

UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

DISSERTAÇÃO

NÍVEIS SÉRICOS DE T4 TOTAL, T3 TOTAL E TSH EM CÃES COM  
ENFERMIDADES NÃO TIREOIDIANAS

NATÁLIA LÔRES LOPES

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

NÍVEIS SÉRICOS DE T4 TOTAL, T3 TOTAL E TSH EM CÃES COM ENFERMIDADES  
NÃO TIREOIDIANAS

**NATÁLIA LÔRES LOPES**

*Sob a Orientação da Professora*

Rita de Cássia Campbell Machado Botteon

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ  
Fevereiro de 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

**NATÁLIA LÔRES LOPES**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, na área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Rita de Cássia Campbell Machado Botteon, Dr. Sc. - UFRRJ

---

Ana Maria Dieckmann, Dr. Sc. - UFF

---

Maria Cristina Nobre e Castro, Dr. Sc. - UFF

---

Jonimar Pereira Paiva, Dr. Sc. - UFRRJ

*Dedicado à Deus, aos meus pais (João e  
Margareth) e meus cães.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente aos meus pais (João Borges Lopes e Margareth Lôres Lopes) por todo o apoio em tudo, sempre, pois sem eles não conseguiria ter chegado até aqui.

A professora Dra Rita de Cássia Campbell Machado Botteon, pela oportunidade, pelos ensinamentos, por ser sempre uma orientadora presente e por todo o incentivo.

A Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, minha segunda casa, por todos os ensinamentos durante os anos de graduação e mestrado.

Aos amigos do laboratório (Isabella Manes, Janne Paula, Ana Paula Lopes, Bruno Spíndola e Juliana Abreu) e a amiga Jaqueline Vallim por toda força, conversas e amizade, principalmente a Renata Lanna, pela ajuda e apoio durante todo o experimento e a amizade desde a graduação. Aos amigos da Med vet 2006-I por todos esses anos de amizade.

Aos Residentes (Jéssica Algayer, Gabriele Costa, Rosemar Freitas e Daniele Ribeiro), funcionários e estagiários do HVPA, UFRRJ, Clínica Veterinária Vaz Lobo (Francisco de Assis Ribeiro e Luciana Ortolá), Veterinária Km 32 e Abrigo João Rosa, pois sem eles as coletas não seriam possíveis.

Aos animais que participaram deste trabalho e aos proprietários que permitiram sua participação.

## RESUMO

LOPES, Natália Lôres. **Níveis séricos de T4 total, T3 total e TSH em cães com enfermidades não tireoidianas.** 2014. 64p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2014.

Muitos fatores podem afetar os níveis séricos dos hormônios tireoidianos (HT) e do hormônio tireotrófico hipofisário (TSH). No contexto, é amplamente discutido o papel das doenças não tireoidianas sobre a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e alterações nos testes de função da tireoide que ocorrem durante a doença não tireoidiana. A síndrome do eutireoideo doente é caracterizada por diminuição nos níveis séricos de T3 e T4 com TSH normal ou aumentado na ausência de doença tireoidiana propriamente dita. Tem sido demonstrada a correlação dos níveis séricos de T4 e T3 com a severidade da doença e a evolução, sendo que quanto mais grave o quadro clínico maior o efeito supressor sobre os HT. Desta forma, objetivou-se neste estudo avaliar os níveis séricos de T4 total (T4t), T3 total (T3t) e TSH em cães no curso de enfermidades diversas e a relação desses hormônios com a evolução do quadro clínico. Foram avaliados 50 cães portadores de doenças infecciosas, inflamatórias e renais graves atendidos no Hospital Veterinário da UFRRJ, em Clínicas Veterinária da cidade do Rio de Janeiro, e em um abrigo para cães localizado no Rio de Janeiro. A alteração mais frequente foi a redução de T3 total (56%). O T4t esteve diminuído em 40,8% dos cães estudados. Os valores de T4t e T3t foram decrescentes de acordo com as condições clínicas (regular, ruim e muito ruim) e o inverso ocorreu com o TSH. Os cães que vieram a óbito apresentaram valores séricos de T3t e T4t menores e TSH mais elevado do que os animais que sobreviveram. Considerando o momento do atendimento e da alta ou revisão, os valores de T3t, T4t tiveram uma ligeira elevação e o inverso foi observado para o TSH. Conclui-se que as doenças não tireoidianas podem afetar os níveis séricos de T3t, T4t, sobretudo os valores de T4t, e esses valores estão relacionados ao prognóstico.

**Palavras chaves:** cães, hormônios tireoidianos, Síndrome do Eutireoideo Doente.

## ABSTRACT

LOPES, Natália Lôres. **Serum T4, T3 and TSH in dogs with non-thyroid illness**. 2014. XXp. Dissertation (Master Science in Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Institute of Veterinary Federal University of Rio de Janeiro, Seropédica, 2014.

