *et al.*, 1995)

A radioterapia é adequada em casos em que o tumor não pode ser removido por não se enquadrar nas categorias previamente mencionadas, ou como preparação do tumor para posterior remoção cirúrgica (Lunn & Page, 2013; Scott-Moncrieff, 2015). Apresenta uma boa taxa de sucesso, sendo o tempo de sobrevida cerca de 24 meses, com ou sem metástases (Brearley, Hayes, & Murphy, 1999; Pack *et al.*, 2001).

No homem é comum a utilização de iodo radioactivo ^{131}I , tanto como terapêutica adjuvante, como nos casos em que não é possível a remoção cirúrgica, apresentando uma grande taxa de sucesso (Worth, Zuber, & Hocking, 2005; Lunn & Page, 2013). Sabe-se que em cães pode ser utilizado com segurança em doses relativamente elevadas (Adams *et al.*, 1995) e que o tempo de sobrevida é semelhante ao reportado na radioterapia de tumores invasivos (Worth *et al.*, 2005; Turrel *et al.*, 2006). Turrel *et al.* (2006) verificaram a sua eficácia também em hipotiroídeos e eutiroídeos, com tumores ectópicos e metástases.

A quimioterapia pode ser considerada em tumores de grandes dimensões, não removíveis e com elevada metastização (Lunn & Page, 2013). Têm sido reportadas respostas parciais à terapêutica, com tempos de sobrevida variáveis (Fineman *et al.*, 1998; Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.4. Sinais Clínicos de Hipotiroidismo no Cão

Os sinais clínicos de hipotiroidismo são muitas vezes não específicos e raramente existem duas apresentações iguais (Graham, 2009). Isto deve-se à influência que as hormonas tiroideias têm na função metabólica de grande parte dos tecidos, sendo que o quadro clínico de um hipotiroídeu envolve manifestações de quase todos os sistemas orgânicos (Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

Como as manifestações clínicas da disfunção tireoideia tendem a ter uma progressão lenta e podem ser confundidos com o processo de envelhecimento, nem sempre são detectadas até que estejamos perante um quadro clínico avançado. É comum que apenas após a suplementação e melhoria do estado clínico do animal, o tutor se aperceba que existia um problema mais prolongado do que suspeitaria (Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2015).

Os sinais clínicos mais frequentemente apresentados são os listados na seguinte tabela:

Tabela VII Manifestações clínicas de hipotiroidismo em cães adultos (Adaptado de Rijnberk & Kooistra, 2010)

Sistema	Mais comuns	Menos comuns (raros)
Metabólico	Aumento de peso Apetite sem alterações ou diminuído Intolerância ao frio	Baixa temperatura corporal
Pele e pêlo	Pêlo fino e fraco Alopécia truncal e não prurítica com início nas zonas de atrito Mixedema cutâneo	Hiperpigmentação Pioderma secundária Seborreia
Cardiovascular	Bradicardia, pulso periférico fraco ECG de baixa voltagem	Má circulação periférica
Neuromuscular	Letargia e sonolência Marcha rígida	Ataxia vestibular Inclinação da cabeça Paralisia do nervo facial Claudicação
Gastrointestinal		Diarreia
Hematológico	Anemia não regenerativa	
Bioquímico	Hipercolesterolémia Hipertriglicidémia Hiperglicémia ligeira	Creatina quinase elevada Hiponatremia Hipercalemia

Panciera, 2001, reuniu quatro estudos num total de 162 cães diagnosticados com hipotiroidismo, com o intuito de compreender as suas apresentações clínicas mais comuns. A tabela representativa encontra-se no anexo I.

1.4.4.1 Sinais Metabólicos

Apesar de não se conhecer o mecanismo exacto das HT no metabolismo, sabe-se que influenciam a taxa metabólica basal e o gasto energético (Moreno *et al.*, 1997; Kim, 2008).

Assim sendo, no hipotireoidismo, o animal vai apresentar sinais generalizados de uma quebra metabólica, tais como a obesidade ou aumento de peso, letargia, fraqueza, bradicardia, intolerância ao exercício e ao frio (Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2015).

Panciera (2001) verificou que cerca de 50% dos animais têm aumento de peso ou são obesos. Apesar de não estar reportado um aumento do aporte energético, o rácio aporte energético/ gasto energético apresenta-se aumentado em humanos hipotiroideos, quando comparado com eutiroideos (Krotkiewski, 2000).

Também perto de 50% dos casos apresenta letargia ou intolerância ao exercício, porém muitas vezes a sua detecção deu-se em retrospectiva, após a suplementação hormonal ter sido iniciada, podendo estar sobrerepresentada (Panciera, 2001; Panciera, 2013).

1.4.4.2 Sinais Dermatológicos

Os dados disponíveis sugerem que as hormonas tiroideias desempenham um papel fundamental na diferenciação e maturação da pele dos mamíferos assim como a manutenção da função cutânea normal (Miller, Griffin, & Campbell, 2013), sendo que as alterações de pele e pêlo ocorrem em 60 a 80% dos animais com hipotireoidismo (Panciera, 2001). Estas são bastante variáveis e podem depender da raça, gravidade e cronicidade do quadro clínico (Miller *et al.*, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

As hormonas tiroideias são necessárias na iniciação da fase anagénica do ciclo do folículo piloso. Esta não se inicia no hipotiroideu, resultando na retenção do folículo piloso na fase telogénica, com consequente falha no crescimento do pêlo e alopecia nas regiões de contacto (Credille *et al.*, 2001; Miller *et al.*, 2013). Rudas *et al.* (1994) verificaram uma relação entre a alopecia simétrica bilateral e a diminuição do metabolismo tiroideu local, quer por insuficiente secreção das HT, quer por falha na desiodação local.

As HT têm também um papel importante na cicatrização de feridas, dado ser necessária a presença de T₃ para que os genes de queratina responsáveis pela proliferação de queratinócitos se possam expressar (Safer, Crawford, & Holick, 2001; Miller *et al.*, 2013). As alterações na cicatrização também se podem manifestar como desenvolvimento de excesso de tecido fibrótico em regiões de contacto, como por exemplo nos cotovelos (Miller *et al.*, 2013).

Outro sinal comum é a hiperpigmentação, especialmente em regiões de alopecia (Scott-Moncrieff, 2015).

A diminuição da síntese proteica, actividade mitótica e consumo de oxigénio que ocorrem no hipotiroidismo vão traduzir-se numa queratinização anormal com alterações na lipogénese e síntese de esteróis diminuída. Pode ocorrer uma atrofia das glândulas sebáceas e diminuição da concentração de ácidos gordos cutâneos que pode resultar numa dermatite seborreica em regiões específicas (como por exemplo nas orelhas ou epitélio folicular), ou generalizada, e com vários tipos de apresentações (Miller *et al.*, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

Têm sido descritas infecções secundárias, de origem bacteriana, com presença de prurido (Scott-Moncrieff, 2007; Miller *et al.*, 2013). Piodermas foram reportadas em 14% dos casos por Panciera (2001), podendo ter várias apresentações, inclusivamente apresentar-se em forma de otite externa (5%) (Panciera, 2001). Pensa-se que a ocorrência de infecções bacterianas no hipotiroideu se deva a uma diminuição da imunidade local (Miller *et al.*, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

Dado o papel das hormonas tiroideias no metabolismo dos glicosaminoglicanos, em casos de hipotiroidismo não controlado grave, pode haver a acumulação dos mesmos na derme resultando num espessamento e edema da pele, designado por mixedema ou mucinose cutânea, cuja composição é essencialmente ácido hialurónico (Feingold & Elias, 1987; Doliger *et al.*, 1995). Esta apresentação ocorre maioritariamente na face, resultando na conhecida *facies tragis* típica do hipotiroidismo (Miller *et al.*, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.4.3 Sinais Neurológicos

Estão descritos sinais neurológicos associados à diminuição da função tiroideia, no entanto não são muito frequentes (Jaggy *et al.*, 1994; Higgins, Rossmesl Jr., & Panciera, 2006)

Ainda é difícil definir uma relação causal entre a diminuição da função tiroideia e hipotiroidismo com a disfunção neurológica, mas pensa-se que o mecanismo patogénico subjacente ao desenvolvimento de sinais neurológicos pode envolver alterações metabólicas no transporte axonal, possível disfunção nas células de Schwann e isquémia (Panciera, 2001; Bertalan *et al.*, 2013).

A incidência de polineuropatia associada ao hipotiroidismo com sinais clínicos é, aparentemente, muito baixa (cerca de 2%) (Panciera, 2001). Não se sabe muito sobre a sua patofisiologia, mas suspeita-se de causas metabólicas dado o papel das HT na actividade do ATP. A diminuição das HT parece alterar o transporte axonal e, consequentemente, levar a uma polineuropatia (Jaggy *et al.*, 1994). À electromiografia são visíveis alterações de condução e

biópsias musculares demonstram alterações consistentes com deservação (Jaggy *et al.*, 1994; Bertalan *et al.*, 2013). É comum, como nas restantes polineuropatias, que o animal apresente associadas uma fraqueza generalizada, hiporreflexia e diminuição da propriocepção consciente (Jaggy *et al.*, 1994; Panciera, 2001). A polineuropatia associada ao hipotireoidismo é reversível, havendo resposta à suplementação entre um e dois meses (Jaggy *et al.*, 1994; Panciera, 2001; Bertalan *et al.*, 2013).

Algumas neuropatias localizadas foram reportadas, nomeadamente o síndrome vestibular periférico e paralisia do nervo facial (Panciera, 2001). A apresentação clínica do síndrome vestibular consiste na inclinação da cabeça, nistagmus, estrabismo, ataxia e circling. Cerca de 70% desses casos apresenta paralisia do nervo facial. A sua associação é indicativa de hipotireoidismo e pensa-se ser um resultado da acumulação de depósitos mixedematosos à volta dos nervos (Bertalan *et al.*, 2013).

Higgins *et al.*, 2006, reportaram 10 cães com síndrome vestibular central associado ao hipotireoidismo. O mecanismo patofisiológico parece multifactorial, destacando-se alterações metabólicas funcionais, bem como aporte insuficiente das HT ao cérebro. A suplementação desses casos resultou numa melhoria e reversão do quadro clínico, comprovando a associação ao hipotireoidismo.

Existem outros sinais clínicos neurológicos que se pensa estarem relacionados com o hipotireoidismo, apesar da ausência de provas, entre os quais o megaesófago, paralisia da laringe, espondilomielopatia cervical e problemas comportamentais. O megaesófago, relatado em 3% dos casos, não apresenta melhoria com a suplementação, podendo, caso resulte do hipotireoidismo concomitante, ser uma consequência de uma miopatia ou neuropatia secundária. Estudos ainda não encontraram relação entre o aumento da predisposição de megaesófago com um hipotireoidismo diagnosticado. O mesmo ocorre com a paralisia da laringe, pensando-se que esta pode resultar de um quadro de polineuropatia. Ainda há que ter em conta que animais com esta patologia podem estar a fazer glucocorticóides, o que pode alterar os valores nos testes de função tiroideia (Panciera, 2001; Bertalan *et al.*, 2013).

Coma mixedematoso

O coma mixedematoso é a complicação de SNC mais reportada e severa do hipotireoidismo e os balanços electrolíticos, desordens ácido-base e depleção de energia cerebral contribuem para a sua patogénese (Higgins *et al.*, 2006). É caracterizado por uma

fraqueza profunda, hipotermia, bradicardia e diminuição dos níveis de consciência, que podem levar ao estupor e mais tarde ao coma. O mixedema resulta da acumulação de ácido hialurónico na derme que vai ser responsável, como já referido anteriormente, pelo seu aspecto edematoso. De entre os achados laboratoriais, podem estar presentes a hipoxemia, hipercarbia, hiponatremia e hipoglicémia, com concentrações de hormonas tiroideias muito baixas ou mesmo indetectáveis. A mortalidade é elevada nesta condição (Jaggy *et al.*, 1994; Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.4.4 Sinais Cardiovasculares

Os sinais cardiovasculares do hipotiroidismo são, geralmente, subtis. As anomalias presentes relacionam-se com os efeitos na condução, contractilidade, batimento cardíaco e função diastólica (Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2007).

As alterações hemodinâmicas reportadas podem dever-se à diminuição da actividade da ATPase no músculo cardíaco, dos receptores β -adrenérgicos no miocárdio e da actividade dos canais de cálcio (Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2015).

Mesmo tendo sido reportada, ainda é incerta a relação da fibrilhação atrial com o hipotiroidismo. Gerritsen, van den Brom, & Stokhof (1996) tentaram verificar essa correlação e observaram que em animais com fibrilhação atrial, a percentagem de hipotiroideus era superior à de animais sem fibrilhação atrial. Concluíram que o hipotiroidismo em animais cardíacos pode exacerbar a predisposição para esta patologia. Já no estudo de Panciera (2001) nenhum indivíduo apresentava fibrilhação atrial.

Apesar das alterações cardíacas causadas pela deficiência em HT, os vários estudos disponíveis revelam que o hipotiroidismo *per si* não leva à falha cardíaca, mas pode exacerbar uma doença cardíaca pré-existente, pelo que a avaliação cardíaca no momento do diagnóstico é essencial (Ladenson, 1990; Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.4.5 Sinais Hematológicos

Apesar de nem todos os estudos referidos por Panciera (2001) avaliarem os parâmetros hematológicos do hipotirodeu, foi reportado que, 36% dos animais com esses dados apresentava uma anemia não regenerativa, normocítica, normocrómica (Panciera, 2001). A sua origem não se deve à baixa taxa metabólica presente no hipotiroidismo, como Hollander *et al.* (1967) comprovaram ao verificar a correcção da anemia em cães hipotiroideus apenas com a

administração exógena de HT, e não com dinitrofenol, um acelerador do metabolismo. Pensa-se sim, que resulta da diminuição da produção eritrocitária, dada a contribuição das HT na eritropoiese ao nível das células pluripotentes estaminais (Fein & Rivlin, 1975; Popovic, Brown, & Adamson, 1979; Sainteny, Larras-Regard, & Frindel, 1990), não afectando o tempo de sobrevivência dos eritrócitos (Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.4.6 Sinais Bioquímicos

A hipercolesterolémia é muito frequente no cão hipotiroídeu, estando presente em cerca de 75% dos casos (Kaelin, Watson, & Church, 1986; Dixon, Reid, & Mooney, 1999). Isto deve-se ao efeito da T₃ nos receptores da actividade das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e, consequentemente, na degradação hepática do colesterol, que no hipotiroídeu se encontra diminuída, aumentando os seus valores circulantes (Barrie *et al.*, 1993). Dixon & Mooney (1999) ainda avaliaram os níveis de triglicéridos, relatando que 88% dos animais apresentava hipertriglicidémia.

Estão relatadas alterações na creatina quinase, porém inconsistentes. Pensa-se que a sua elevação se relacione com casos de hipotiroidismo com um quadro de miopatia (Kaelin *et al.* 1986; Dixon *et al.*, 1999).

1.4.4.7 Sinais Gastrointestinais

Obstipação, diarreia e vômito podem ocorrer em animais com hipotiroidismo, porém é pouco comum (Panciera, 2001). Kowalewski & Kolodej (1977) verificaram uma diminuição da resposta mioelétrica e mecânica do estômago e intestino em cães com hipotiroidismo induzido, o que pode ser a causa dos casos de obstipação reportados. Já no que se refere à diarreia, quando relatada, não se encontram descartadas outras etiologias nem está descrita uma patofisiologia associada à condição clínica (Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.4.8. Sinais Oftalmológicos

Os sinais oftalmológicos que se encontram associados ao hipotiroidismo incluem edema da pálpebra, lipidose corneal, ulceração da córnea, infusão lipídica no humor aquoso, uveíte crónica, edema, hemorragia e descolamento da retina, tumefacção do disco óptico, queratoconjuntivite seca e síndrome de Horner. Porém a sua evidência causal é fraca e grande parte das alterações verificadas parecem ser secundárias à hiperlipidémia presente e não uma causa directa da diminuição das HT (Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2015). A associação da

queratoconjuntivite seca ao hipotireoidismo carece de evidência, porém propõe-se que se deva à sua etiologia autoimune (Williams, 2008).

1.4.5 Diagnóstico

Abordagem diagnóstica à função tiroideia

A interpretação dos testes de função tiroideia não é linear nem simples, sendo que um diagnóstico de hipofunção da tiróide deve ser feito em conjunto com a apresentação clínica do animal e com outros exames complementares (Panciera, 2013). Ao exame clínico o animal deve apresentar algum dos quadros clínicos enunciados no capítulo anterior, que são as manifestações mais comumente reportadas da diminuição do aporte das HT aos tecidos.

Os testes de função tiroideia têm vindo a aperfeiçoar-se ao longo dos anos. De entre os testes mais utilizados e fiáveis, destacam-se a medição de tT_4 , de tiroxina livre por diálise de equilíbrio (ft_4d), de tT_3 , TSH basal e de anticorpos anti tiroideos (Graham, 2009). Na tabela VIII estão representadas as principais características dos testes utilizados em veterinária.