Many factors can affect the serum levels of thyroid hormones (TH) and pituitary thyroid stimulating hormone (TSH) in dogs. In context, it is widely discussed the role of non-thyroid illness on the activity of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis and changes in thyroid function that occur during non-thyroid illness tests. The euthyroid sick syndrome is characterized by a decrease in serum T3 and T4 with normal or increased TSH in the absence of thyroid disease itself. The correlation of the levels of T4 and T3 with disease severity and outcome has been demonstrated, and the more severe the clinical status the more suppressive is the effect on TH. Thus, this study aimed to evaluate the serum levels of total T4 total (T4t) T3 total (T3t) and TSH in dogs in the course of various diseases and the relationship between hormones and the clinical course. Fifty dogs with severe infectious, inflammatory and renal diseases were evaluated attended at the UFRRJ veterinary hospital, in veterinary clinics in Rio de Janeiro and at a dog shelter located in Rio de Janeiro. The most frequent change was a reduction in the total T3t (56 %). The T4t was decreased by 40.8% studied dogs. The values of T4t and T3t were reduced according to the clinical condition (fair, poor and very poor) and the reverse occurred with TSH. The dogs that died had lower serum levels of T3t and T4t and higher TSH than the animals that survived. In the animals that was possible to perform an analysis at discharge or review the values of T3t, T4t had a slight elevation and the reverse was observed for TSH. It is concluded that the non-thyroid illness may affect serum levels of T3t, T4t and these values, particularly the values of T4t can be used as prognostic indicators.

**Keywords:** Dogs, Thyroid Hormones, Euthyroid Sick Syndrome.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
Ca	Cálcio
cm	Centímetro
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
DE	Diálise de Equilíbrio
DIO1	Deiodinase 1
DIO2	Deiodinase 2
DIT	Diiodotirosina
dL	Decilitros
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DuOX	Dual Oxidase ( Oxidase Tireoidiana)
ESS	Euthyroid Sick Syndrome (Síndrome do eutireoideo doente)
HT	Hormônio tireoidiano
I	Iodo
IL 1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$
IL 6	Interleucina 6
$\mu$ g	Micrograma
MIT	Monoiodotirosina
mL	Mililitro
mm	Milímetro
Na	Sódio
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
Ng	Nanograma
NIS	Na/I <i>Symporter</i>
NTIS	Síndrome da doença não-tireoidiana
P	Fósforo
PKA	Proteína Cinase
PTH	Paratormônio
RIA	Radioimunoensaio
RNA	Ácido Ribonucléico
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucléico mensageiro
SNC	Sistema Nervoso Central



T2	Diiidotirosina
T3	Triiodotironina
T3r	Triiodotironina reversa
T4	Tetraiodotironina
T4l	Tetraiodotironina livre
T4t	Tetraiodotironina total
TBG	Globulina de ligação da tiroxina
TG	Tireoglobulina
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TPO	Tireoperoxidase
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio tireotrófico hipofisário
TSHhr	Hormônio tireotrófico hipofisário recombinante humano
TSH	Hormônio tireoestimulante
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
UTI	Unidade de terapia intensiva

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 01:</b> Coleta de sangue com acesso pela veia cefálica em cão com Filariose em abrigo para cães no Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 25 de julho de 2013.	24
<b>Figura 02:</b> Coleta de sangue com acesso pela veia jugular de cadela com babesiose de um abrigo para cães no Rio de Janeiro em 10 de setembro de 2013.	25
<b>Figura 03:</b> Fracionamento e acondicionamento de alíquotas de 1,5 mL de soro em frascos de criopreservação após centrifugação.	25
<b>Figura 04:</b> Média e desvio padrão de T4 total e T3 total (ng/mL) em cães com enfermidades infecciosas, inflamatórias e renais.	30
<b>Figura 05:</b> Média e desvio padrão do hormônio estimulante da tireoide (TSH – ng/mL) em cães com enfermidades infecciosas, inflamatórias e renais.	30
<b>Figura 06:</b> Média e desvio padrão de T4 total e T3 total em cães doentes segundo a condição clínica (regular, ruim e muito ruim - MR) no momento do atendimento.	32
<b>Figura 07:</b> Média e desvio padrão das concentrações séricas de TSH em cães doentes segundo a condição clínica (regular; ruim e muito ruim - MR) no momento do atendimento.	33
<b>Figura 08:</b> Média e desvio padrão de T4 total e T3 total em cães com enfermidades diversas, no momento do atendimento clínico e alta.	36
<b>Figura 09:</b> Média e desvio padrão de TSH em cães com enfermidades diversas, no momento do atendimento clínico e alta.	37

## LISTA DE QUADROS

	Pág.
<b>Quadro 01:</b> Vantagens e desvantagens dos testes mais utilizados para avaliar a função da glândula tireoide em cães (DAMINET, 2003).	11
<b>Quadro 02:</b> Medicamentos que interferem no resultado dos testes de função tireoidiana segundo Nelson (2010).	13
<b>Quadro 03:</b> Caracterização do estado geral / condição clínica dos pacientes (dados do autor).	23
<b>Quadro 04:</b> Média e desvio padrão (DP) dos valores séricos de tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e hormônio estimulante da tireoide (TSH) em cães com enfermidades diversas.	27

## LISTA DE TABELAS

	Pág.
<b>Tabela 01:</b> Número e porcentagem de cães com valores normais, aumentados e diminuídos de T3 total, T4 total e TSH canino segundo Mooney e Peterson (2004).	28
<b>Tabela 02:</b> Média e desvio padrão dos valores de T4 total, T3 total e TSH em cães com doenças infecciosas (Infec), inflamatórias (Infl) e renais.	29
<b>Tabela 03:</b> Valores de T4 Total, T3 total e TSH em cães doentes segundo a condição clínica (regular; ruim e muito ruim - MR) no momento do atendimento.	33
<b>Tabela 04:</b> Médias e desvio padrão dos valores de T4 total, T3 total e TSH em cães doentes, segundo a evolução do quadro clínico.	35
<b>Tabela 05:</b> Médias e desvio padrão dos valores de T4 total, T3 total e TSH em cães doentes no momento da primeira avaliação e alta.	37

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>2</b>
2.2. A Glândula Tireoide.....	2
2.3. Hormônios Tireoidianos (HT) .....	3
2.3.1. Funções .....	3
2.3.2. Biossíntese e secreção.....	3
2.3.3. Mecanismo de ação .....	6
2.3.4. Metabolização .....	6
2.3.5. Controle da função tireoidiana.....	7
2.3.6. Avaliação da atividade tireoidiana – Diagnóstico das disfunções tireoidianas .....	9
2.4. Síndromes Clínicas Associadas à Disfunção da Tireoide em cães.....	13
2.4.1. Hipotireoidismo.....	13
2.5.2 Síndrome do eutireoideo doente.....	17
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>22</b>
3.1. Local e Período .....	22
3.2. Animais.....	22
3.3. Amostras de Sangue .....	24
3.4. Análise Estatística .....	266
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	<b>399</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>40</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A glândula tireoide, presente em todos os vertebrados, possui a função primordial de produzir os hormônios tetraiodotironina ou tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) que desempenham um papel importante no controle do metabolismo em todas as células. Em razão de sua importância, quando a tireoide não funciona adequadamente pode liberar hormônios em quantidade insuficiente (hipotireoidismo) ou em excesso (hipertireoidismo). Os hormônios tireoidianos atuam na atividade metabólica de diferentes órgãos e sistemas, e dessa forma, os sinais clínicos associados à disfunção da tireoide são muitos e em diferentes graus de gravidade.

A atividade da tireoide é regulada por múltiplos mecanismos entre eles o eixo hipotálamo-hipofise-tireoide, no modelo de *feedback* negativo. Se o hipotálamo e a hipófise detectam baixa circulação de hormônios tireoidianos, a hipófise produz o hormônio tireotrófico (TSH) que é o principal regulador hormonal da produção e secreção de hormônios tireoidianos (HT). Por outro lado, os HT são os principais reguladores da secreção de TSH, num sistema clássico de retroalimentação negativa.

A função da glândula tireoide é melhor avaliada pelas mensurações séricas basais do hormônio T4 (total e livre), em conjunto com a concentração do TSH sérico que fornece informações sobre a interação entre a hipófise e a tireoide.

Doenças não tireoidianas e outros fatores como a utilização de fármacos podem afetar as concentrações basais dos HT e do TSH. A maioria desses fatores diminui a concentração basal dos HT em cães eutireoideos causando, dessa forma um falso diagnóstico de hipotireoidismo.

Considerando a importância dos HT na atividade metabólica de diversos órgãos e tecidos, a frequência de casos diagnosticados de hipotireoidismo e a interação desses hormônios em animais enfermos, o objetivo desse estudo foi avaliar os níveis séricos dos hormônios tireoidianos (T4 e T3 total) e TSH em cães no curso de enfermidades diversas avaliando a influência destas nos níveis hormonais e relacionando-os ao prognóstico e a evolução do quadro clínico.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.2. A Glândula Tireoide

A principal função da glândula tireoide é a produção da triiodotironina (T3) e da tetraiodotironina (T4) que controlam o metabolismo de todas as células do organismo (REECE, 2006). Os hormônios tireoidianos (HT) apresentam efeito biológico no controle do crescimento, diferenciação celular e metabolismo energético (MOURA et al.,1996).

A glândula tireoide presente em todos os vertebrados (GETTY, 1986), é uma estrutura alongada de coloração vermelho escura (FOSSUM, 2008), localizada lateralmente entre os cinco a oito primeiros anéis traqueais, imediatamente caudal à laringe, medial às artérias carótidas direita e esquerda, e abaixo do nível da cartilagem cricóide (DICKIE, 2006).

Em geral, é constituída de dois lobos que têm forma achatada e elipsoidal e dimensões variáveis (EVANS; DELAHUNTA, 2001). O esquerdo geralmente está localizado de um a três anéis traqueais caudalmente ao lobo direito (FOSSUM, 2008). Os polos caudais dos lobos são finos e frequentemente pontiagudos e, podem ocasionalmente estar conectados por um istmo glandular de tecido conjuntivo fibroso. De acordo com Getty (1986) a presença ou ausência de um istmo pode estar ligada ao tamanho ou dieta do cão. Tecido acessório funcional pode ser encontrado ao longo da traqueia, entrada do tórax, mediastino e porção torácica da aorta descendente (FOSSUM, 2008).

Em cães adultos a tireoide mede aproximadamente 2,5 a 3,0 cm de comprimento por 0,4 a 0,6 cm de largura (KEALY; MCALLISTER, 2005) ou até 5,0 cm de comprimento por 1,5 cm de largura (FOSSUM, 2008).

Revestida por duas cápsulas de tecido conjuntivo, é composta por epitélio cuboide disposto em camada única limitando espaços esféricos contendo coloide constituído principalmente de tireoglobulina (TG). Esta disposição celular forma estruturas conhecidas como folículos tireoidianos, que são a unidade morfofuncional da tireoide (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995). As células epiteliais dos folículos podem apresentar diferenças histológicas de acordo com a idade, a dieta e o estado sexual (CHASTAIN; GANJAN, 1986).