Tabela VIII Testes de Função Tiroideia

Teste	Função
T4 Total	• Método rápido • Muito utilizado (fácil disponibilidade) • Acesso directo aos níveis circulantes de tT_4 (ligada e livre) (Kemppainen & Behrend, 2001)
T3 Total	Pouco utilizado em veterinária: • A proporção de T_3 secretada pela tiróide é muito inferior à T_4; • Estão relatados mecanismos compensatórios com aumentos de T_3 circulante; • Elevada presença de T3AA em hipotiroideos por tiroidite linfocítica, o que diminui performance diagnóstica. (Kemppainen & Behrend, 2001; Ferguson, 2007; Graham, 2009; Scott-Moncrieff, 2015) Pode ser útil no diagnóstico de disfunção em raças que têm os valores de referência da tT_4 inferiores às demais, pois mantêm a tT_3 dentro dos valores de referência universais no cão. (Hill, Beale, & Sundstrom, 2001)

fT4d	• Mede a fracção livre da T₄ (disponível para entrar nos tecidos-alvo) • Procedimento gold standard, com precisão de 95% e especificidade de 93% (Ferguson, 2007; Scott-Moncrieff, 2015)
TSH	• A sua medição permite maior conhecimento do eixo HHT • Com a diminuição das HT há um feedback negativo que aumenta a libertação de TSH (se não houver comprometimento central) (Kemppainen & Behrend, 2001; Graham, 2009) Não é um exame fidedigno por si só: • Boa especificidade diagnóstica, sendo raros os falsos positivos, mas perante certas terapêuticas e estados de doença, os mesmos foram reportados (Kemppainen & Behrend, 2001; Graham, 2009) • Presença de falsos negativos, confirmados com testes de estimulação da TSH e biópsias. • Flutuações nos padrões de secreção em hipotiroideus. (Ramsey, Evans, & Herrtage, 1997; Kooistra <i>et al.</i>, 2000; Ferguson, 2007)
Anticorpos anti-tiroideus	Anticorpos anti-tiróide reportados no cão: anticorpos anti-tiroglobulina (TgAA), anti-T₄ (T₄AA) e anti-T₃ (T₃AA) • Os mais frequentes são os TgAA, reportados em 30 a 50% dos hipotiroideus (por tiroidite linfocítica). Foi reportada a presença de TgAA em animais sem hipotiroidismo clínico nem alterações nos restantes parâmetros tiroideus. (Dixon & Mooney, 1999; Kemppainen & Behrend, 2001; Ferguson, 2007) • T₃AA são mais frequentes que T₄AA, e parece existir uma predisposição racial e resultados conflituosos entre diferentes laboratórios e técnicas. (Kemppainen & Behrend, 2001; Ferguson, 2007; Scott-Moncrieff, 2015)
Estimulação da TSH e TRH	• Muito utilizados no passado, excelente método de detecção de hipotiroidismo • Testes de difícil acesso, o recurso à TSH recombinante humana (rhTSH) é complicado por ser bastante caro • Testes de resposta com recurso à TRH são insatisfatórios em cães, por existir uma fraca resposta da T₄ à sua administração (Ramsey, Evans, & Herrtage, 1997; Ferguson, 2007; Scott-Moncrieff, 2015)

Graham (2009), num artigo destinado ao diagnóstico e terapêutica de hipotireoidismo em cães, apresentou uma tabela (anexo II) onde constam as várias apresentações possíveis com recurso aos testes mais frequentes e fiáveis na avaliação da função tiroideia.

A precisão do diagnóstico dos testes de função tiroideia amplifica quando estes são utilizados para confirmar suspeita clínica. Devido à influência das doenças não tiroideias nos valores dos testes tiroideus, é importante descartá-las (Varjonen, 2010). Existem também alguns fármacos que diminuem os níveis das hormonas tiroideias circulantes, bem como certas raças com valores de tT_4 e fT_4 inferiores ao das demais raças, como já referido (Ferguson, 2007; Graham, 2009; Scott-Moncrieff, 2015).

Por vezes é muito difícil confirmar os resultados de um hipotireoidismo primário verdadeiro dada a grande influência de factores externos que influenciam a performance dos testes de função tiroideia. Mesmo sem a presença de qualquer fármaco, ou doença concomitante, o diagnóstico de um hipotireoidismo verdadeiro pode ser um desafio na clínica veterinária. Cabe ao clínico decidir a melhor abordagem, sendo por vezes necessário partir para a suplementação experimental e avaliar a resposta do animal à suplementação (Ferguson, 2007; Scott-Moncrieff, 2015).

1.4.6. Tratamento

1.4.6.1 O Tratamento do Hipotireoidismo

O tratamento de excelência no hipotireoidismo é a suplementação com levotiroxina sódica ($L-T_4$) dado a T_4 ser a principal hormona produzida pela tiróide (Kaptein *et al.*, 1994; Scott-Moncrieff, 2015). A terapêutica com T_3 exógena não é recomendada pois, apesar desta ter melhor absorção gastrointestinal, o seu tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) é inferior, necessitando de administrações mais frequentes, e é mais instável, havendo o risco de se gerar um hipertireoidismo iatrogénico (Scott-Moncrieff, 2014).

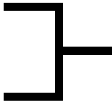
Enquanto que as administrações intravenosas de $L-T_4$ devem equivaler às taxas de produção e degradação de T_4 *in vivo*, administrações orais têm que ter em conta a incompleta absorção gastrointestinal (GI), portanto a dosagem deve ser superior e a administração feita em jejum de forma a aumentar a sua absorção (Le Traon, Burgaud, & Horspool, 2008; Scott-Moncrieff, 2015).

Em veterinária, a L-T₄ é comercializada com uma formulação sólida (Canitroid®, em Portugal) ou líquida (Leventa®) (Plumb, 2011; Drugsite Trust, 2017) e a recomendação do início da terapêutica é numa dose inicial de 20µg/Kg de peso corporal duas vezes por dia (BID) na primeira formulação ou uma vez por dia (SID) na segunda (Plumb, 2011). Dixon, Reid & Mooney (2002) relataram que a administração de 20µg/Kg de peso corporal SID de L-T₄ na formulação sólida pareceu suficiente para o tratamento do hipotiroismo em grande parte dos cães do estudo, porém foi necessário um ajustamento de dose em 45% dos casos. Entretanto, em 2008, após o surgimento da solução oral Leventa®, Le Traon *et al.* compararam a farmacocinética da mesma com a da L-T₄ sólida (Soloxine®), seguindo as recomendações estabelecidas para cada um dos fármacos, constatando que uma dose da solução oral equivale a duas doses da formulação sólida, sendo que ao fim de 24h e 12h, respectivamente, os valores de tT₄ se encontravam dentro dos valores de referência. Van Dijn *et al.* (2014) confirmaram a eficácia da administração de Leventa® de forma continuada, em cães hipotiroídeos.

Um bom indicador da eficácia terapêutica é a melhoria dos sinais metabólicos gerais, como a fraqueza e letargia, e que deve ocorrer logo na primeira semana de suplementação (Panciera, 2001; Dixon *et al.*, 2002). Porém, Panciera (2013) e Scott-Moncrieff (2015) recomendam o primeiro controlo, na ausência de complicações, ao fim de seis a oito semanas, com o intuito de avaliar todos os sistemas afectados. Os sinais neurológicos, se unicamente derivados do hipotiroidismo apresentam rápida regressão, sendo que podem existir sequelas até um ano, dependendo da extensão dos mesmos (Jaggy *et al.*, 1994; Higgins *et al.*, 2006; Bertalan *et al.*, 2013; Scott-Moncrieff, 2014). Os sinais dermatológicos, com a terapêutica adequada, são os mais demorados, levando três a quatro meses a serem corrigidos, podendo ver-se melhorias no pêlo ao fim do primeiro mês (Dixon *et al.*, 2002; Miller *et al.*, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

O tratamento do coma mixedematoso é uma emergência que requer acima de tudo, a estabilização do doente (Henik & Dixon, 2000; Scott-Moncrieff, 2015). Na seguinte tabela (IX) estão esquematizados os procedimentos a seguir perante este quadro:

Tabela IX Estabilização do doente em coma mixedematoso (Henik & Dixon, 2000; Atkinson & Aubert, 2004; Macintire *et al*, 2006; Pullen & Hess, 2006)

⇒	Manter uma via aérea	
	↳ Ventilar se necessário	
↳	Abrir via endovenosa (IV)	
	↳ Hipovolémia	 Inviabilização da absorção gastrointestinal, subcutânea e intramuscular
	↳ Hipometabolismo	
⇒	Aquecimento lento e progressivo	
	↳ Evitar vasodilatação e hipotensão	
⇒	Administração de solução cristalóide isotónica	
	↳ 1º bolus até 20 mL/Kg	
	↳ Suplementada com dextrose se hipoglicémico	
⇒	Administração de L-T4 IV, 1 – 5 µg/Kg cada 12	
	↳ Iniciar com dose mínima em cardíacos e aumentar progressivamente	
	↳ Monitorizar tT4 diariamente	
	▪ Após normalização e retorno do apetite	
	↳ Iniciar suplementação oral a 20 µg/Kg cada 12h (pode iniciar-se durante a suplementação IV)	
⇒	Se existem desordens de coagulação, administrar concentrado de eritrócitos ou plasma fresco (6 – 10 mL/Kg IV)	

O tratamento do hipotiroidismo com outras doenças diagnosticadas

Algumas doenças no cão hipotiroideu requerem um controlo mais cuidadoso, pois a suplementação com L-T₄ pode criar um desequilíbrio nas mesmas (Scott-Moncrieff, 2014).

Doentes cardíacos merecem especial atenção, pois a administração de L-T₄ aumenta a necessidade de oxigénio do miocárdio, podendo causar descompensação cardíaca (Panciera, 1994). Nestes casos a dose inicial de L-T₄ deve ser entre 25 a 50% da dose normal de iniciação (Klein & Ojamaa, 2001; Miller *et al.* 2013; Scott-Moncrieff, 2014).

Em cães com hipoadrenocorticism, o controlo da doença com a devida substituição de mineralocorticóides e glucocorticoides deve ser feito antes da suplementação com L-T₄, dado

esta última aumentar a taxa metabólica e criar um desequilíbrio electrolítico (Scott-Moncrieff, 2014).

Cães com DM e hipotiroidismo devem ser bem controlados dado o hipotiroideu poder ter resistência periférica à insulina, pelo que, a reposição dos valores de T₄ pode aumentar os níveis glicémicos e requerer um ajuste na insulina (Ford *et al.*, 1993).

1.4.6.2 A suplementação no Síndrome da Doença Não Tiroideia

A suplementação de doentes com NTIS tem sido alvo de debate na medicina humana (Chopra, 1996; De Groot, 2006; Adler & Wartofsky, 2007). Enquanto que alguns recomendam a terapêutica com T₃ (Lim *et al.*, 1985; Lim, Tsalikian, & Flanigan, 1989; Hamilton & Stevenson, 1996 ; Hamilton *et al.*, 1998), já que esta não mostrou ser prejudicial (Chopra, 1996), outros sugerem uma terapêutica associada de T₄ e T₃ (Chopra, 1996; DeGroot, 2006). Brent & Hershman (1986) não verificaram qualquer benefício na terapêutica com T₄ em doentes com NTIS grave e valores baixos de T₄ sanguínea. Pensa-se que esta inviabilidade se deva às alterações de conversão periférica mencionadas anteriormente (Mebis & Van den Berghe, 2011).

Dadas as alterações encontradas e a patofisiologia do NTIS no cão não estarem totalmente de acordo com o que tem sido reportado no homem, pouca informação existe sobre a suplementação com HT (Kantrowitz *et al.*, 2001; Mooney *et al.*, 2008).

2. Objectivos

2.1. Contextualização do estudo clínico

Como foi possível observar na revisão bibliográfica do presente trabalho, existe extensa literatura no que se refere às alterações nos valores das HT no homem tanto com o envelhecimento, como perante a doença, sem que, no entanto, existam estudos suficientes que permitam tirar conclusões sobre a eficácia e importância da suplementação, assim como qual a melhor escolha de hormona a suplementar.

Já na medicina veterinária, enquanto que por um lado o número de estudos em cães é substancialmente inferior aos que existem no homem, por outro, grande parte da literatura de revisão refere estudos no homem como modelo para o cão. A recomendação da suplementação no cão sem a confirmação de um hipotiroidismo verdadeiro tem vindo a ser desaconselhada, tal deve-se tanto ao facto da patofisiologia do NTIS no cão não estar totalmente de acordo com a observada no homem, como à fraca informação disponível sobre a mesma no cão, pelo que o presente estudo visa perceber se a suplementação nesses casos deve ou não ser desaconselhada.

2.2. Objectivos do estudo

Na presente dissertação de mestrado realizou-se um estudo retrospectivo cego com o intuito de avaliar a resposta à suplementação com levotiroxina sódica de cães adultos a geriátricos e com doenças não tiroideias, e que apresentavam índices de tT_4 baixos associados a sinais clínicos suspeitos de insuficiente aporte tecidual de HT, tendo assim, como objectivo saber se a suplementação é adequada, através da incrementação dos valores de tT_4 e melhoria dos sinais clínicos apresentados, comparando com a literatura de medicina humana.

3. Material e Métodos

Os dados presentes neste estudo foram recolhidos no Hospital Veterinário VetOeiras, englobando o período compreendido entre 2011 e 2016.

Para a recolha de dados, iniciou-se uma pesquisa no software QVET, de levotiroxina sódica facturada no hospital. De todos os registos obtidos, desprezaram-se os que não eram cães e os que não tinham número de identificação interno. Eliminando os repetidos, ficou-se com uma amostragem de 72 cães que foram assistidos no hospital nesse período de tempo, e alguns pela própria aluna de mestrado. Seguidamente consultou-se o historial clínico de cada um dos elementos e pesquisou-se a presença de registos de análise de tT_4 , aplicando-se os critérios de selecção representados em seguida.

3.1 Critérios de Selecção

3.1.1 Critérios de Inclusão

Para o presente estudo foram incluídos cães:

- Com mais de 5 anos de idade;
- Com informações gerais que os caracterizassem (raça, género, estado fértil, peso);
- Suplementados com levotiroxina sódica;
- Com valores de tT_4 baixa ou normal baixa;
- Que apresentavam sinais clínicos similares a hipotiroidismo;
- Monitorizados com medições de tT_4 e evolução clínica.

3.1.2 Critérios de Exclusão

Excluíram-se do estudo gatos, e todos os animais que tinham sido previamente diagnosticados com hipotiroidismo ou que já fizessem suplementação antes da primeira consulta no hospital. Foram também eliminados animais que fizessem medicações que pudessem interferir com a função tiroideia, como o uso contínuo de corticosteróides. Ainda foram excluídos animais epilépticos medicados com fenobarbital.

Após a aplicação dos critérios de selecção, o presente estudo ficou com uma amostragem de 31 cães.

3.2 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos foram caracterizados com base na tabela VI apresentada na revisão bibliográfica, e adaptados à realidade clínica do estudo, como representado na tabela X.

Tabela X Categorização dos sinais clínicos

Metabólicos	Dermatológicos	Analíticos
Excesso de peso/ aumento de peso	Alopécia	Hipercolesterolémia
	Alterações na pelagem e crescimento do pêlo	
Letargia	Hiperpigmentação	Hipertriglicidémia
	Má cicatrização	
	Dermatite	
Bradicárdia	Otite	Anemia
	Seborreia	

Com o intuito de facilitar o tratamento estatístico dos sinais clínicos, estes foram categorizados em: letargia, excesso/ aumento de peso, sinais dermatológicos e sinais analíticos, mantendo-se, no entanto, a tabela acima referida para os animais admitidos à consulta (T0).

Para a consideração dos sinais clínicos, um animal foi considerado letárgico pelo diálogo do clínico com o tutor, que terá relatado uma diminuição da actividade física, sonolência ou estupor, tal como referenciado. Outro foi considerado com excesso de peso com base na nota clínica de condição corporal (CC) acima de 3,5, numa escala de 1(muito magro) a 5 (obeso), sendo o aumento de peso reportado com base no seguimento do animal na ficha clínica. Um animal foi considerado bradicárdico quando através da auscultação cardíaca o MVI considerou a frequência cardíaca inferior aos parâmetros de referência.

A recolha de sinais analíticos foi feita com consulta na ficha clínica dos resultados dos mesmos ou, quando possível, acesso à própria análise.

3.3 Doseamento de tT_4 , Monitorizações e Fármaco

O doseamento de tT_4 foi feito com recurso ao SNAPshot Dx Analyzer, da IDEXX, presente no Hospital, sendo os valores recolhidos classificados com base na indicação do laboratório representada na tabela XI:

Assim, para T0, apenas foram admitidos animais com tT₄ nos parâmetros Baixo ou Baixo Normal, e nos controlos (T1, T2 e T3) considerou-se o Intervalo Terapêutico enunciado Normal, acrescentando-se o parâmetro Alto para animais com valores acima dos 4,0 µg/dL de forma a fazer uma melhor monitorização.

Os controlos de tT₄ foram feitos quatro a seis horas após a administração do fármaco.