As células foliculares são cuboide quando a secreção é basal e alongadas quando estimuladas para liberar hormônio (GRECO; STABENFELDT, 2007). Quando a altura média do epitélio é baixa, a glândula está pouco ativa (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

Entre as células dos folículos observam-se as células parafoliculares C, responsáveis pela produção de calcitonina, um hormônio que atua na regulação do teor de cálcio no sangue (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

## **2.3. Hormônios Tireoidianos (HT)**

### **2.3.1. Funções**

Os HT desempenham papel dominante no controle do metabolismo e são essenciais para o crescimento e o desenvolvimento normais (SCOTT et al., 1996). Controlam o funcionamento do coração, fígado, rins, ovários, e outros órgãos, e dessa forma, interferem diretamente em processos como crescimento, ciclo estral, fertilidade, sono, raciocínio, memória, temperatura corporal, batimentos cardíacos, eliminação de líquidos, funcionamento intestinal, peso corporal e atividade neuromuscular (MAZZAFERRI, 1980). Desempenham um papel central na diferenciação e maturação da pele dos mamíferos, bem como na manutenção da função cutânea, sendo necessários para o início da fase anagênica do ciclo do folículo piloso (SCOTT et al., 1996). Também atuam sobre a atividade mental por mecanismo ainda não esclarecido, embora tenha sido evidenciado que esses hormônios interferem no desenvolvimento do sistema nervoso (REECE, 2006).

Os mecanismos primários de ação dos HT são o estímulo da síntese proteica citoplasmática e aumento no consumo de oxigênio tecidual (SCOTT et al., 1996).

### **2.3.2. Biossíntese e secreção**

Iodo, tireoglobulina (TG), tireoperoxidase (TPO) e um sistema gerador de peróxido de hidrogênio são necessários para a síntese dos HT (CHASTAIN, 1993).

O iodo (I), em pequenas quantidades é essencial para a produção de T3 e T4, os hormônios da tireoide (REECE, 2006).

O cão necessita diariamente de 150 a 250 microgramas ( $\mu\text{g}$ ) de iodo, tendo a alimentação como sua principal fonte (CHASTAIN; GANJAN, 1986).

É absorvido como iodeto no trato gastrointestinal (GRECO; STABENFELDT, 2007) e transportado no sangue ligado a proteínas (SUTTLE, 2010). Aproximadamente 80% do iodo presente no corpo dos mamíferos está na tireoide (ENGELKING, 2010) e uma pequena



porção circula em forma iônica livre em tecidos como músculo e fígado (SUTTLE, 2010), porém, somente a tireoide possui as ferramentas bioquímicas necessárias para a biossíntese hormonal (CHASTAIN; GANJAN, 1986).

As células foliculares tireoidianas removem ativamente o iodeto do plasma (ENGELKING, 2010) por meio da bomba de  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  cuja atividade está ligada a enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase, que gera o gradiente de  $\text{Na}^+$  necessário para o acúmulo de iodo dentro da célula (CHASTAIN, 1982; CHASTAIN; GANJAN, 1986).

O excesso de iodo é predominantemente excretado na urina e no leite (REECE, 2006; SUTTLE, 2010), e em algumas situações também pelo suor e fezes (VOUGHT et al., 1963).

O iodeto fornecido pela dieta é absorvido e ativamente bombeado do sangue para o colóide pela bomba de iodeto (REECE, 2006). Foi determinado que o transportador de iodo é um co-transportador de  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  ( $\text{Na}/\text{I}$  *Symporter*-NIS) para as células tireoideas (CARRASCO, 2013). A força propulsora para o transporte é o gradiente interno gerado pela  $\text{Na}/\text{K}$  ATPase (CARRASCO, 2013) que mantém o gradiente elétrico negativo intracelular, facilitando o influxo de  $\text{Na}^+$  (ENGELKING, 2010).

Na célula, o iodeto é oxidado pela TPO na presença do peróxido de hidrogênio pela dual oxidase tireoidiana (DuOx), glicoproteína localizada na membrana apical, que apresenta atividade NADPH oxidase (KIMURA, 2008). A TPO também catalisa a reação de iodação dos resíduos de tirosina (GRECO; STABENFELDT, 2007) que é parte da molécula de TG, glicoproteína mais importante da tireoide, sintetizada na célula folicular no retículo endoplasmático rugoso, transferida para o complexo de Golgi e acondicionada em vesículas na superfície celular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995). As vesículas esvaziam seu conteúdo no lúmen do folículo por exocitose (REECE, 2006). O iodo reage com os resíduos de tirosina da TG, gerando monoiodotirosina (MIT) ou diiodotirosina (DIT) (KIMURA, 2008).

O acoplamento de moléculas de iodotirosinas resulta na formação dos HT. Duas moléculas de DIT sofrem condensação oxidativa para formar T4 enquanto o T3 é formado através da união de MIT com DIT (REECE, 2006; GRECO; STABENFELDT, 2007).

A TPO possui dois sítios catalíticos, um para interagir com iodo e oxidá-lo e outro para catalisar a reação de acoplamento das iodotirosinas (CHASTAIN, 1982). Sua expressão é controlada pelo hormônio tireotrófico (TSH) através de um sistema dependente de 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (AMPC)/proteína cinase (PKA) (GERARD et al., 1989).