Tabela XI Resultados da tT₄ (Adaptado de IDEXX, 2017)

Parâmetro	Valor analítico
Baixo	< 1,0µg/dL
Baixo Normal	1,0 - 2,0µg/dL
Normal	1,0 - 4,0µg/dL
Alto	> 4,0µg/dL
Intervalo Terapêutico	2,1 - 5,4µg/dL

Em todos os animais se administrou uma dose inicial de 20µg/kg de levotiroxina sódica. Foram apenas incluídos animais suplementados com Canitroid® ou Leventa®. A administração destes fármacos foi feita com base na recomendação do laboratório de cada um, sendo o Canitroid® administrado duas vezes por dia e o Leventa® uma vez por dia, ambos em jejum.

Ao fim de cada controlo, quando necessário, procedeu-se ao ajustamento de dose, numa proporção de 25%.

3.4 Doenças Concomitantes

Os animais presentes no estudo apresentavam, na sua maioria, doenças concomitantes que foram agrupadas em quatro grupos:

- **Doenças Degenerativas** – Doenças crónicas, entre as quais doenças degenerativas cardíacas e renais, osteopatias, neuropatias.
- **Doenças Dermatológicas** – Doenças dermatológicas recorrentes ou prolongadas;
- **Doenças Endócrinas** – Diagnóstico prévio de doença endócrina, controlada ao momento T0;
- **Doenças Neoplásicas** – Diagnóstico citológico ou histopatológico de doença neoplásica. Inclusos animais a fazer quimioterapia.

3.5 Monitorização da Evolução Clínica dos Animais

Neste estudo foram definidos quatro momentos temporais, tempo 0 (T0), tempo 1 (T1), tempo 2 (T2) e tempo 3 (T3).

O T0 foi definido como a primeira consulta do animal para o presente estudo, da qual resultou o início da suplementação com L-T₄. O MVI presente optou pela suplementação do animal com base na sua avaliação clínica, história pregressa e doseamento de tT₄ compatíveis com hipofunção da tiróide. Ainda foi delimitado um plano de acompanhamento do animal que se traduziu nas monitorizações, T1, T2 e T3, num período de quatro a oito semanas (margem de erro até duas semanas), como recomenda a bibliografia (Panciera, 2013; Scott-Moncrieff, 2015).

Nas monitorizações, T1, T2 e T3, os animais foram sujeitos a um exame clínico, onde se avaliou a evolução dos sinais clínicos, doseou-se a tT₄ e ajustou-se a dose do fármaco, se necessário.

Apesar da preferência de que todos os animais estudados tivessem comparecido aos quatro momentos de avaliação, não foram excluídos animais que não concluíram os três controlos.

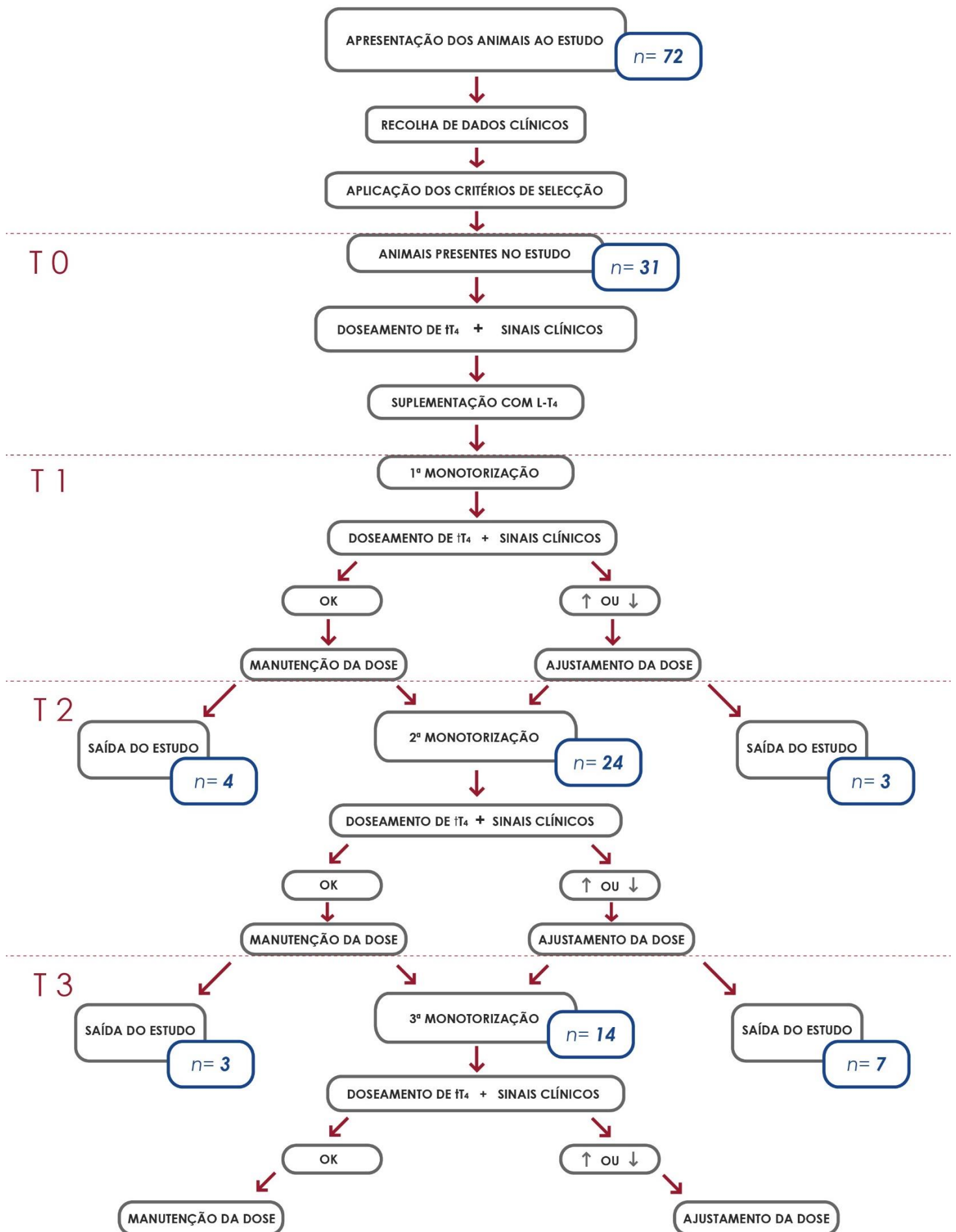
Foram excluídos do estudo animais que não cumpriram os tempos de monitorização ou que não apresentaram avaliação clínica no seguimento.

3.6 Análise Estatística

A análise estatística do presente estudo foi feita a partir de uma base de dados criada no software Microsoft® Excel® 2016, e com recurso ao programa informático SPSS® Statistics 22.

Foi realizada uma análise estatística descritiva, com recurso a análise de frequências e medidas de tendência central. Foi ainda realizada uma análise inferencial, com recurso a testes de associação de chi-quadrado.

3.7 Organigrama do estudo



4. Resultados

4.1 Caracterização da amostra

A amostra recolhida pelo presente estudo consistiu num total de 31 cães (n=31), sendo destes 54,8% machos, e 45,2% fêmeas e 29,0% esterilizados e 71,0% inteiros.

Quanto à raça, o gráfico enunciado abaixo mostra a sua distribuição:

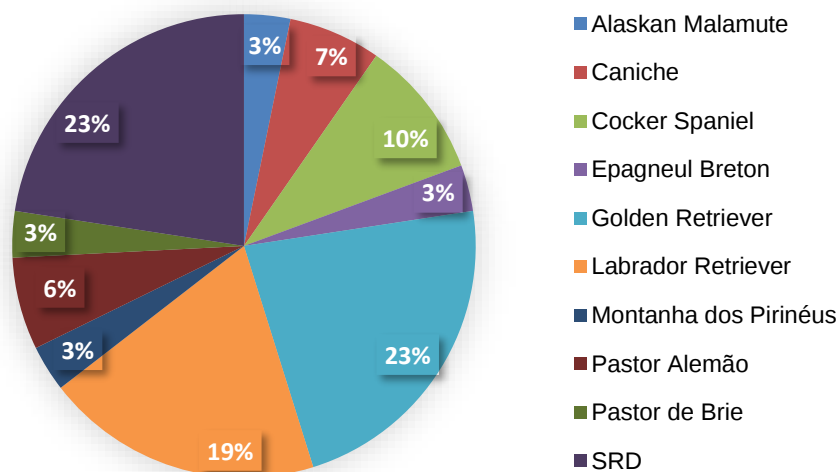


Gráfico 1 Distribuição das raças dos animais em estudo

Quanto à idade, todos os indivíduos tinham uma idade superior a 5 anos, com média de $10,32 \pm 2,993$.

Em relação ao peso, 12,9% (4/31) dos animais eram de porte pequeno (até 10 kg), 19,4% de porte médio (entre 11 e 29 kg) e os restantes 67,7% aos cães de porte grande, acima dos 29 Kg.

4.2 Análise ao Tempo 0

Em relação à tT₄, 61,3% (19/31) dos animais apresentava valores baixos e 38,7% (12/31) normais-baixos.

Os sinais clínicos e dados analíticos no T0 são apresentados na tabela XII.

Tabela XII Sinais clínicos ao T0

	N	Frequência	% válida
Excesso/ aumento de peso	31	22	70,9%
Letargia	30	25	83,3%
Bradicárdia	23	4	17,4%
Sinais dermatológicos	31	18	58,1%
Alopécia	31	6	19,4%
Alterações de pelagem e crescimento	31	4	12,9%
Hiperpigmentação	31	3	9,7%
Má cicatrização	31	4	12,9%
Dermatite	31	8	25,8%
Otite	30	3	10,0%
Seborreia	27	3	11,1%
Sinais analíticos	22	2	9,1%
Hipercolesterolémia	21	0	0,0%
Hipertriglicidémia	20	0	0,0%
Anemia	22	2	9,1%

Em relação a fármaco utilizado para a suplementação, 74,2% (23/31) dos animais foi suplementado com Canitroid® e os restantes 25,8% (8/31) foram suplementados com Leventa®.

Quanto à distribuição das doenças concomitantes, o gráfico 2 representa a frequência e percentagem das mesmas.

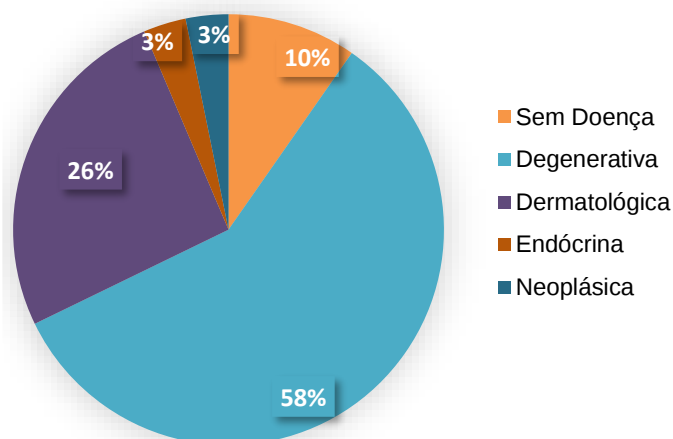


Gráfico 2 Distribuição das doenças concomitantes

Nas doenças degenerativas, foi frequente verificar-se mais do que uma doença no mesmo animal. Assim, 61,1% (n=11) dos animais apresentava doença neurológica, 38,9% (n=7) com compressão medular ou espondiloses, 11,1% (n=2) com síndrome vestibular, 5,6% (n=1) com epilepsia e disfunção cognitiva, respectivamente. 33,3% (n=6) apresentava

osteoartrite moderada a severa, dos quais 27,8% (n=5) apresentava displasia da anca. 22,2% (n=4) era doente cardíaco, um caso apresentava insuficiência da tricúspide, dois degenerescência da mitral e o último regurgitação da tricúspide com insuficiência da mitral. 16,7% apresentava insuficiência renal crónica (IRC), e por último, 5,6% (n=1) Apresentava Síndrome da Degenerescência Súbita Adquirida da Retina (SARDS).

Dentro das doenças dermatológicas, as piodermas, as dermatites e as otites correspondem, cada uma a 25% dos casos (n=2), havendo um caso (12,5%) de dermatite seborreica e outro de alergia cutânea (causa indeterminada) (12,5%).

Quanto às doenças endócrinas e neoplásicas, apenas um animal apresentava uma e outra, sendo a doença endócrina concorrente diagnosticada, diabetes mellitus (DM), que se encontrava controlada ao T0, e a doença neoplásica um mioepitelioma maligno da glândula mamária que foi submetido a excisão cirúrgica.

4.3 Análise do acompanhamento dos casos

Relativamente à linha temporal utilizada, todos os cães estiveram presentes em T0 e em T1, porém em T2 compareceram 77,4% (24/31) da amostra inicial, e em T3 apenas 45,2% (14/31) da amostra fez a monitorização.

Dos animais não seguidos em T2 e T3 (n=17), 41,2% (7/17) normalizaram os valores de tT4, 29,4% (5/17) não compareceram mais e os restantes 29,4% (5/17) morreram.

Quanto aos ajustamentos de dose, 28% (28/100) das medições efectuadas sofreram um ajustamento de 25% acima ou abaixo da dose anterior.

4.3.1 Avaliação e monitorização da tT4 ao longo do tempo

Para melhor compreender a evolução da tT4, estão abaixo representados dois gráficos, um contínuo com a evolução das médias dos valores absolutos ao longo do tempo (gráfico 3) e outro de barras com as percentagens dos valores categorizados (gráfico 4).

O gráfico 3 mostra a evolução da média dos valores absolutos de tT4 ao longo do tempo e pode-se verificar que o seu valor inicial é de 0,73µg/dL [IC95% (0,587; 0,873)], ao T1 de 2,7µg/dL [IC95% (1,077; 4,383)], ao T2 2,36µg/dL [IC95% (1,048; 3,672)] e ao T3 de 2,64µg/dL [IC95%(1,636; 3,644)].

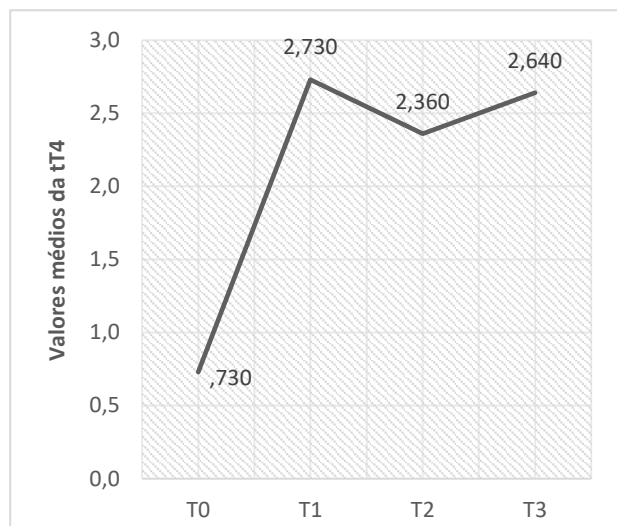


Gráfico 3 Médias das tT4 absolutas ao longo do tempo

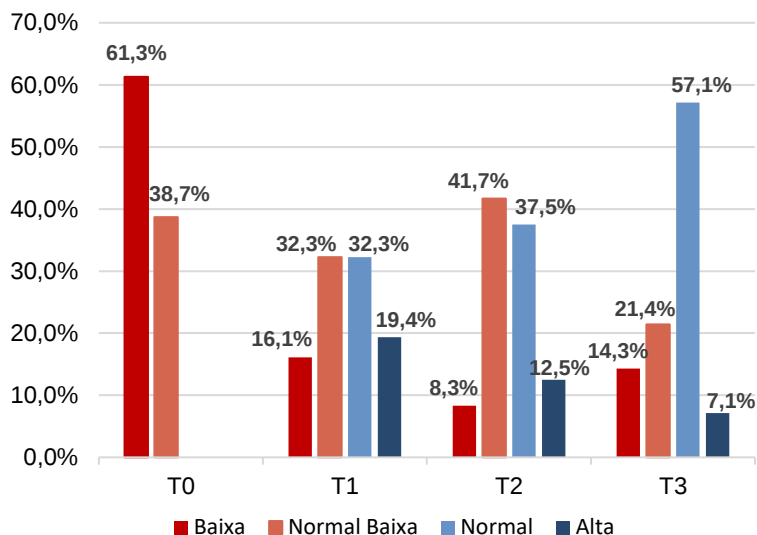


Gráfico 4 Variação da tT4 ao longo do tempo

4.3.2 Avaliação e monitorização dos sinais clínicos ao longo do tempo

Para que seja possível compreender as alterações que ocorreram nos sinais clínicos ao longo do estudo, os Gráficos 5 a 8 representam a monitorização dos mesmos. Ao T0 apenas podem estar presentes ou ausentes e nos restantes tempos (T1, T2 e T3), está representada a sua monitorização com ausências, manutenção, melhorias, agravamentos e overdose (observada num só caso).

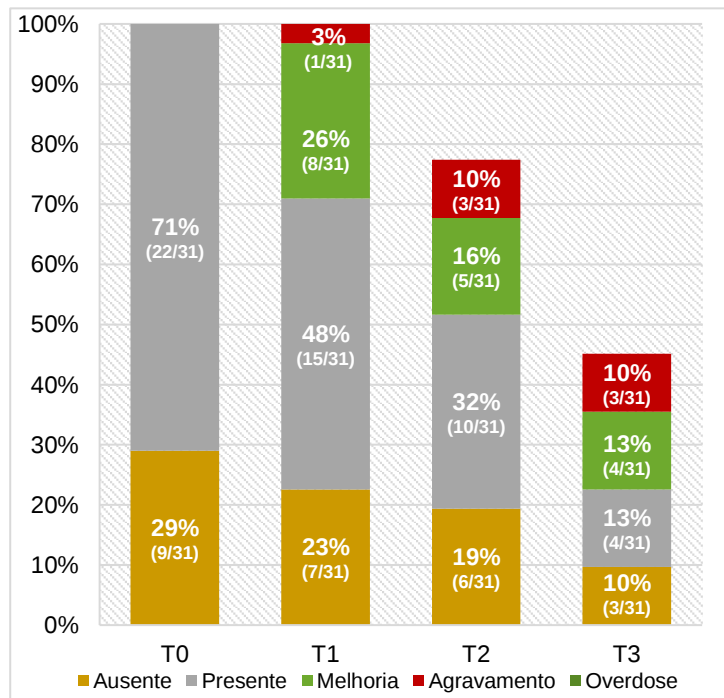


Gráfico 5 Monitorização do Aumento de Peso

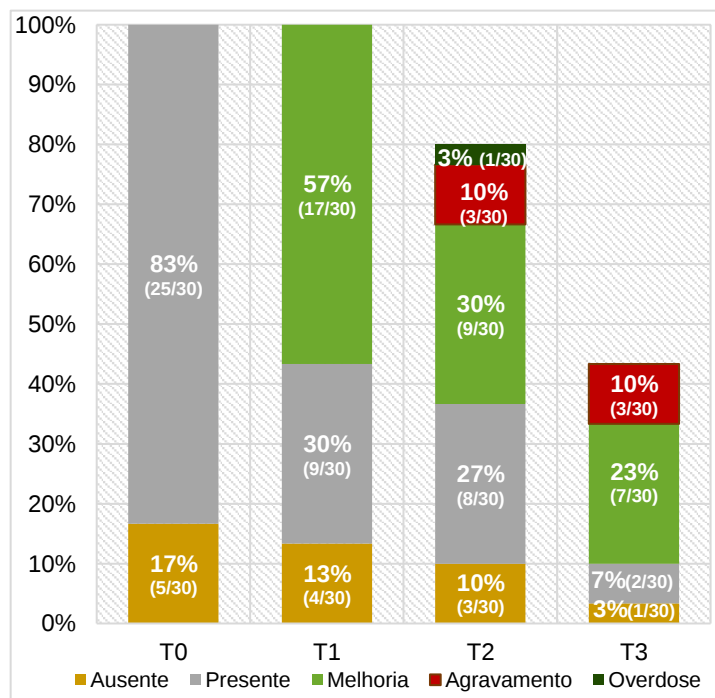


Gráfico 6 Monitorização da Letargia

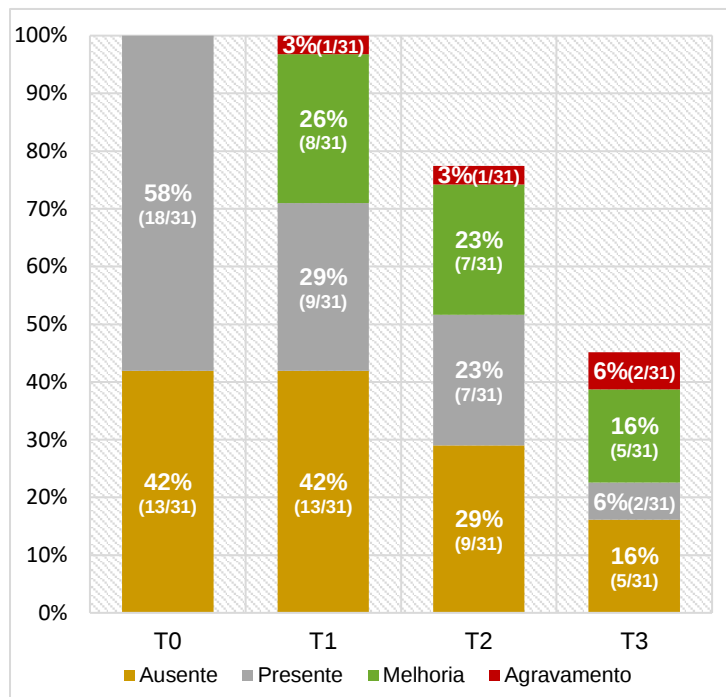


Gráfico 7 Monitorização dos Sinais Dermatológicos

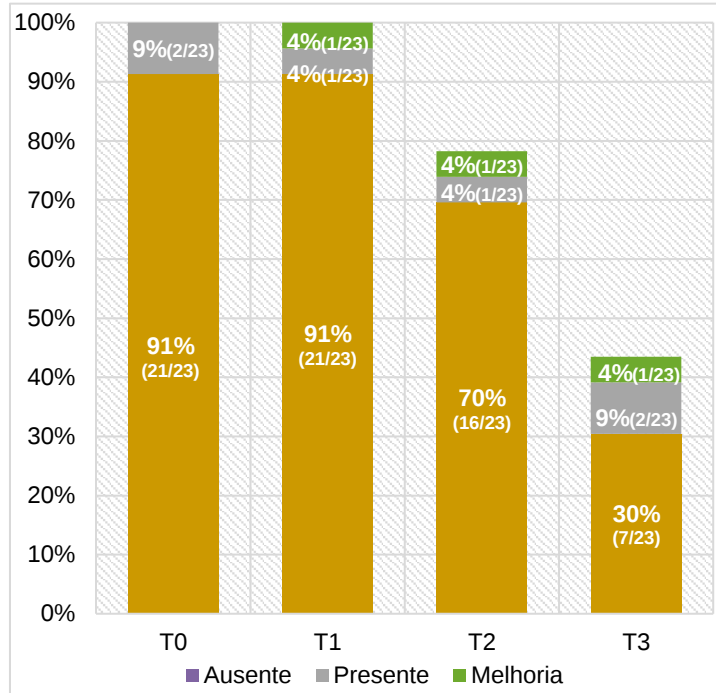


Gráfico 8 Monitorização dos Sinais Analíticos

Dado o número de animais ter diminuído em T2 e T3, os gráficos 9, 10 e 11 representam a evolução dos animais que apresentavam aumento de peso, letargia e sinais dermatológicos, respectivamente, ao T1, momento em que a amostra se apresentou completa.

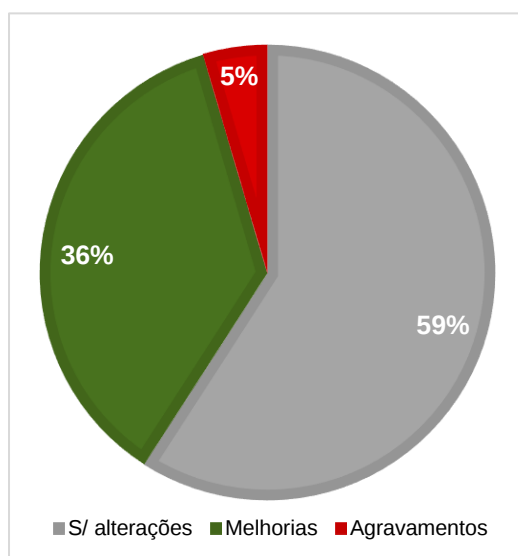


Gráfico 9 Monitorização do Aumento de Peso ao T1

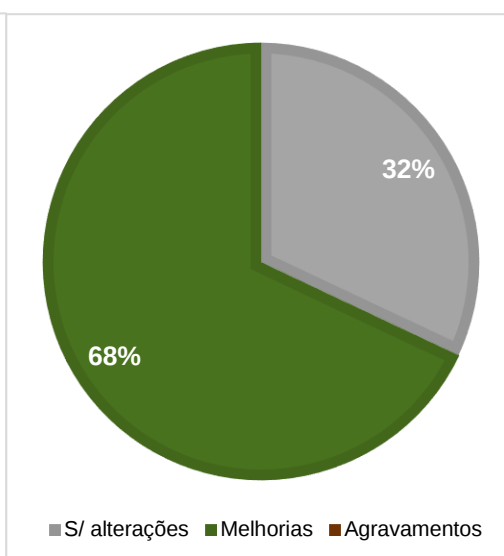


Gráfico 10 Monitorização da Letargia ao T1

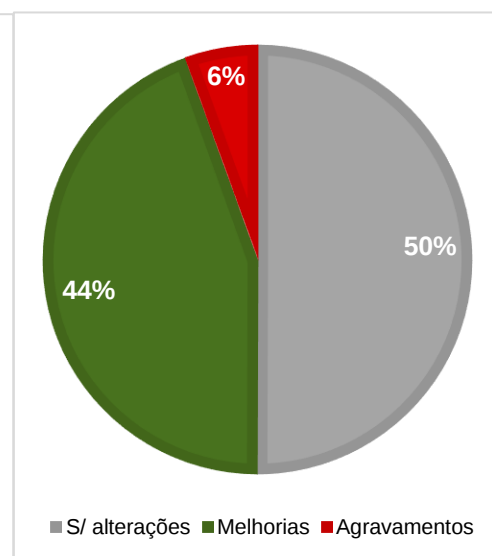


Gráfico 11 Monitorização dos Sinais Dermatológicos ao T1

4.3.3 Evolução da tT₄ com os sinais clínicos

Para analisar a evolução da tT₄ com os sinais clínicos, associou-se cada parâmetro dos mesmos com os respectivos valores absolutos de tT₄. Assim, os gráficos 12, 13 e 14 correspondem à monitorização dos animais que apresentavam aumento de peso, letargia e sinais dermatológicos, observando-se a evolução da tT₄ em animais que mantiveram, melhoram e agravaram em cada um desses sinais clínicos.

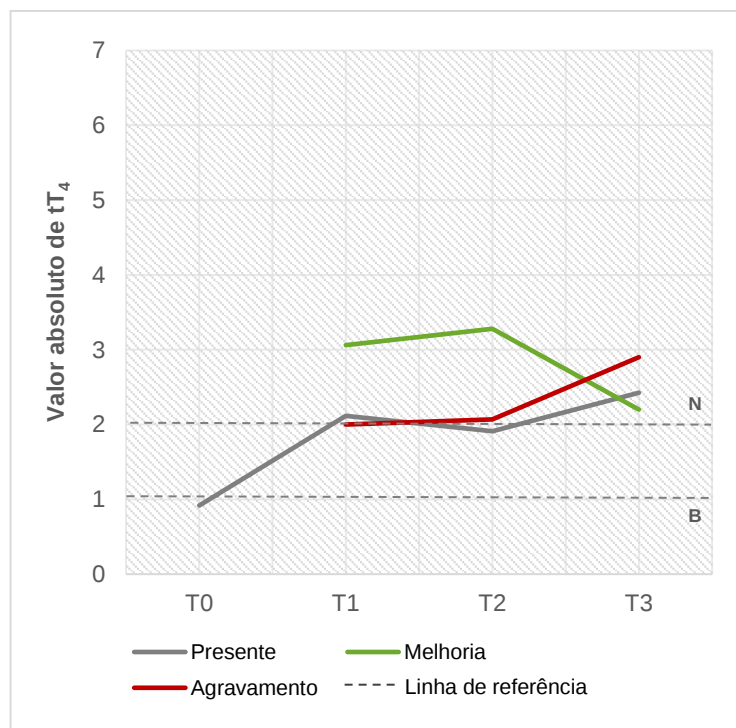


Gráfico 12 Evolução da tT₄ com o Aumento de Peso
N - Normal

B – Baixo;

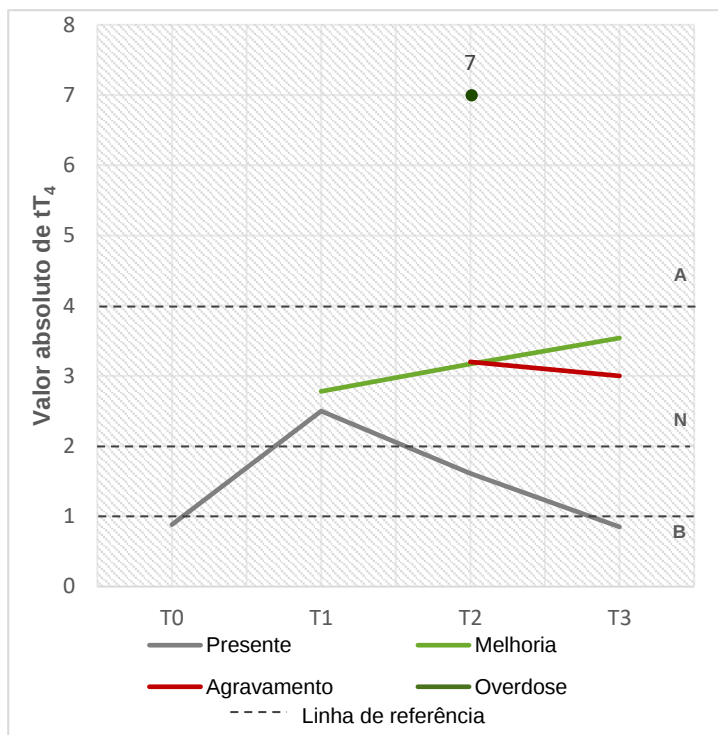


Gráfico 13 Evolução da tT₄ com a Letargia
N – Normal; A – Alto

B – Baixo;

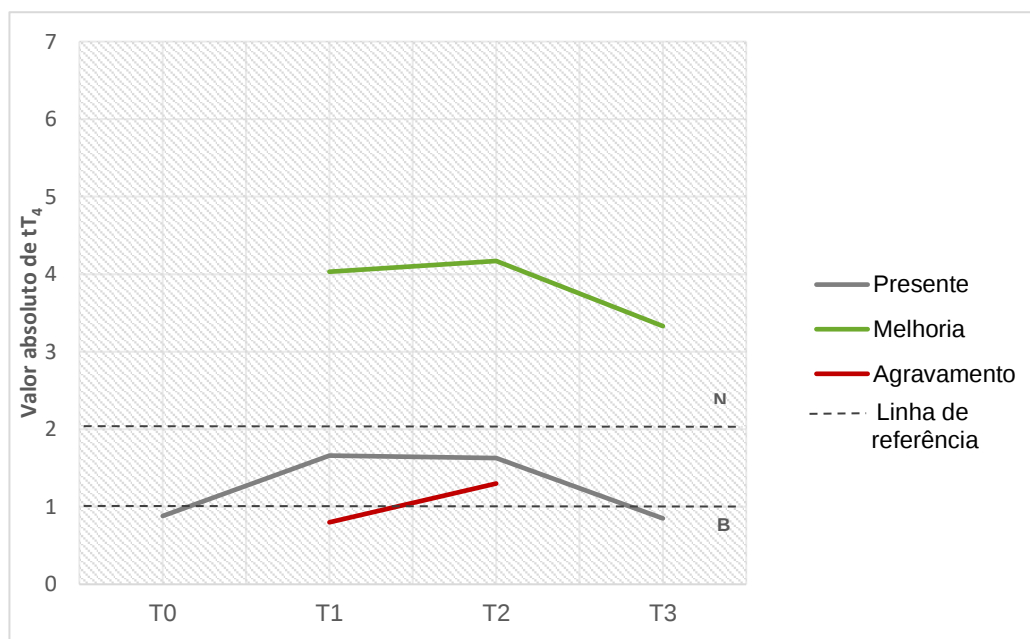


Gráfico 14 Evolução da tT₄ com os Sinais Dermatológicos

B – Baixo; N - Normal

Dada a fraca amostragem e inespecificidade dos sinais analíticos, bem como o surgimento de novos casos ao T3, não se representou graficamente a sua relação com os valores absolutos da tT_4 , não se verificando também qualquer relação relevante entre os dois.

4.3.4 Influência das doenças concomitantes na evolução da T_4 total

O seguinte gráfico (15) representa a evolução da tT_4 entre o início da suplementação (T0) e a primeira monitorização (T1) em cada categoria de doença concomitante.