Após a sua formação os HT ficam armazenados no lúmen acinar extracelular e para que sejam liberados no sangue é necessário que a TG passe por um processo de proteólise

(GRECO; STABENFELDT, 2007). A MIT e a DIT são desiodadas pela iodotirosina-desalogenase, e tanto o iodeto como as moléculas de tirosina remanescentes são reciclados para formar novos hormônios em associação com a TG (GRECO; STABENFELDT, 2007). Uma pequena quantidade de TG intacta entra na circulação (FELDMAN; NELSON, 2004).

A quantidade de T4 secretada diariamente excede várias vezes a de T3. Os tecidos periféricos convertem cerca de 75% da T4 em T3. A desiodação periférica de T4, e não a glândula tireoide constitui a principal fonte de T3 (REECE, 2006). É aceito que este processo seja uma das principais vias de controle da biodisponibilidade de T3 (WU et al., 2005).

A desiodação é realizada basicamente por duas deiodinases (KOHRLER, 2007) e os tecidos que possuem as mais altas concentrações de desiodases são o fígado e os rins, embora os músculos produzam mais T3 baseado na sua dimensão relativa (GRECO; STABENFELDT, 2007).

Cerca de um décimo do T3 ocorre como T3 reversa (T3r), uma forma inativa formada pela remoção de uma molécula de iodeto do anel fenólico interno do T4 (REECE, 2006). A T3r tem poucos efeitos biológicos e é formada apenas pela ação de desiodação enzimática extratireoidiana (CHASTAIN, 1982; GRECO; STABENFELDT, 2007; ENGELKING, 2010).

A meia vida do T3 varia entre 16 e 48 horas, e a do T4 entre dois a seis dias, conforme a espécie. Em animais de interesse veterinário, a concentração plasmática média de T4 varia entre 15 e 44 ng/mL, e a de T3 entre 0,64 e 1 ng/mL. Em cães, à medida que a idade avança a T4 sérica diminui o que não ocorre com o T3 (REECE, 2006).

Mais de 99,8% de T4 e T3 circulantes estão ligados a proteínas plasmáticas (REECE, 2006) como a globulina de ligação da tiroxina (TBG), a pré-albumina de ligação da tiroxina (TBPA), a albumina e algumas lipoproteínas plasmáticas (FELDMAN; NELSON, 2004).

A fração dos HT que é livre no plasma é consideravelmente baixa. Em cães, a fração livre é menor que 1% para T4 e um pouco mais de 1% para T3 devido a menor afinidade entre as proteínas plasmáticas (GRECO; STABENFELDT, 2007). As proteínas de ligação de HT servem como reservatórios que são lentamente mobilizados enquanto o hormônio livre se dissocia da proteína de ligação. Os HT livres entram na célula, produzem seus efeitos biológicos e são metabolizados. Apenas os hormônios livres atuam no mecanismo de *feedback* (FELDMAN; NELSON, 2004). O equilíbrio entre o hormônio livre e ligado é facilmente modificado por situações farmacológicas ou fisiológicas como o aumento das concentrações de estrogênio que ocorre na gestação (GRECO; STABENFELDT, 2007).

A TBG, uma glicoproteína sintetizada no fígado, possui alta afinidade pelo T4 e também é importante carreadora de T3 (GRECO; STABENFELDT, 2007), mas em cães está presente em quantidades baixas (KIMURA, 2008).

A albumina tem baixa afinidade pelo T3 e T4, mas alta capacidade de ligação pela sua alta concentração no plasma. Há também a pré-albumina ligadora de tiroxina que é específica para T4 e tem especificidade e capacidade intermediárias entre as TBG e albumina (GRECO; STABENFELDT, 2007).

Foi demonstrado que os cães produzem T4, T3, T3r e também T2 que é o principal produto da deiodinação periférica de T3 e de T3r. T2 é inativa, enquanto T3 é o principal hormônio metabolicamente ativo; sendo mais potente, penetra mais rapidamente nos espaços intersticial e intracelular do que o T4 que funciona principalmente como pré-hormônio. Cães com deficiência de iodo apresentam redução de 80% nos níveis séricos de T4, mas os níveis de T3 permanecem normais e os cães permanecem eumetabólicos (SCOTT et al., 1996).

A secreção aumentada ou reduzida de TSH mantém a concentração de hormônios livres, e o animal permanece eutireoideo (normal) independentemente da existência de níveis de ligação elevados ou baixos de T3 ou T4 (REECE, 2006).

### **2.3.3. Mecanismo de ação**

Os hormônios T3 e T4 atravessam a membrana celular e no núcleo da célula se ligam à proteínas receptoras e ao DNA por meio de dois prolongamentos de cisteína-zinco, resultando em alteração da expressão dos genes que codificam muitas enzimas (GRECO; STABENFELDT, 2007).

A ligação do T3 ou T4 aos receptores resulta em estimulação ou, em alguns casos, inibição da transcrição de tais genes, com consequentes alterações no nível do RNAm transcrito para eles (REECE, 2006).

Em mamíferos os receptores tireoidianos (TR) são derivados de dois genes  $\alpha$  e  $\beta$  com as isoformas  $\alpha 1$  (expresso principalmente no cérebro e coração),  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  (fígado) e  $\beta 2$  (hipotálamo, pituitária, cóclea e retina) (COHEN; WONDISFORD, 2013).

### **2.3.4. Metabolização**

As principais vias de metabolismo dos HT envolvem a remoção de moléculas de iodeto, sendo o músculo esquelético, o fígado e os rins os tecidos mais importantes no catabolismo dos HT pela desiodação (GRECO; STABENFELDT, 2007).