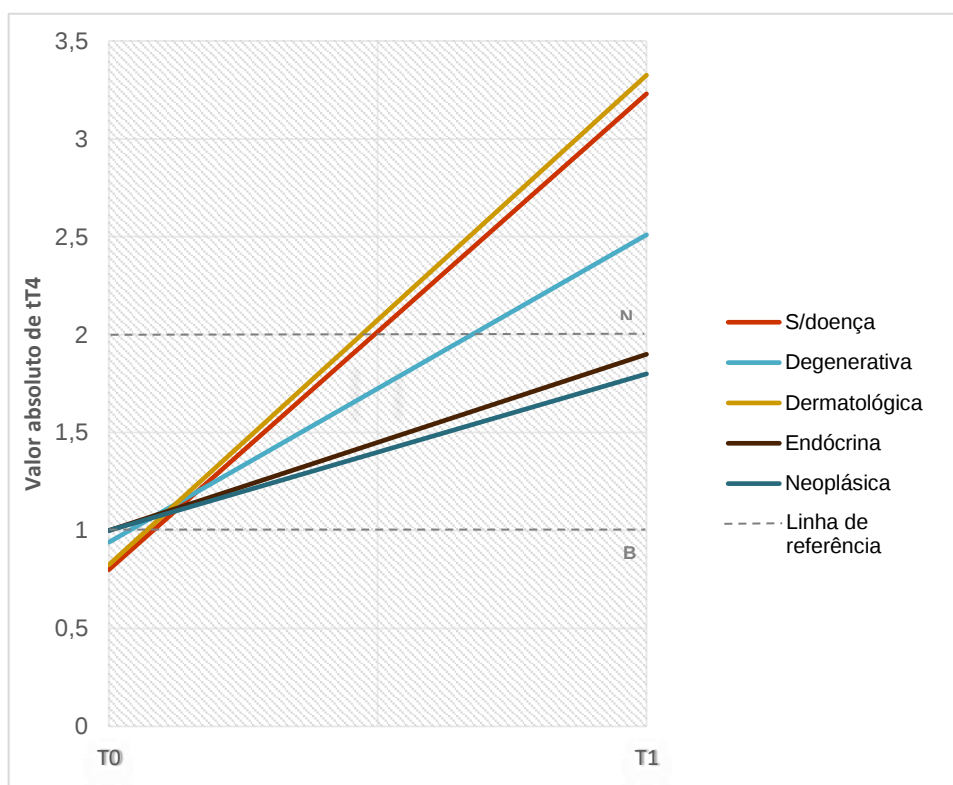


Gráfico 15 Influência das doenças concomitantes na média dos valores de tT_4 B – Baixo; N – Normal

Para acompanhar o seguimento dos animais nos restantes tempos (T2 e T3), estão representados os gráficos de barras 16, 17 e 18, que se referem a animais sem doença concomitante, animais com doença degenerativa e animais com doença dermatológica. Observa-se uma queda em T2 nos animais sem doença, com regularização em T3. Nas restantes doenças (gráfico 17 e 18), verifica-se uma tendência para a normalidade.

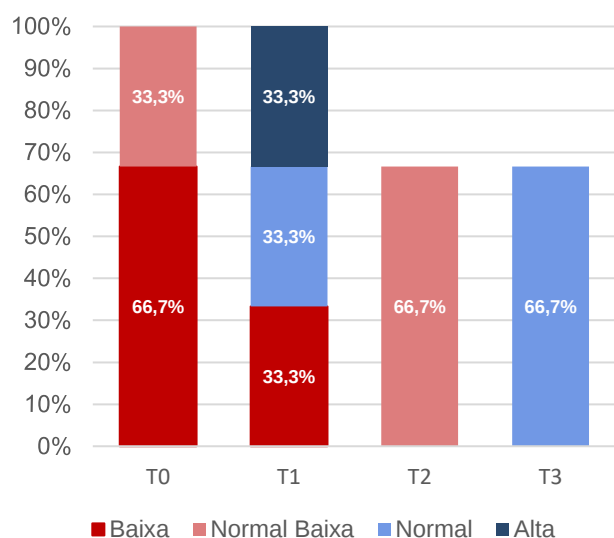


Gráfico 16 Evolução da tT₄ em animais sem doença concomitante (n=3)

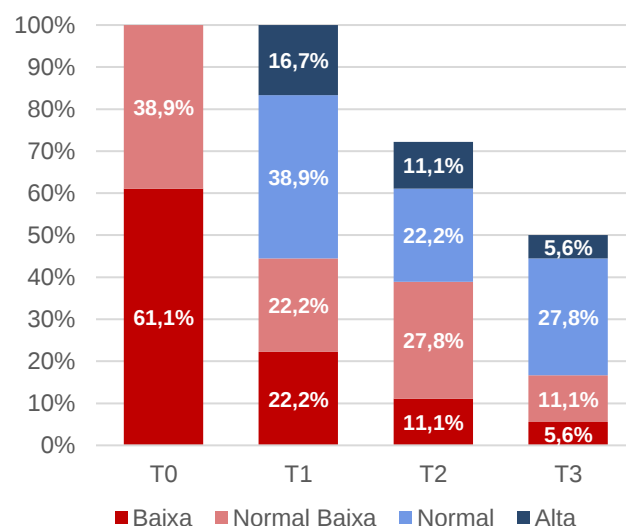


Gráfico 17 Evolução da tT₄ em animais com doença degenerativa (n=18)

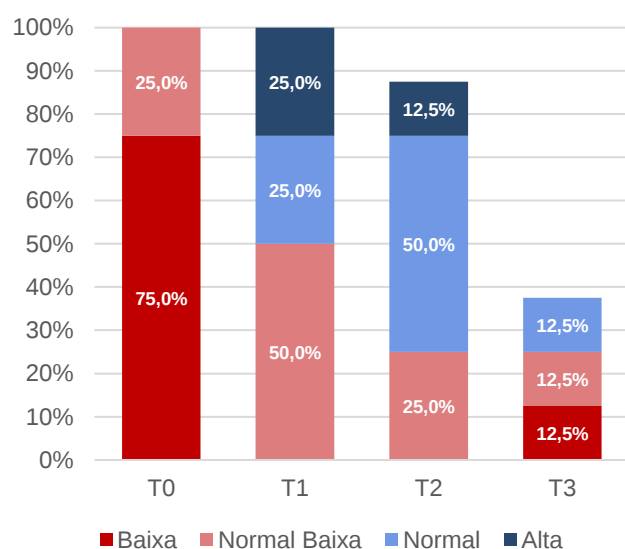


Gráfico 18 Evolução da tT₄ em animais com doença dermatológica (n=8)

No que se refere às restantes doenças (neoplásica e endócrina), cada uma foi representada por um só animal. O animal com doença neoplásica diminuiu o valor de tT₄ em T2, morrendo antes do T3 e o animal com doença endócrina apresentou valores de tT₄ dentro da normalidade no seguimento.

5. Discussão

Para a presente dissertação, procedeu-se à recolha de dados de 31 cães suplementados com L-T₄ numa unidade veterinária, por apresentarem um quadro clínico compatível com insuficiente aporte de hormonas tiroideias aos tecidos, comprometendo assim, o metabolismo orgânico.

A amostra encontrava-se bem distribuída quanto ao género e, apesar de elevada percentagem de cães inteiros, 71%, não se apresentaram registos de sinais clínicos do foro reprodutor, estando de acordo com Panciera (2001) que reportou que a percentagem destes é inferior a 1%.

A média da idade foi de $10,32 \pm 2,993$, sendo apenas incluídos animais com mais de 5 anos. A intenção da inclusão de animais geriátricos ou a entrar na geriatria no presente estudo, prende-se ao que tem vindo a ser descrito na literatura sobre a associação entre envelhecimento e diminuição dos valores tiroideus. Gonzalez & Quadri (1988), Reimers *et al.* (1990), Lawler *et al.* (2007) observaram, no cão, essa diminuição dos valores das HT circulantes com a idade, indo ao encontro do reportado em medicina humana, e que Mariotti *et al.* (1995) descreve num extenso artigo de revisão. Também foram reportadas, quer por Gonzalez & Quadri (1988) no cão, quer por Olsen *et al.* (1978) no homem, alterações no eixo HHT com o envelhecimento, nomeadamente a diminuição da resposta da TSH à TRH. Garantir o pleno estado de saúde do geriátrico não é simples e Chacal & Drake (2007) referiram que muitas das alterações que têm vindo a ser reportadas como fisiológicas, são, na realidade, resultado de doenças tiroideias subclínicas ou resultado de uma doença não tiroideia não diagnosticada. Além de que Frolkis *et al.* (1973) e Cizza *et al.* (1992) estudaram as alterações morfo-histológicas da glândula tiróide, quer do homem, quer do rato idoso, e que podem comprometer a função tiroideia. Apesar de no cão não se terem encontrado o mesmo tipo de estudos específicos para a glândula tiróide, Mosier (1989), Davies (1996) e Fortney (2004) reportaram alterações tecidulares degenerativas no cão geriátrico.

Quanto à distribuição racial, existiu maior representação de cães de raça Golden Retriever (23%) e Labrador Retriever (19%). Scott-Moncrieff (2015) refere ambas as raças entre as mais frequentemente diagnosticadas com hipotireoidismo.

No que se refere ao peso, 67,7% da amostra compreendeu animais de porte grande, com mais de 29 Kg, indo ao encontro de Rijnberk & Kooistra (2010), que referem existir maior casuística de cães de raças grandes com hipotiroidismo.

Quanto aos sinais clínicos existentes no T0 do estudo, observou-se alguma disparidade quando comparados com a literatura. É importante mencionar que a literatura referente aos sinais clínicos no cão apenas tem em conta animais diagnosticados com hipotiroidismo.

Assim sendo, tendo como base de comparação as populações hipotiroídeas caninas reunidas por Panciera (2001), o presente estudo apresentou uma maior frequência em duas das principais alterações metabólicas relatadas, o Aumento/Excesso de Peso e a Letargia, presentes em 70,9% e 83,3% da amostra, respectivamente, contrastando com os 49% e 48% descritos nas referidas populações hipotiroídeas.

No estudo de Panciera (2001), em relação aos sinais dermatológicos, estes encontraram-se presentes em 60 a 80% dos casos e no presente estudo apresentaram-se em 58,1% dos animais, número ligeiramente inferior da referida literatura. A alopecia, sinal dermatológico mais reportado no hipotiroídeu, com uma prevalência de 40%, esteve presente em apenas 19,4% neste estudo, sendo que ainda 12,9% apresentou alterações de pelagem e crescimento, podendo, em diagnóstico mais tardio resultar numa alopecia evidente. Já a dermatite apresentou maior prevalência neste estudo, 25,8% em contraste com os 14% de Panciera (2001), porém, deve ser tido em conta que 26% dos animais deste estudo apresentava doença dermatológica recorrente, e como tal, uma possível causa de NTIS, sendo este uma possível causa da atipicidade dos sinais dermatológicos.

Os sinais analíticos presentes na amostra não se apresentaram em concordância com a literatura. A hipercolesterolémia e hipertriglicidémia estão amplamente reportadas, em 75 e 88% dos casos, respectivamente, porém, em 21 e 20 animais avaliados para esses parâmetros no estudo, não foram observadas. Quanto à presença de anemia, 9,1% dos animais apresentou este sinal analítico, contrastando com os 36% do estudo de Panciera (2001). Uma vez mais, verifica-se uma discrepância entre os sinais apresentados e a bibliografia o que pode ser justificado pela ausência de um quadro de hipotiroidismo verdadeiro e sim de NTIS.

Com recurso aos gráficos da monitorização dos sinais clínicos ao longo do tempo (gráficos 5-8) observou-se uma evolução relativamente constante dos mesmos. Para fins comparativos da evolução clínica com a bibliografia, recorreu-se maioritariamente às alterações

observadas em T1, também representadas nos gráficos 9 a 11, tendo-se recorrido às restantes monitorizações (T2 e T3) apenas para analisar situações pontuais relevantes. Avaliando a média de tT_4 nos quatro tempos (T0, T1, T2, T3), verificou-se uma subida para valores dentro do intervalo terapêutico ainda ao T1, passando de $0,73\mu\text{g/dL}$ para $2,73\mu\text{g/dL}$. Ao T2 e T3 os valores mantiveram-se relativamente constantes. A avaliação da evolução da tT_4 com os sinais clínicos ao longo do tempo pode apresentar algumas dificuldades no presente estudo. A diminuição da amostra ao T2 e ao T3 impede uma monitorização fiel da amostra, especialmente porque se sabe que a saída do estudo não foi por opção do clínico, mesmo em casos de normalização, mas sim por vontade do tutor que não compareceu mais às monitorizações ou adiou as mesmas, o que se encontra explicado no diagrama do estudo.

Ao fim do T1, 68% dos animais com o sinal clínico letargia (57% dos animais avaliados para o parâmetro) apresentaram melhorias, sendo este dado um valor positivo, não atinge os 85-90% reportados por Dijn *et al.* (2014) e LeTraon *et al.* (2009) em animais hipotiroídeos. No entanto, a percentagem de melhorias continuou a manter-se com o decorrer do estudo, não sendo possível precisar a percentagem final de animais que não responderam à terapêutica devido à saída de indivíduos do estudo.

Assim, analisando a evolução da tT_4 com a letargia (gráfico 13) em T1, a média dos valores de tT_4 dos animais que melhoraram no sinal clínico foi superior à dos que se mantiveram letárgicos, apresentando uma subida contínua da média até ao fim do estudo (T3). Verifica-se assim a sua importância para este estudo, reflectindo o bem-estar do animal, o que é bastante relevante para os objectivos propostos inicialmente.

Quanto ao aumento/excesso de peso, 36% dos animais perdeu peso entre T0 e T1. Este valor é superior ao reportado por Dijn *et al.* (2014) ao fim de quatro semanas (22,2%). Já ao longo do estudo observa-se uma diminuição da proporção de melhorias em relação aos restantes parâmetros desta categoria, apresentando percentagens inferiores aos 52% reportados por LeTraon *et al.* (2009) ao fim da monitorização.

A avaliação da categoria aumento/excesso de peso é bastante complexa dada a multiplicidade de factores que contribuem para o mesmo. Como se observou em T0, a percentagem de animais com este sinal clínico no presente estudo é bastante superior à reportada noutros estudos com hipotiroídeos, tal pode ser devido ao sedentarismo, a alimentação com ração hipercalórica ou inadequado doseamento da mesma, assim como outros

factores externos ao metabolismo tiroideu. Sabe-se ainda que a restrição calórica pode causar uma diminuição dos valores de tT_4 (Daminet *et al.*, 2003).

A análise da evolução da tT_4 nesta categoria remete ao citado sobre a sua relação com a bibliografia entre T0 e T1 e a ausência da mesma na continuação estudo, como é possível observar no gráfico 12, onde se verifica uma relação entre melhorias (perda de peso) e normalização de tT_4 nos primeiros controlos, que se perde ao longo do estudo, ainda se verificando uma normalização da tT_4 em animais que mantiveram e que aumentaram o peso.

Em relação à evolução dos sinais dermatológicos ao longo do estudo, logo ao fim do primeiro controlo (T1), 44,4% dos animais que apresentavam o sinal clínico melhoram, e ao fim do estudo (T3), a proporção manteve-se relativamente constante, não atingindo os valores reportados por LeTraon *et al.* (2009), em que 68% dos animais recuperou totalmente do mesmo. É de ressaltar que os sinais clínicos apresentados neste estudo foram bastante atípicos, com a concomitância de doença dermatológica em 26% dos animais.

Também os sinais dermatológicos parecem relacionar-se com a média dos valores de tT_4 , já que animais que não apresentaram alterações da sua condição dermatológica não conseguiram normalizar os níveis de tT_4 . O mesmo se observou em animais que agravaram esta condição clínica. Estes valores vão ao encontro do estudo de Rudas *et al.* (1994), que registaram alterações na desiodação periférica da T_4 em cães com alopecia bilateral simétrica sem no entanto apresentarem disfunção tiroideia primária. Os animais do mesmo estudo ainda apresentaram valores séricos de T_3 baixos e valores de T_4 no limite inferior, o que tem sido reportado em medicina humana por Docter (1993), Hennemann *et al.* (2001), Bianco *et al.* (2002), Jansen *et al.* (2005) e Holtorf (2014) que têm vindo a estudar os mecanismos que alteram o metabolismo periférico das HT.

Quanto à progressão dos sinais analíticos, verificou-se uma melhoria em metade dos animais que apresentava o sinal clínico (em T1), porém este sinal clínico sofreu uma evolução particular porque tanto em T2 como em T3 surgiram novos casos, sendo importante reforçar a presença de doenças concomitantes e a sua influência neste sinal. A baixa presença deste sinal também não permite tirar conclusões para o estudo.

Relativamente às doenças concomitantes, Scott-Moncrieff (2015) refere que, no cão, as doenças mais comuns no NTIS são neoplasias, doença renal, doença hepática, doença cardíaca, doença neurológica, desordens infecciosas e cetoacidose diabética. Wartofsky & Burman (1982),

Cavalieri (1991), Adler & Wartofsky (2007) e Neto (2016) reportam, no homem, entre as mais comuns, a doença renal, a doença hepática, a DM, a doença cardíaca e estados críticos de doença. No presente estudo, na categoria de doenças degenerativas, encontraram-se animais com doença renal e cardíaca, como reportado em humana, e doença neurológica como reportado em veterinária. Ainda se verificou a presença de OA moderada a grave, o que não está de acordo com Paradis *et al.* (2003), que não observaram uma relação entre OA e valores de tT_4 baixos.

No presente estudo o único doente neoplásico apresentava ainda outras doenças, entre elas, hérnias discais, hepatomegalias e alterações cardíacas, não sendo relevante para a discussão, embora segundo Scott-Moncrieff (2012, 2015) e Vail *et al.* (1994), exista uma associação entre neoplasia e diminuição dos valores das HT no cão, a presença das restantes doenças não permitem fazer a referida associação.