A desiodação inicial do T4 pode ocorrer no anel externo produzindo T3 ou no interno produzindo T3r, sendo essa conversão em T3 ou T3r (*regulatory step*) essencial para determinar a atividade biológica dos HT (FELDMAN; NELSON, 2004). Outra forma de inativação é através da conjugação com sulfatos e glicuronídeos produzidos principalmente no fígado e nos rins. Também pode ocorrer a modificação da metade alanina das tironinas por transaminação ou por descarboxilação (GRECO; STABENFELDT, 2007).

As formas desiodadas e conjugadas das tironinas são eliminadas principalmente na urina enquanto as formas não metabolizadas são excretadas com as fezes através da secreção biliar. A degradação das formas conjugadas nas fezes resulta na produção de iodeto que é reabsorvido no ciclo entero-hepático (GRECO; STABENFELDT, 2007).

### **2.3.5. Controle da função tireoidiana**

A atividade da tireoide é regulada por múltiplos mecanismos entre eles o eixo hipotalâmo-hipofise-tireoide (HHT), no modelo clássico de *feedback* negativo (CHASTAIN, 1982; KIMURA, 2008) que opera por ativação-desativação (REECE, 2006).

A estimulação direta é efetuada a partir da hipófise pelo hormônio tireotrófico hipofisário (TSH), o principal modulador da função tireoidiana. Na ausência de secreção de TSH, a tireoide torna-se atrófica e, ocorrendo excesso, se torna hipertrófica (REECE, 2006).

Além dos HTs que inibem a síntese e secreção de TSH, o mais importante regulador da atividade tireoidiana vem a ser um hormônio hipotalâmico, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que estimula a síntese e secreção de TSH, sendo também inibido pelos HTs através do mecanismo de *feedback* negativo (GRECO; STABENFELDT, 2007). O TRH atua em receptores de membrana nos tireotrofos da hipófise estimulando a transcrição gênica e a secreção de TSH (NUNES, 2008).

Mais de 80% do TRH é extra hipotalâmico, aparecendo nos centros cerebrais superiores, medula espinhal, trato gastrintestinal, retina, ilhotas pancreáticas, trato reprodutivo e placenta. Porém, a maior concentração é no hipotálamo. O TRH tem sua liberação inibida em ambientes quentes e estimulada em ambientes frios. Estresse fisiológico, fotoperíodo e estado nutricional controlam indiretamente a liberação de TRH (ENGELKING, 2010).

O TRH é liberado de maneira pulsátil, e a sensibilidade das células tireotróficas depende do nível de T4 circulante. O TRH chega à hipófise anterior e interage com receptores específicos estimulando a secreção de TSH (KIMURA, 2008). O TSH atua na captação do iodo de forma indireta, isto é, promovendo o aumento da proteína transportadora NIS. Quando o T4 circulante é baixo, ocorre um aumento no número de receptores de TRH no tireotrofo e conseqüentemente há síntese e liberação de TSH. O inverso acontece em situação de altas concentrações de HT circulantes (KIMURA, 2008).

Os principais reguladores da atividade do eixo HHT são os próprios HT que atuam no hipotálamo e hipófise, modulando tanto a síntese quanto a secreção de TRH e de TSH nas diferentes situações fisiológicas (NUNES, 2008).

Outros mecanismos como os mediadores dos sistemas adrenérgico e colinérgico (Sistema Nervoso Autônomo), os fatores de crescimento, as citocinas e linfocinas também atuam na regulação da glândula (CHASTAIN, 1982; KIMURA, 2008).

A tireoide também é regulada por mecanismo intratireoidiano, denominado efeito auto-regulatório, que controla a síntese e a secreção dos hormônios, e a proliferação da célula folicular (KIMURA, 2008). Este mecanismo é dependente da concentração de iodo intraglandular e da formação de compostos iodados orgânicos (CHASTAIN, 1982).

Os HT exercem ação de *feedback* negativo sobre a hipófise e o hipotálamo (REECE, 2006). O T3 tem um papel importante na expressão genética do TRH agindo sobre os tireotrofos, regula a expressão dos genes de ambas as subunidades do TSH e possivelmente do receptor de TRH. Os mecanismos moleculares envolvidos com a regulação negativa dos genes das subunidades de TSH pelo T3 são múltiplos e não tão claros quanto a regulação positiva (HOLLENBERG, 2013).

A hormoniogênese da glândula também é controlada de acordo com a disponibilidade de iodo na célula, mas de maneira independente do TSH. O mecanismo auto-regulatório procura manter um equilíbrio fino no estoque de hormônios na glândula. Na deficiência do iodo, o transporte deste é aumentado e, em caso de maior disponibilidade, o oposto ocorre. Em situações de excesso de iodo é conhecido o efeito inibitório do iodo na glândula tireoide, com diminuição da atividade do transportador de iodo, diminuição da organificação do iodo e inibição da secreção de T4 e T3 armazenados no colóide. O bloqueio da organificação do iodo que ocorre na presença de altas concentrações de iodo é denominado efeito Wolff-Chaikoff (WOLFF; CHAIKOFF, 1948). Esses efeitos em conjunto levam à diminuição dos HT liberados para a circulação (ENG et al., 1999; KIMURA, 2008). A tireoide, face à carência de

iodo, se adapta por incremento da captação deste halogênio, aumenta sua massa glandular (bócio), induz secreção preferencial de T3 e eleva a síntese e liberação de TSH (KNOBEL; MEDEIROS NETO, 2004).