No que se refere à influência das doenças concomitantes na evolução da tT_4 (gráfico 15), verificou-se um aumento mais acentuado quer em animais sem doença, quer em animais com doença dermatológica, o que pode dever-se ao facto de não existir um comprometimento sistémico desses animais. Animais com doenças degenerativas não atingiram valores tão elevados, e o animal com neoplasia não chegou a normalizar. Estes dados vão ao encontro dos estudos de Elliot *et al.* (1995) e de Kantrowitz *et al.* (2001) que observaram uma diminuição mais acentuada de tT_4 quanto maior o comprometimento do estado de saúde do animal, estando de acordo com o referido na medicina humana (McIver & Gorman, 1997; Iglesias *et al.*, 2009; Wajner & Maia, 2012)

Uma das dificuldades do estudo foi a confirmação da presença do NTIS da amostra. Na prática clínica o diagnóstico de hipotiroidismo resulta da associação de sinais clínicos compatíveis com esta doença, associados a uma diminuição dos valores de T_4 circulante e aumento da TSH basal, sendo que a medição de fT_4d aumenta a fiabilidade do diagnóstico (Ferguson, 2007; Graham, 2009; Panciera, 2013; Scott-Moncrieff, 2015). Porém, é importante referir que Mooney *et al.* (2008) em veterinária, Lim *et al.* (1977) e Kaptein *et al.* (1988) em humana, reportaram diminuições nos valores da fT_4 em doentes não hipotiroídeos. Chopra (1996) reportou irregularidades na TSH basal de pessoas com NTIS, e no cão estão reportados falsos positivos com certas doenças concomitantes e falsos negativos em hipotiroídeos verdadeiros (Ramsey *et al.*, 1997; Kooistra *et al.*, 2000; Kantrowitz *et al.*, 2001; Kemppainen & Behrend, 2001; Ferguson, 2007). Estas inconsistências dificultam a utilização da abordagem convencional na confirmação de um hipotiroidismo primário em casos da presença de um NTIS,

sendo que é importante mencionar que Cavalieri (1991), Mariotti *et al.* (1995) e McIver & Gorman (1997) referem que em medicina humana, a incidência de uma verdadeira doença tiroideia em doentes hospitalizados é inferior a 1%, mesmo que 40 a 70% dos casos apresente alterações nos valores tiroideus e, apesar de no passado, se ter assumido que esta diminuição seria fisiológica e sem influência no estado clínico, Chopra (1996), DeGroot (2006) e Golombek (2008) vieram a contestar este pressuposto e propor que, se existem alterações no metabolismo periférico das hormonas tiroideias, então existe insuficiente aporte das mesmas aos tecidos o que pode comprometer o estado clínico do doente.

Os resultados do presente estudo revelaram que, efectivamente, houve uma resposta positiva à terapêutica em grande parte dos animais, ao contrário do que seria de se esperar. A patofisiologia do NTIS no cão ainda se encontra pouco estudada, pelo que não é possível compreender completamente a origem da quebra dos valores circulantes de tT_4 , e do porquê da eficácia da sua suplementação no presente estudo, quando em humana, Brent & Hershman (1986) não conseguiram subir os valores de tT_4 . No entanto é importante ter em conta a associação em humana de diminuições dos valores de tT_4 nos doentes críticos e que Kaptein *et al.* (1981), Afandi *et al.* (2000) e Warner & Beckett (2010) reportam diminuições nas proteínas transportadoras das HT nesses estados de doença, o que pode justificar o insucesso de Brent & Hershman (1986), sendo necessários mais estudos para tirar conclusões. Ainda assim Chopra (1996) e DeGroot (2006) reportaram o sucesso da suplementação conjunta de T_3 e T_4 em doentes cardíacos.

Limitações do estudo

Dada a natureza retrospectiva e clínica do presente estudo verificaram-se algumas limitações, nomeadamente o registo clínico heterogéneo acerca de cada doente. Isto e a falta de protocolo de atuação para este tipo de casos levou a que a população fosse constituída por doentes muito heterogéneos e em número reduzido, tendo influenciado a análise inferencial dos resultados, impossibilitando a obtenção de conclusões significativas.

De forma a contornar estas limitações sugere-se a realização de novo estudo, onde se incluía um grupo de controlo, com uma amostra maior e o mais homogénea possível, podendo para isto estipular-se medições de T_4 livre, TSH e T_3 . Além disso, todas as reavaliações deveriam ser criteriosamente registadas, com recurso a filmagens e escalas de condição corporal, entre outras, bem como os observadores devem estar familiarizados com o protocolo em causa.

Dos 17 animais que não seguiram até ao fim do estudo, cinco morreram por causas externas não relacionadas com o estudo, enquanto os restantes 12 saíram do estudo por incumprimento da parte dos tutores. Deste modo, evidenciou-se a importância de sensibilizar os tutores para a necessidade de controlo constante quer da analítica bioquímica, quer dos sinais clínicos apresentados pelo doente em tratamento.

Por fim, seria importante desenvolver estudos com dados mais concretos do metabolismo periférico das hormonas tiroideias no cão, quer em animais aparentemente saudáveis, quer em cães doentes, e estabelecer relação com a medicina humana.

6. Conclusão

Com o envelhecimento existem vários processos que podem comprometer os níveis circulantes das HT e, apesar de se ter vindo a considerar a diminuição dos valores das HT um processo natural do envelhecimento, vários estudos têm demonstrado a sua relação com processos de doença e alterações degenerativas próprias da idade avançada.

No presente estudo observou-se a presença de diminuição das concentrações circulantes de tT_4 em animais geriátricos e com doenças concomitantes, associados a sinais clínicos compatíveis com quebra metabólica, tais como aumento de peso, letargia e alterações dermatológicas. Apesar de não se ter confirmado a presença de um hipotiroidismo verdadeiro e dessa confirmação ser desaconselhada na concomitância de doenças por falsos positivos, considerou-se a suplementação com o intuito de melhorar o bem-estar do animal.

Mesmo não tendo sido possível obter uma amostra que permitisse verificar a relevância estatística do estudo, a análise dos resultados revelou uma diminuição dos sinais clínicos apresentados à primeira consulta do estudo, e consequentemente melhoria do estado clínico geral dos animais. Note-se que estas melhorias não são só positivas do ponto de vista clínico para o doente, como o são para o tutor que lida com ele diariamente. Nestes casos é necessária uma monitorização constante do doente com a finalidade de verificar a evolução dos valores de tT_4 , juntamente com os sinais clínicos apresentados, de modo a poder criar-se uma escala de evolução ao longo do tempo, a qual servirá de ferramenta de auxílio no diálogo com o tutor.

De futuro deveriam desenvolver-se mais estudos com a finalidade de se criar um possível protocolo clínico de suplementação de T_4 em animais com NTIS, por forma a standardizar a suplementação destes casos. Ainda assim, concluiu-se com o presente estudo que a suplementação destes doentes originou uma população clínica hemodinamicamente equilibrada, contribuindo positivamente para o bem-estar desses cães.

Bibliografia

Adams, W. H., Walker, M. A., Daniel, G. B., Petersen, M. G., & Legendre, A. M. (1995). Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma in 7 Dogs Utilizing ¹³¹I. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 36 (5), 417-424.

Adler, S. M., & Wartofsky, L. (2007). The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 36, 657-672.

Afandi, B., Schussler, G. C., Arafeh, A.-H., Boutros, A., Yap, M. G., & Finkelstein, A. (2000). Selective Consumption of Thyroxine-Binding Globulin During Cardiac Bypass Surgery. *Metabolism*, 49 (2), 270-274.

Angstwurm, M. W., Schopohl, J., & Gartner, R. (2004). Selenium Substitution has no Direct Effect on Thyroid Hormone Metabolism in Critically Ill Patients. *European Journal of Endocrinology*, 151, 47-54.

Arthur, J. R., Nicol, F., Hutchinson, A. R., & Beckett, G. J. (1990). The Effects of Selenium Depletion and Repletion on the Metabolism of Thyroid Hormones in the Rat. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 39, 101-108.

Atkinson, K., & Aubert, I. (2004). Myxedema Coma Leading to Respiratory Depression in a Dog. *Can Vet J*, 45, 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, 507-512.

Basu, G., & Mohapatra, A. (2012). Interactions Between Thyroid Disorders and Kidney Disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16 (2), 204-213.

Benjamin, S. A., Saunders, W. J., Lee, A. C., Angleton, G. M., Stephens, L. C., & Mallinckrodt, C. H. (1997). Non-Neoplastic and Neoplastic Thyroid Disease in Beagles Irradiated during Prenatal and Postnatal Development. *Radiation Research*, 147 (4), 422-430.

Benjamin, S. A., Stephens, L. C., Hamilton, B. F., Saunders, W. J., Lee, A. C., Angleton, G. M., *et al.* (1996). Associations between Lymphocytic Thyroiditis, Hypothyroidism, and Thyroid Neoplasia in Beagles. *Vet Pathol*, 33, 486-484.

Bertalan, A., Kent, M., & Glass, E. (2013). *Neurologic Manifestations of Hypothyroidism in Dogs*. Retrieved Junho 20, 2017, from Vetlearn.com: http://assets.prod.vetlearn.com.s3.amazonaws.com/8c/6fdc50872f11e2935e005056ad4734/file/PV0313_Bertalan_CE.pdf

Bharat, Hijam, D., Gangte, D., Lalnunpui, Premchand, Devi, I., *et al.* (2013). Thyroid Status in Diabetes Mellitus. *J Glycomics Lipidomics*, 3 (1), 1-4.

Bianchi, G. P., Zoli, M., Marchesini, G., Volta, U., Vecchi, F., Bonazzi, C., *et al.* (1991). Thyroid Gland Size and Function in Patients with Cirrhosis of the Liver. *Liver*, 11, 71-77.

Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocrine Reviews*, 23, 38-89.

Boari, A., & Aste, G. (2003). Diagnosis and Management of Geriatric Canine Endocrine Disorders. *Veterinary Research Communications*, 27 (1), 543-554.

Borzio, M., Caldara, R., Borzio, F., Piepoli, V., Rampini, P., & Ferrari, C. (1983). Thyroid Function Tests in Chronic Liver Disease: Evidence for Multiple Abnormalities Despite Clinical Euthyroidism. *Gut*, 24, 631-636.

Braverman, L. E., Dawber, N. A., & Ingbar, S. H. (1966). Observations concerning the Binding of Thyroid Hormones in Sera of Normal Subjects of Varying Ages. *Journal of Clinical Investigations*, 45 (8), 1273-1279.

Brearley, M. J., Hayes, A. M., & Murphy, S. (1999). Hypofractionated Radiation Therapy for Invasive Thyroid Carcinoma in Dogs: A Retrospective Analysis of Survival. *J Small Anim Pract*, 40, 206-210.

Brent, G. A., & Hershman, J. M. (1986). Thyroxine Therapy in Patients with Severe Nonthyroidal Illnesses and Low Serum Thyroxine Concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 63 (1), 1-8.

Brenta, G. (2010). Diabetes and Thyroid Disorders. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 10, 172-177.

Burrows, A. W., Skakespear, R. A., Hesch, R. D., Cooper, E., Aickin, C. M., & Burke, C. W. (1975). Thyroid Hormones in the Elderly Sick: "T4 Euthyroidism". *British Medical Journal*, 4, 437-439.

Capen, C. C., & Martin, S. L. (2003). The Thyroid Gland. In M. H. Pineda, & M. P. Dooley, *McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction* (5^a ed., pp. 35-66). Iowa: Iowa State Press.

Cavalieri, R. R. (1991). The Effects of Nonthyroid Disease and Drugs on Thyroid Function Tests. *Medical Clinics of North America*, 75 (1), 27-39.

Chahal, H. S., & Drake, W. M. (2007). The Endocrine System and Ageing. *Journal of Pathology*, 211, 173-180.

Chen, H. J. (1984). Age and Sex Difference in Serum and Pituitary Thyrotropin Concentrations in the Rat: Influence by Pituitary Adenoma. *Experimental Gerontology*, 19 (1), 1-6.

Chopra, I. J. (1996). Nonthyroidal Illness Syndrome or Euthyroid Sick Syndrome. *Endocrine Practice*, 2 (1), 45-52.

Chopra, I. J. (1997). Euthyroid Sick Syndrome: Is It a Misnomer? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82 (2), 329-334.

Chopra, I. J., Huang, T.-S., Beredo, A., Solomon, D. H., Tecu, G., & Mead, J. (1985). Evidence for an Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of Thyroxine to 3,5,3'-Triiodothyronine in Sera of Patients with Nonthyroidal Illnesses. *The Endocrine Society*, 60 (4), 666-672.

Cizza, G., Brady, L. S., Calogero, A. E., Bagdy, G., Lynn, A. B., Kling, M. A., *et al.* (1992). Central Hypothyroidism Is Associated with Advanced Age in Male Fischer 344/N Rats: In Vivo and in Vitro Studies. *Endocrinology*, 131 (6), 2672-2680.

Corrêa da Costa, V. M., & Rosenthal, D. (1996). Effect of Aging on Thyroidal and Pituitary T4-5'-Deiodinase Activity in Female Rats. *Life Sciences*, 59 (18), 1515-1520.

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. *J Vet Intern Med*, 15, 539-546.

Damiet, S., Jeusette, I., Duchateau, L., Diez, M., Van de Maele, I., & De Rick, A. (2003). Evaluation of Thyroid Function in Obese Dogs and in Dogs Undergoing a Weight Loss Protocol. *J Vet Med A*, 50, 213-218.

Davies, M. (1996). An Introduction to Geriatric Veterinary Medicine. In M. Davies, *Canine and Feline Geriatrics* (pp. 4-17). Library of Veterinary Practice.

De Groot, L. J. (2006). Non-thyroidal Illness Syndrome is a Manifestation of Hypothalamic-pituitary Dysfunction, and in View of Current Evidence Should be Treated with Appropriate Replacement Therapies. *Crit Care Clin*, 22, 57-86.

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

Dixon, R. M., Reid, S. W., & Mooney, C. T. (1999). Epidemiological, Clinical, Haematological and Biochemical Characteristics of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Record*, 145, 481-487.

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

Docter, R., Krenning, E. P., Jong, M., & Hennemann, G. (1993). The sSck Euthyroid Syndrome: Changes in Thyroid Hormone Serum Parameters and hormone Metabolism. *Clinical Endocrinology*, 39, 499-518.

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

Donda, A., & Lemarchand-Béraud, T. (1989). Aging Alters the Activity of 5'-Deiodinase in the Adenohypophysis, Thyroid Gland, and Liver of the Male Rat. *Endocrinology*, 124 (3), 1305-1309.

Donda, A., Reymond, M. J., Zurich, M. G., & Lemarchand-Béraud, T. (1987). Influence of Sex and Age on T3 Receptors and T3 Concentration in the Pituitary Gland of the Rat: Consequences on TSH Secretion. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 54, 29-34.

Drugsite Trust. (2017, 11 8). *Levothyroxine*. Retrieved from Drugs.com: <https://www.drugs.com/international/levothyroxine.html>

Eiler, H. (2006). Glândulas Endócrinas. In W. O. Reece, *Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos* (12^a ed., pp. 577-622). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Elliott, D. A., King, L. G., & Zerbe, C. A. (1995). Thyroid Hormone Concentrations in Critically Ill Canine Intensive Care Patients. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 5 (1), 17-23.

Engler, D., & Burger, A. G. (1984). The Deiodination of the Iodothyronines and of Their Derivatives in Man. *Endocrine Reviews*, 5 (2), 151-184.

Epstein, M., Kuehn, N. K., Landsberg, G., Lascelles, B. D., Marks, S. L., Schaedler, J. M., & Tuzio, H. (2005). AAHA Senior Care Guidelines for Dogs and Cats. *Am Anim Hosp Assoc*, 41, 81-91.

Fein, H. G., & Rivlin, R. S. (1975). Anemia in Thyroid Diseases. *Medical Clinics of North America*, 59 (5), 1133-1145.

Feingold, K. R., & Elias, P. M. (1987). Endocrine-skin Interactions. *J Am Acad Dermatol*, 17 (6), 921-940.

Feinstein, E. I., Kaptein, E. M., Nicoloff, J. T., & Massry, S. G. (1982). Thyroid Function in Patients with Nephrotic Syndrome and Normal Renal Function. *Am. J. Nephrol.*, 2, 70-76.

Ferguson, D. C. (2007). Testing for Hypothyroidism in Dogs. *Vet Clin Small Anim*, 37, 647-669.

Fineman, L. S., Hamilton, T. A., Gortari, A., & Bonney, P. (1998). Cisplatin Chemotherapy for Treatment of Thyroid Carcinoma in Dogs: 13 Cases. *Am Anim Hosp Assoc*, 34, 109-112.

Ford, S. L., Nelson, R. W., Feldman, E. C., & Niwa, D. (1993). Insulin Resistance in Three Dogs with Hypothyroidism and Diabetes Mellitus. *J Am Vet Med Assoc*, 202 (9), 1478-1480.

Fortney, W. D. (2004). Geriatrics and Aging. In J. D. Hoskins, *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat* (2^a ed., pp. 1-5). Missouri: Elsevier Saunders.

Frolkis, V. V., Verzhikovkaya, N. V., & Valueva, G. V. (1973). The Thyroid and Age. *Exp. Geront*, 8, 285-296.

Gaffney, G. W., Gregerman, R. I., & Shock, N. W. (1962). Relationship of Age to the Thyroidal Accumulation, Renal Excretion and Distribution of Radioiodine in Euthyroid Man. *The Endocrine Society*, 22, 784-794.

Gardner, D. F., Carithers, R. L., & Utiger, R. D. (1982). Thyroid Function Tests in Patients with Acute and Resolved Hepatitis B Virus Infection. *Annals of Internal Medicine*, 96, 450-452.

Gartner, R. (2009). Selenium and Thyroid Hormone Axis in Critical Ill States: An Overview of Conflictig View Points. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23, 71-74.

Gavin, L. A., McMahon, F. A., Castle, J. N., & Cavalieri, R. R. (1978). Alterations in Serum Thyroid Hormones and Thyroxine-Binding Globulin in Patients with Nephrosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 46 (1), 125-130.

Gerritsen, R. J., van den Brom, W. E., & Stokhof, A. A. (1996). Relationship Between Atrial Fibrillation and Primary Hypothyroidism in the Dog. *Vet Quart*, 18, 49-51.

Golombek, S. G. (2008). Nonthyroidal Illness Syndrome and Euthyroid Sick Syndrome in Intensive Care Patients. *Seminars in Perinatology*, 32, 413-418.

Gonzalez, E., & Quadri, S. K. (1988). Effects of Aging on the Pituitary-thyroid Axis in the Dog. *Experimental Gerontology*, 23 , 151-160.

Gouveia, S., Leitão, F., Ribeiro, C., & Carrilho, F. (2016). Fatores de Interferência no Estudo da Função Tiroideia. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*, 11 (2), 277-286.

Graham, P. (2009, Fev). Canine hypothyroidism: diagnosis and therapy. *In Practice*, 77-82.

Graham, P. A., Nachreiner, R. F., & Provencher-Bolliger, A. L. (2001). Lymphocytic Thyroiditis. *Vet Clin North Am*, 31 (5), 915-933.

Graham, P. A., Refsal, K. R., & Nachreiner, R. F. (2007). Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism. *Vet Clin Small Anim*, 37, 617-631.

Greco, D. S., & Harpold, L. M. (1994). Immunity and the Endocrine System. *Vet Clin Small Anim*, 24 (4), 765-782.

Gregerman, R. I., & Crowder, S. E. (1963). Estimation of Thyroxine Secretion Rate in the Rat by the Radioactive Thyroxine Turnover Technique: Influences of Age, Sex and Exposure to Cold. *The Endocrine Society*, 72 (3), 382-392.

Gregerman, R. I., Gaffney, G. W., & Shock, N. W. (1962). Thyroxine Turnover in Euthyroid Man with Special Reference to Changes with Age. *Journal of Clinical Investigation*, 41 (11), 2065-2074.

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). Thyroid Metabolic Hormones. In A. C. Guyton, & J. E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (12^a ed., pp. 907-919). Philadelphia: Saunders Elsevier.

Hamilton, M. A., & Stevenson, L. W. (1996). Thyroid Hormone Abnormalities in Heart Failure: Possibilities for Therapy. *Thyroid*, 6 (5), 527-529.

Hamilton, M., Stevenson, L., Fonarow, G., Steimle, A., Goldhaber, J., & Child, J. (1998). Safety and Hemodynamic Effects of Intravenous Triiodothyronine in Advanced Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol*, 81, 443-447.

Hansen, J. M., Skovsted, L., & Siersbaek-Nielsen, K. (1975). Age Dependent Changes in Iodine Metabolism and Thyroid Function. *Acta Endocrinologica*, 79, 60-65.

Harman, S. M., Wehmann, R. E., & Blackman, M. R. (1984). Pituitary-Thyroid Hormone Economy in Healthy Aging Men: Basal Indices of Thyroid Function and Thyrotropin Responses to Constant Infusions of Thyrotropin Releasing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 58 (2), 320-326.

Harvey, R. C., & Paddleford, R. R. (1999). Management of Geriatric Patients: A Common Occurrence. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29 (3), 683-699.

Hayek, M. G., & Davenport, G. M. (1998). Nutrition and Aging in Companion Animals. *Journal of Anti-Aging Medicine*, 1 (2), 117-123.

Henik, R. A., & Dixon, R. M. (2000). Intravenous Administration of Levothyroxine for treatment of Suspected Myxedema Coma Complicated by Severy Hypothermia in a Dog. *JAVMA*, 216 (5), 713-717.

Herrmann, J., Heinen, E., Kroll, H. J., Rudorff, K. H., & Kruskemper, H. L. (1981). Thyroid Function and Thyroid Hormone Metabolism in Elderly People Low T3-Syndrome in Old Age? *Klin Wochenschr*, 59, 315-323.

Hesch, R. D., Gatz, J., Juppner, H., & Stubbe, P. (1977). TBG-Dependency of Age Related Variations of Thyroxine and Triiodothyronine. *Horm Metab Res*, 9, 141-146.

Higgins, M. A., Rossmeisl Jr., J. H., & Panciera, D. L. (2006). Hypothyroid-associated Central Vestibular Disease in 10 dogs: 1999-2005. *J Vet Intern Med*, 1363-1369.

Hill, R. C., Beale, K. M., & Sundstrom, D. A. (2001). Effects of Racing and Training on Serum Thyroid Hormone Concentrations in Racing Greyhounds. *AJVR*, 62 (12), 1969-1972.

Hollander, C. S., Thompson, R. H., Barrett, P. V., & Berlin, N. I. (1967). Repair of the Anemia and Hyperlipidemia of the Hypothyroid Dog. *Endocrinology*, 81, 1007-1017.

Holtorf, K. (2014). Thyroid Hormone Transport into Cellular Tissue. *Journal of Restorative Medicine*, 3, 53-68.

Hotta, H., Ooka, H., & Sato, A. (1991). Changes in Basal Secretion Rates of Thyroxine and 3,3',5-Triiodothyronine from the Thyroid Gland during Aging of the Rat. *Japanese Journal of Physiology*, 41, 75-84.

Huang, H. H., Steger, R. W., & Meites, J. (1980). Capacity of Old Versus Young Male Rats to Release Thyrotropin (TSH), Thyroxine (T4) and Triiodothyronine (T3) in Response to Different Stimuli. *Experimental Aging Research*, 6 (1), 3-12.

Huang, T.-S., Boado, R. J., Chopra, I. J., Solomon, D. H., & Teco, G. N. (1987). The Effect of Free Radicals on Hepatic. *The Endocrine Society*, 121 (2), 498-503.

IDEXX Laboratories, I. (2017). *Total T4 Testing Guide: Canine Hypothyroidism*. Retrieved Junho 4, 2017, from IDEXX: <https://www.idexx.com/files/small-animal-health/products-and-services/analyzers/catalyst-dx-analyzer/total-t4-algorithm.pdf>

Iglesias, P., Muñoz, A., Prado, F., Guerrero, M. T., Macías, M. C., Ridruejo, E., *et al.* (2009). Alterations in Thyroid Function Tests in Aged Hospitalized Patients: Prevalence, Aetiology and Clinical Outcome. *Clinical Endocrinology*, 70, 961-967.

Jaggy, A., Oliver, J. E., Ferguson, D. C., Mahaffey, E. A., & Glaus Jun, T. (1994). Neurological Manifestations of Hypothyroidism: A Retrospective Study of 29 Dogs. *J Vet Intern Med*, 8, 328-336.

Jang, M., & DiStefano III, J. J. (1985). Some Quantitative Changes in Iodothyronine Distribution and Metabolism in Mild Obesity and Aging. *Endocrinology*, 116 (1), 457-468.

Jansen, J., Friesema, E. C., Milici, C., & Visser, T. J. (2005). Thyroid Hormone Transporters in Health and Disease. *Thyroid*, 15 (8), 757-768.

Kaelin, S., Watson, D. J., & Church, D. B. (1986). Hypothyroidism in the Dog: A Retrospective Study of Sixteen Cases. *J Small Anim Pract*, 27, 533-539.

Kano, T., Kojima, T., Takahashi, T., & Muto, Y. (1987). Serum Thyroid Hormone Levels in Patients with Fulminant Hepatitis: Usefulness of rT3 and the rT3/T3 Ratio as Prognostic Indices. *Gastroenterol Jpn.*, 22 (3), 344-353.

Kantrowitz, L. B., Peterson, M. E., Melián, C., & Nichols, R. (2001). Serum Total Thyroxine, Total Triiodotironine, Free Thyroxine, and Thyrotropin Concentrations in Dogs with Nonthyroidal Disease. *JAVMA*, 219 (6), 765-769.

Kaptein, E. M. (1996). Thyroid Hormone Metabolism and Thyroid Diseases in Chronic Renal Failure. *Endocrine Reviews*, 17 (1), 45-63.

Kaptein, E. M., Feinstein, E. I., Nicoloff, J. T., & Massry, S. G. (1983). Serum Reverse Triiodothyronine and Thyroxine Kinetics in Patients with Chronic Renal Failure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57 (1), 181-189.

Kaptein, E. M., Grieb, D. A., Spencer, C. A., Wheeler, W. S., & Nicoloff, J. T. (1981). Thyroxine Metabolism in the Low Thyroxine State of Critical Nonthyroidal Illnesses. *J Clin Endocrinol Metab*, 53, 764-771.

Kaptein, E. M., Hays, M. T., & Ferguson, D. C. (1994). Thyroid Hormone Metabolism: A Comparative Evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 24 (3), 431- 463.

Kaptein, E. M., Quion-Verde, H., Chooljian, C. J., Tang, W. W., Friedman, P. E., Rodriquez, H. J., *et al.* (1988). The thyroid in End-Stage Renal Disease. *Medicine*, 67 (3), 187-197.

Katzeff, H. L. (1990). Increasing Age Impairs the Thyroid Hormone Response to Overfeeding. *Society for Experimental Biology and Medicine*, 194, 198-203.

Kehrer, J. P. (1993). Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. *Critical Reviews in Toxicology*, 23 (1), 21-48.

Kemppainen, R. J., & Behrend, E. N. (2001). Diagnosis of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31 (5), 951-962.

Kim, B. (2008). Thyroid Hormone as a Determinant of Energy Expenditure and the Basal Metabolic Rate. *Thyroid*, 18 (2), 141-144.

Klein, I., & Ojamaa, K. (2001). Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *N Engl J Med*, 344 (7), 501-508.

Klein, M. K., Powers, B. E., Withrow, S. J., Curtis, C. R., Straw, R. C., Ogilvie, G. K., *et al.* (1995). Treatment of Thyroid Carcinoma in Dogs by Surgical Resection Alone: 20 Cases (1981-1989). *J Am Vet Med Assoc*, 206 (7), 1007-1009.

Klug, T. L., & Adelman, R. C. (1979). Altered Hypothalamic-Pituitary Regulation of Thyrotropin in Male Rats during Aging. *Endocrinology*, 104 (4), 1136-1142.

Kooistra, H. S., Diaz-Espinera, M., van den Brom, W. E., & Rijnberk, A. (2000). Secretion patterns of Thyroid-stimulating Hormone in Dogs During Euthyroidism and Hypothyroidism. *Dom Anim Endocrinol*, 18, 19-29.

Kosowicz, J., Malczewska, B., & Czekalski, S. (1980). Serum Reverse Triiodothyronine (3,3',5'-L-triiodothyronine) in Chronic Renal Failure. *Nephron*, 26, 85-89.

Kowalewski, K., & Kolodej, A. (1977). Myoelectrical and Mechanical Activity of Stomach and Small Intestine in Hypothyroid Dogs. *Digestive Diseases*, 22 (3), 235-240.

Krotkiewski, M. (2000). Thyroid Hormones and Treatment of Obesity. *Int J Obes*, 24 (2), 116-119.

Ladenson, P. W. (1990). Recognition and Management of Cardiovascular Disease Related to Thyroid Dysfunction. *The American Journal of Medicine*, 88, 638-641.

Larsen, P. R., Davies, T. F., Schlumberger, M.-J., & Kay, I. D. (2003). Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In P. R. Larsen, H. M. Kronenberg, S. Melmed, & K. S. Polonsky, *Williams Textbook of Endocrinology* (10th ed., pp. 419-480). Philadelphia: Saunders Elsevier.

Lawler, D. F., Ballam, J. M., Meadows, R., Larson, B. T., Li, Q., Stowe, H. D., *et al.* (2007). Influence of Lifetime Food Restriction on Physiological Variables in Labrador retriever dogs. *Experimental Gerontology*, 42, 204-214.

Le Traon, G., Burgaud, S., & Horspool, L. J. (2008). Pharmacokinetics of Total Thyroxine in Dogs After Administration of an Oral Solution of Levothyroxine Sodium. *J vet Pharmacol Therap*, 31, 95-101.

Lenzen, S., & Bailey, C. J. (1984). Thyroid Hormones, Gonadal and Adrenocortical Steroids and the Function of the Islets of Langerhans. *Endocrine Reviews*, 5 (3), 411- 434.

Lim, V. S. (2001). Thyroid Function in Patients With Chronic Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 38 (4), S80-S84.

Lim, V. S., Fang, V. S., Katz, A. I., & Refetoff, S. (1977). Thyroid Dysfunction in Chronic Renal Failure. *The Journal of Clinical Investigation*, 60, 522-534.

Lim, V. S., Flanigan, M. J., Zavala, D. C., & Freeman, R. M. (1985). Protective Adaptation of Low Serum Triiodothyronine in Patients with Chronic Renal Failure. *Kidney International*, 28, 541-549.

Lim, V. S., Passo, C., Murata, Y., Ferrari, E., Nakamura, H., & Refetoff, S. (1984). Reduced Triiodothyronine Content in Liver but Not Pituitary of the Uremic Rat Model: Demonstration of Changes Compatible with Thyroid Hormone Deficiency in Liver Only. *Endocrinology*, 114 (1), 280-286.

Lim, V. S., Tsalikian, E., & Flanigan, M. J. (1989). Augmentation of Protein Degradation by L-Triiodothyronine in Uremia. *Metabolism*, 38 (12), 1210-1215.

Lunn, K. F., & Page, R. L. (2013). Tumors of the Endocrine System. In S. J. Withrow, D. M. Vail, & R. L. Page, *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5^a ed., pp. 504-531). St.Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Macdougall, D. F., & Barker, J. (1984). An Approach to Canine Geriatrics. *British Veterinary Journal*(140 (2)), 115-123.

Macintire, D. K., Drobatz, K. J., Haskins, S. C., & Saxon, W. D. (2006). Endocrine and Metabolic Emergencies. In *Manual of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine* (pp. 296-333). Oxford: Blackwell Publishing.

Malik, R., & Hodgson, H. (2002). The Relationship Between the Thyroid Gland and the Liver. *Q J Med*, 95, 559-569.

Margarity, M., Valcana, T., & Timiras, P. S. (1985). Thyroxine Deiodination, Cytoplasmic Distribution and Nuclear Binding of Thyroxine and Triiodothyronine in Liver and Brain of Young and Aged Rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, 29, 181-189.

Mariotti, S., Barbesino, G., Caturegli, P., Bartalena, L., Sansoni, P., Fagnoni, *et al.* (1993). Complex Alteration of Thyroid Function in Healthy Centenarians. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77 (5), 1130-1134.

Mariotti, S., Franceschi, C., Cossarizza, A., & Pinchera, A. (1995). The Aging Thyroid. *Endocrine Reviews*, 16 (6), 686-707.

McIver, B., & Gorman, C. A. (1997). Euthyroid Sick Syndrome: An Overview. *Thyroid*, 7 (1), 125-132.

Mebis, L., & Van den Berghe, G. (2011). Thyroid Axis Function and Dysfunction in Critical Illness. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25, 745-757.

Meeking, S. A. (2005). Thyroid Disorders in the Geriatric Patient. *Vet Clin Small Anim*, 35, 635-653.

Mendel, C. M., Laughton, C. W., McMahon, F. A., & Cavalieri, R. R. (1991). Inability to Detect an Inhibitor of Thyroxine-Serum Protein Binding in Sera From Patients With Nonthyroid Illness. *Metabolism*, 40 (5), 491-502.

Merchant, S. R. (2004). The Skin. In J. D. Hoskins, *Geriatrics & Gerontology of the Dog and Cat* (2^a ed., pp. 205-241). Missouri: Saunders Elsevier.

Miller, W. H., Griffin, C. E., & Campbell, K. L. (2013). Endocrine and Metabolic Disorders. In W. H. Miller, C. E. Griffin, & K. L. Campbell, *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* (7^a ed., pp. 501-553). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Mooney, C. T., Shiel, R. E., & Dixon, R. M. (2008). Thyroid Hormone Abnormalities and Outcome in Dogs with Non-Thyroidal Illness. *J Small Ani Pract*, 49, 11-16.

Moreno, M., Lanni, A., Lombardi, A., & Goglia, F. (1997). How the Thyroid Controls Metabolism in the Rat: Different Roles for Triiodothyronine and Diiodothyronines. *Journal of Physiology*, 505 (2), 529-538.