A somatostatina e a dopamina (a partir do hipotálamo) inibem a liberação de TSH, ao passo que a noradrenalina (liberada em resposta ao estresse) e a histamina estimulam a liberação de TRH, a partir dos centros cerebrais superiores. A resposta hipofisária ao TRH é reduzida pelo cortisol e hormônio do crescimento, mas reforçada pelo estrogênio (ENGELKING, 2010). Outros fatores como temperatura e luz ambiente, estado alimentar e estresse são capazes de alterar a atividade desse eixo levando à ajustes homeostáticos que confirmam a importante função desse sistema na adaptação ao frio, e às alterações no metabolismo energético e ao estresse (NUNES, 2008).

### **2.3.6. Avaliação da atividade tireoidiana – Diagnóstico das disfunções tireoidianas**

Os testes para mensurar as concentrações séricas de T4 total e T4 livre, em conjunto com a determinação da concentração de TSH, são atualmente os métodos recomendados para avaliação da função da glândula tireoide em cães (NELSON, 2010).

A concentração basal de T4 circulante é a soma da porção ligada à proteína e livre (NELSON, 2010). O T4 livre (T4l) contribui para menos de 1% do T4 sérico total (NELSON, 2010), sendo considerado o método mais fidedigno para o diagnóstico de hipotireoidismo (PETERSON et al., 1997; DIXON, 2009).

A mensuração dos níveis de T4 total em cães hipotireoideos é muito utilizada, porém há ampla variação nos valores de referência, com intervalo de normalidade extenso, o que torna difícil a interpretação dos resultados. Uma concentração sérica de T4 total baixa encontra-se quase sempre presente no hipotireoidismo. Caso os valores de T4 total sejam subnormais, ou próximos dos valores mínimos de normalidade, o hipotireoidismo não pode ser descartado e novas investigações devem ser realizadas (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

Os valores normais de T4 variam de acordo com o laboratório devido aos diferentes kits comerciais utilizados. Para a maioria dos laboratórios a concentração de T4 sérica em cães saudáveis fica entre 1,5 a 3,5 µg/dL como descrito por Feldman e Nelson (2004) ou entre 1,2 (MEYER et al., 1995) e 4,0 (REECE, 2006). Algumas raças como o Greyhound frequentemente apresentam concentrações abaixo dos valores de referência para cães devendo o resultado ser cautelosamente interpretado nessa raça (MELIÁN, 2008).

A concentração sérica de T4 deve ser usada para confirmar a função normal da tireoide e não o hipotireoidismo (NELSON, 2010), já que muitas condições reduzem os níveis séricos de T4 (PANCIERA; CARR, 2007; DIXON, 2009).

O ensaio de diálise de equilíbrio (DE) utilizado para a mensuração sérica de T4 livre tem maior especificidade que os testes para concentração sérica de T4 total (DIXON; MOONEY, 1999; NELSON, 2010), porém é mais demorado e consideravelmente mais caro (DIXON; MOONEY, 1999).

A técnica de radioimunoensaio (RIA) também é aplicada à mensuração de T4l em cães com bons resultados (PANCIERA, 1990), porém a mensuração do T4l por diálise é a única que fornece a informação necessária para distinguir animais com baixas concentrações de T4 total atribuíveis a condições não tireoidianas daqueles com hipotireoidismo (FERGUSON, 2007). Para a maioria dos laboratórios o limite inferior (referência) do T4l mensurado por diálise de equilíbrio e RIA é aproximadamente de 0,5 a 0,8 ng/dL (NELSON, 2010).

As flutuações diárias dos HT podem afetar os resultados dos testes. Foi demonstrado que as concentrações de T4t canino entre 11:00 e 14:00 horas foram significativamente maiores do que em outros horários (HOH; OH, 2006).

O T3 é de 3 a 5 vezes mais ativo metabolicamente que o T4 (DIXON, 2009), porém a concentração de T3 tem pouco valor como indicativo da função tireoidiana uma vez que a maior parte do T3 circulante é produzida pela deiodinação do T4 em locais extra tireoidianos (FELDMAN; NELSON, 2004; DIXON, 2009). A sensibilidade e acurácia da mensuração do T3t para o diagnóstico de hipotireoidismo é baixa (FERGUSON, 2007), tendo pouco valor na diferenciação entre hipotireoideos e eutireoideos (FELDMAN; NELSON, 2004).

A concentração sérica de TSH aumenta na maior parte dos casos de hipotireoidismo primário devido à perda da retroalimentação de T3 e T4 na hipófise. TSH sérico alto e T4t ou T4l séricas baixas são relevantes para o diagnóstico de hipotireoidismo. A concentração sérica de TSH permanece normal em até 35% dos animais hipotireoideos e o TSH pode aumentar em cães eutireoideos com enfermidades não tireoidianas (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

A presença de uma doença concomitante e hipotireoidismo secundário são causas prováveis para a detecção de níveis normais de TSH em animais com hipotireoidismo (MOONEY, 2007; DAMINET, 2006). As determinações séricas do TSH sempre devem ser interpretadas em conjunto com os valores séricos de T4t ou T4l, ou ambos (NELSON, 2010).

As vantagens e desvantagens dos testes de função da tireoide segundo Daminet (2003) estão resumidas no Quadro 01.

**Quadro 01:** Vantagens e desvantagens dos testes mais utilizados para avaliar a função da glândula tireoide em cães (DAMINET, 2003).