Mosier, J. E. (1989). Effects of Aging on Body Systems of the Dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 19 (1), 1-12.

Neto, A. M., & Zantut-Wittmann, D. E. (2016). Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 1-9.

Nishikawa, M., Inada, M., Naito, K., Ishii, H., Tanaka, K., Mashio, Y., *et al.* (1981). Age-Related Changes of Serum 3,3'-Diiodothyronine, 3f,5'-Diiodothyronine, and 3,5-Diiodothyronine Concentrations in Man. *J Clin Endocrinol Metab*, 52 (3), 517-522.

Oddie, T. H., Myhill, J., Pirniquie, F. G., & Fisher, D. A. (1968). Effect of Age and Sex on the Radioiodine Uptake in Euthyroid Subjects. *The Endocrine Society*, 28, 776-782.

Olsen, T., Laurberg, P., & Weeke, J. (1978). Low Serum Triiodothyronine and High Serum Reverse Triiodothyronine in Old Age: An Effect of Disease Not Age. *J Clin Endocrinol Matab*, 47 (5), 1111-1115.

Olsson, T., Viitanen, M., Hagg, E., Asplund, K., Grankvist, K., Eriksson, S., *et al.* (1989). Hormones in 'Young' and 'Old' Elderly: Pituitary-Thyroid and Pituitary-Adrenal Axes. *Gerontology*, 35, 144-152.

Opasich, C., Pacini, F., Ambrosino, N., Riccardi, P. G., Febo, O., Ferrari, *et al.* (1996). Sick Euthyroid Syndrome in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, 17, 1860-1866.

Oren, R., Sikuler, E., Wong, F., Blendis, L. M., & Halpern, Z. (2000). The Effects of Hypothyroidism on Liver Status of Cirrhotic Patients. *J Clin Gastroenterol*, 31 (2), 162-163.

Pack, L., Roberts, R. E., Dawson, S. D., & Dookwah, H. D. (2001). Definitive Radiation Therapy for Infiltrative Thyroid Carcinoma in Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42 (5), 471-474.

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

Panciera, D. (2013). Hypothyroidism in Dogs. In J. Rand, *Clinical Endocrinology of Companion Animals* (1^a ed., pp. 263-272). Iowa: Wiley-Blackwell.

Panciera, D. L. (1994). An Echocardiographic and Electrocardiographic Study of Cardiovascular Function in Hypothyroid Dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 205 (7), 996-1000.

Pappa, T. A., Vagenakis, A. G., & Alevizaki, M. (2011). The Nonthyroidal Illness Syndrome in the Non-Critically Ill Patient. *Eur J Clin Invest*, 41 (2), 212-220.

Paradis, M., Sauvé, F., Charest, J., Refsal, K. R., Moreau, M., & Jacques, D. (2003). Effects of Moderate to Severe Osteoarthritis on Canine Thyroid Function. *Can Vet J*, 44, 407-412.

Pavlou, H. N., Kliridis, P. A., Panagiotopoulos, A. A., Goritsas, G. P., & Vassilakos, P. J. (2002). Euthyroid Sick Syndrome in Acute Ischemic Syndromes. *Angiology*, 53 (6), 699-707.

Peeters, R. P., Wouters, P. J., Kaptein, E., van Toor, H., Visser, T. J., & Van den Berghe, G. (2003). Reduced Activation and Increased Inactivation of Thyroid Hormone in Tissues of Critically Ill Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (7), 3202-3211.

Peeters, R. P., Wouters, P. J., van Toor, H., Kaptein, E., Visser, T. J., & Van den Berghe, G. (2005). Serum 3,3',5'-Triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-Triiodothyronine/rT3 Are Prognostic Markers in Critically Ill Patients and Are Associated with Postmortem Tissue Deiodinase Activities. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4559-4565.

Pekary, A. E., Sugawara, M., Sogol, P. B., & Pardridge, W. M. (1983). Preferential Release of Triiodothyronine: An Intrathyroidal Adaptation to Reduced Serum Thyroxine in Aging Rats. *Journal of Gerontology*, 38 (6), 653-659.

Pittman. (1961). The Thyroid and Aging. *Endocrine Regulatory Mechanisms as People Age*, (pp. 10-21). 18^o Encontro Anual da American Geriatrics Society, New York.

Plikat, K., Langgartner, J., Buettner, R., Bollheimer, L. C., Woenckhaus, U., Scholmerich, J., *et al.* (2007). Frequency and Outcome of Patients with Nonthyroidal Illness Syndrome in a Medical Intensive Care Unit. *Metabolism Clinical and Experiment*, 56, 239-244.

Plumb, D. C. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (7^a ed.). Wiley.

Poehlman, E. T., Berke, E. M., Gardner, A. W., Katzman-Rooks, S. M., & Goran, M. I. (1992). Influence of Aerobic Capacity, Body Composition, and Thyroid Hormones on the Age-Related Decline in Resting Metabolic Rate. *Metabolism*, 41 (8), 915-921.

Popovic, W. J., Brown, J. E., & Adamson, J. W. (1979). Modulation of In Vitro Erythropoiesis: Studies with Euthyroid and Hypothyroid Dogs. *The Journal of Clinical Investigation*, 64, 56-61.

Pullen, W. H., & Hess, R. S. (2006). Hypothyroid Dogs Treated with Intravenous Levothyroxine. *J Vet Intern Med*, 20, 32-37.

Ramsey, I. K., Evans, H., & Herrtage, M. E. (1997). Thyroid-stimulating Hormone and Total Thyroxine Concentrations in Euthyroid, Sick Euthyroid and Hypothyroid Dogs. *J Sm Anim Pract*, 38, 540-545.

Rao-Rupanagudi, S., Heywood, R., & Gopinath, C. (1992). Age-related Changes in Thyroid Structure and Function in Sprague-Dawley Rats. *Vet Pathol*, 29, 278-287.

Reimers, T. J., Lawler, D. F., & Sutaria, P. M. (1990). Effects of Age, Sex and Body Size on Serum Concentrations of Thyroid and Adrenocortical Hormones in Dogs. *Am J Vet Res*, 51 (3), 454-457.

Rijnberk, A., & Kooistra, H. S. (2010). Thyroids. In A. Rijnberk, & H. S. Kooistra, *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text* (2^a ed., pp. 55-84). Springer Illustrated.

Rubenstein, H. A., Butler, V. P., & Werner, S. C. (1973). Progressive Decrease in Serum Triiodothyronine Concentrations with Human Aging: Radioimmunoassay Following Extraction of Serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 37 (2), 247-253.

Rudas, P., Bartha, T., Toth, J., & Frenyo, V. L. (1994). Impaired Local Deiodination of Thyroxine to Triiodothyronine in Dogs with Symmetrical Truncal Alopecia. *Veterinary Research Communications*, 175-182.

Safer, J. D., Crawford, T. M., & Holick, M. F. (2001). A Role of Thyroid Hormone in Wound Healing Through Keratin Gene Expression. *Endocrinology*, 145 (5), 2357-2361.

Sainteny, F., Larras-Regard, E., & Frindel, E. (1990). Thyroid Hormones Induce Hematopoietic Pluripotent Stem Cell Differentiation Toward Erythropoiesis Through the Production of Pluripoietin-like Factors. *Experimental Cell Research*, 187, 174-176.

Sathish, R., & Mohan, V. (2003). Diabetes and Thyroid Diseases - A Review. *Int J Diab Dev Countries*, 23, 120-123.

Sawin, C. T., Chopra, D., Azizi, F., Mannix, E., & Bacharach, P. (1979). The Aging Thyroid: Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*, 242 (3), 247-250.

Sawin, C., Chopra, D., Azizi, F., Mannix, J., & Bacharach, P. (1979). The Aging Thyroid: Increased Prevalence of Elevated Serum Thyrotropin Levels in the Elderly. *JAMA*, 242 (3), 247-250.

Schussler, G. C., Schaffner, F., & Korn, F. (1978). Increased Serum Thyroid Hormone Binding and Decreased Free Hormone in Chronic Active Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*, 299 (10), 510-515.

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

Scott-Moncrieff, J. C. (2012). Thyroid Disorders in the Geriatric Veterinary Patient. *Vet Clin Small Anim* 42, 707-725.

Scott-Moncrieff, J. C. (2014). Canine Hypothyroidism. In J. D. Bonagura, & D. C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XV* (pp. 168-185). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Scott-Moncrieff, J. C. (2015). The Thyroid Gland. In E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. Reusch, J. C. Scott-Moncrieff, & E. Behrend, *Canine and Feline Endocrinology* (4th ed., pp. 77-212). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

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

Scott-Moncrieff, J. C., Glickman, N. W., Glickman, L. T., & HogenEsch, H. (2006). Lack of Association between Repeated Vaccination and Thyroiditis in Laboratory Beagles. *J Vet Intern Med*, 20, 818-821.

Shearer, P. (2010). Literature Review - Canine and Feline Geriatric Health. *BARK*, 1-12.

Smith, J. W., Evans, A. T., Costall, B., & Smythe, J. W. (2002). Thyroid Hormones, Brain Function and Cognition: a Brief Review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 26, 45-60.

Stathatos, N., & Wartofsky, L. (2003). The Euthyroid Sick Syndrome: Is There a Physiologic Rationale for Thyroid Hormone Treatment?

Taboada, J. (2004). The Respiratory System. In J. D. Hoskins, *Geriatrics & Gerontology of the Dog and Cat* (pp. 99-125). Missouri: Saunders Elsevier.

Turrel, J. M., McEntee, M. C., Burke, B. P., & Page, R. L. (2006). Sodium Iodide I 131 Treatment of Dogs with Nonresectable Thyroid Tumors: 39 Cases (1990–2003). *J Am Vet Med Assoc*, 229, 542-548.

van Coevorden, A., Laurent, E., Decoster, C., Kerkhofs, M., Neve, P., van Cauwer, E., et al. (1989). Decreased Basal and Stimulated Thyrotropin Secretion in Healthy Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 69(1), 177-185.

van Dijk, I. C., Le Traon, G., van de Meulengraaf, B. D., Burgaud, S., Horspool, L. J., & Kooistra, H. S. (2014). Pharmacokinetics of Total Thyroxine after Repeated Oral Administration of Levothyroxine Solution and its Clinical Efficacy in Hypothyroid Dogs. *J Vet Intern Med*, 1-5.

Van Lente, F., & Daher, R. (1992). Plasma Selenium Concentrations in Patients with Euthyroid Sick Syndrome. *Clin. Chem.*, 38 (9), 1885-1888.

- Van Thiel, D. H., Udani, M., Schade, R. R., Sanghvi, A., & Starzl, T. E. (1985). Prognostic Value of Thyroid Hormone Levels in Patients Evaluated for Liver Transplantation. *Hepatology*, 5 (5), 862-866.
- Varjonen, K. (2010). Hypothyroidism in the Dog Part:2. *UK Vet*, 15 (6), 1-4.
- Verschueren, C. P., Rutteman, G. r., Vos, J. H., Van Dijk, J. E., & de Bruin, T. W. (1992). Thyrotrophin Receptors in Normal and Neoplastic (Primary and Metastatic) Canine Thyroid Tissue. *Journal of Endocrinology*, 132, 461-468.
- Verzár, F., & Freydborg, V. (1956). Changes of Thyroid Activity in the Rat in Old Age. *J Gerontol*, 11, 53-57.
- Wajner, S. M., & Maia, A. L. (2012). New Insights Towards the Acute Non-thyroidal Illness Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 3 (8), 1-7.
- Warner, M. H., & Beckett, G. J. (2010). Mechanisms Behing the Non-thyroidal Illness Syndrome: An Update. *Journal of Endocrinology*, 205, 1-13.
- Wartofsky, L., & Burman, K. D. (1982). Alterations in Thyroid Function in Patients with Systemic Illness: The "Euthyroid Sick Syndrome". *The Endocrine Society*, 3 (2), 164-217.
- Wilansky, D. L., Newshaw, L. G., & Hoffman, M. M. (1957). The Influence of Senescence on Thyroid Funtion: Functional Changes Evaluated with I131. *Endocrinology*, 61 (4), 327-336.
- Williams, D. L. (2008). Immunopathogenesis of Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog. *Vet Clin Small Anim*, 38, 251-268.
- Worth, A. J., Zuber, R. M., & Hocking, M. (2005). Radioiodide (131I) Therapy for the Treatment of Canine Thyroid Carcinoma. *Aust Vet J*, 83, 208-214.
- Wucherer, K. L., & Wilke, V. (2010). Thyroid Cancer in Dogs: An Update Based on 638 Cases (1995-2005). *J Am Anim Hosp Assoc*, 46, 249-254.
- Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Cutrupi, S., & Pizzini, P. (2006). Low Triiodothyronine and Survival in End-Stage Renal Disease. *Kidney International*, 70, 523-528.

Anexo I Achados clínicos em 162 cães com hipotiroidismo (Panciera, 2001)

Achados clínicos	Porcentagem de cães hipotiroideos afectados
Dermatológicos	88
Alopécia	40
Pele escamosa ou seborreica	22
Pioderma	14
Pêlo seco ou escasso	9
Otite externa	5
Obesidade	49
Letargia	48
Fraqueza	12
Neurológicos	
Paralisia do nervo facial	4
Doença vestibular periférica	3
Polineuropatia	2
Megaesófago	3
Paralisia da laringe	4
Espodimielopatia cervical	5
Reprodutores	
Machos: libido reduzida	<1
Fêmeas: estro irregular, aborto	1
Cardiovasculares	
Bradicárdia	10
Ondas R de baixa voltagem (19 cães)	58
Oftalmológicos	
Queratoconjuntivite seca	1
Conjuntivite	<1
Gastrointestinal	
Diarreia	3
Vômito	2
Anemia (126 cães)	36

Anexo II Possíveis apresentações dos testes de função tiroideia e suas interpretações (Adaptado de Graham, 2009)

tT ₄	fT ₄	TSH	TgAA	Interpretação
N	N	N	Neg	Eutiroideu confiante
B	B	A	Pos	Hipotiroideu confiante (por tiroidite)
B	B	A	Neg	Hipotiroideu contiante (por atrofia)
N/A	B	A	Pos	Hipotiroideu confiante por tiroidite com influência de T ₄ AA no exame
B	B	N	Pos	Possível hipotiroidismo
B	N	N	Neg	Possível eutiroideu e Doença não tiroideia
B	B	N	Neg	Hipotiroidismo possível ou doença não tiroideia muito severa
N	N	N	Pos	Tiroidite subclínica
N		N	Neg	Eutiroideu confiante
B		A	Pos	Hipotiroideu confiante (por tiroidite)
B		A	Neg	Hipotiroideu confiante (por atrofia idiopática)
B		N	Pos	Provável hipotiroidismo
B		N	Neg	Provável doença não tiroideia
B	N	A		Hipotiroidismo muito provável (possível deterioração da amostra de fT ₄)
B	B	N		Hipotiroidismo provável a não ser que haja uma doença não tiroideia severa
N	N	A		Hipotiroidismo subclínico (TgAA para confirmação) ou recuperação de doença não tiroideia ou terapêutica
B		A		Hipotiroideu confiante
N		N		Eutiroidismo provável
B		N		Doença não tiroideia ou 15/20% probabilidade de ser hipotiroideu

Legenda: B-Baixo; N-Normal; A-Alto; Pos-Positivo; Neg-Negativo

Anexo III Raças com maior e menor prevalência de TgAA (Adaptado de Graham *et al.*, 2007)

Raça	N	TgAA positivo	Prevalência
Setter Inglês	585	184	31%
Bobtail	368	86	23%
Boxer	2642	496	19%
Schnauzer Gigante	263	49	19%
Pit Bull Terrier Americano	345	64	19%
Beagle	2452	449	18%
Dálmata	1372	246	18%
Pointer Alemão de Pêlo Cerdoso	112	20	18%
Bichon Maltês	584	105	18%
Leão da Rodésia	626	107	17%
Staffordshire Terrier Americano	151	24	16%
Husky Siberiano	1129	164	15%
Cocker Spaniel	8576	1305	15%
Chesapeake Bay Retriever	509	74	15%
Terrier Tibetano	106	15	14%
Pastor de Shetland	5765	813	14%
Golden Retriever	17782	2397	13%
Borzoi	266	35	13%
Brittany Spaniel	556	71	13%
Dachshund	3612	115	3%
Basset Hound	699	22	3%
Cairn Terrier	590	18	3%
Schnauzer	1257	38	3%
Fox Terrier Pêlo Cerdoso	170	5	3%
Cavalier King Charles Spaniel	274	8	3%
Welsh Corgi	457	13	3%
Yorkshire Terrier	1178	33	3%
Elkhound Norueguês	263	7	3%
Cão Pastor Belga	235	6	3%
Chihuahua	611	15	2%
Greyhound	1409	32	2%
Pekingese	407	9	2%
Boston Terrier	500	11	2%
Spitz Alemão	1301	26	2%
Irish-Wolfhound	210	4	2%
Whippet	114	2	2%
Soft-Coated Wheaten Terrier	214	3	1%
Bichon Frisé	657	8	1%
Schnauzer Miniatura	828	10	1%