<b>TESTE</b>	<b>VANTAGENS</b>	<b>DESVANTAGENS</b>
<b>T4 total</b>	Fácil. Custo baixo. Boa disponibilidade. Valores normais. Exclusão de hipotireoidismo.	Reduzido em DNTS. Reduzido após administração de alguns medicamentos. Somente o T4 reduzido não possibilita um diagnóstico confiável (baixa especificidade).
<b>TSH</b>	Fácil. Custo baixo. Disponível.	¼ dos cães hipotireoideos possuem TSH dentro dos valores de referência (baixa sensibilidade). Sempre usar em combinação com T4.
<b>T4 livre</b>	Menos influenciado pelas DNTS ou medicamentos.	Único método confiável é a diálise de equilíbrio.
<b>T3</b>	Interessante teoricamente.	Pouco interesse clínico devido aos valores sobrepostos entre hipotireoideo, eutireoideo e cães doentes.
<b>Estimulação com TSH</b>	É considerado padrão ouro.	TSH bovino não disponível. Caro. Duração de 4 a 6 horas. Foram descritas reações anafiláticas.
<b>Estimulação com TRH e determinação de T4 e TSH</b>	Permite o diagnóstico de hipotireoidismo primário. Interessante para diagnóstico do hipotireoidismo secundário.	Não confiável. Sem benefício extra quando comparado ao T4 Total livre e TSH. Caro. Possibilidade de vômito, salivação e taquicardia.

DNTS: Doença não tireoidiana sistêmica

Em cães, o TSH sérico pode ser mensurado por ensaio imunorradiométrico, imunométrico quimioluminescente e imunométrico enzimático (NELSON, 2010).



Os testes de estimulação de TSH e TRH avaliam a responsividade da glândula tireoide à administração exógena de TSH e TRH, respectivamente. Auxiliam na diferenciação entre o hipotireoidismo e doença não tireoidiana em cães com baixas concentrações séricas de T4t e T4l, porém não há TRH injetável disponível para cães (NELSON, 2010).

O teste de estimulação com o TSH pode ser realizado através da administração intravenosa de uma dose suprafisiológica de TSH, geralmente de origem bovina que resulta na máxima estimulação da glândula tireoide (DIXON, 2009). Esse teste está em desuso pela dificuldade de se encontrar o TSH bovino e possibilidade de anafilaxia (DAMINET, 2006).

Alguns pesquisadores têm investigado o uso do TSH recombinante humano (TSHhr) como uma alternativa ao bovino (DIXON, 2009) e este tem-se mostrado eficaz na estimulação da secreção dos HT em cães (NELSON, 2010), sem a ocorrência de reações anafiláticas ou evidência de resistência ao TSHhr (DAMINET et al., 2007).

O protocolo atual de estimulação de TSH para cães é de 75 µg de TSHhr por via intravenosa ou intramuscular, e a concentração de T4 no sangue obtida antes e seis horas após a administração de TSHhr. Em um cão eutireoideo a concentração sérica de T4 deve ser maior ou igual a 2,5 µgs/dL (NELSON, 2010).

Resultados obtidos por Boretti et al. (2009) indicaram que o efeito supressivo de drogas ou de doenças não tireoidianas parece ser menos pronunciado utilizando dose mais elevada de TSH, e os autores recomendaram o uso de dose mais alta de TSHhr em animais doentes ou sob o uso de medicações, especialmente se o teste não puder ser adiado. Dois fatores limitantes para o uso do TSHhr são o custo e o tempo requerido para a realização do teste dinâmico (4 a 6 horas) (DAMINET et al., 2007).

Muitos fatores afetam as concentrações basais dos HT e do TSH endógeno. A maioria diminui a concentração basal de HT e pode aumentar o TSH endógeno em cães eutireoideos causando potencialmente um diagnóstico errôneo de hipotireoidismo. Diabetes melito, hipoadrenocorticismo, hiperadrenocorticismo, insuficiência renal, doença hepática e neoplasias são condições conhecidas por influenciarem as concentrações basais dos HT. O uso de glicocorticóides, particularmente administrados por um longo período; corantes radiológicos e antiepiléticos, tais como difenilhidantoína e fenobarbital pode causar diminuição da concentração sérica dos HT. Outras drogas como a fenilbutazona e a furosemida também tem sido relacionadas (MEYER, 1995). De acordo com Daminet et al. (2003) o tratamento com ácido acetilsalicílico também levou a uma redução na concentração sérica do T4 total.

No Quadro 02 estão indicados alguns medicamentos que interferem nos resultados dos testes de função tireoidiana segundo Nelson (2010).

**Quadro 02:** Medicamentos que interferem no resultado dos testes de função tireoidiana segundo Nelson (2010).

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>Possível impacto sobre o resultado dos testes</b>
Aspirina (AAS)	T4 e T4l diminuídos, sem efeito sobre TSH
Clomipramina	T4 e T4l diminuídos, sem efeito sobre TSH
Carprofeno	T4, T4l e TSH diminuídos
Glicocorticóides	T4 e T4l diminuídos, TSH diminuído ou sem efeito
Furosemida	T4 diminuído
Metimazol	T4 e T4l diminuídos, TSH aumentado
Fenobarbital	T4 e T4l diminuídos, aumento tardio do TSH
Fenilbutazona	T4 diminuído
Progestágenos	T4 diminuído
Propiltiouracil	T4 e T4l diminuídos, TSH aumentado
Sulfonamidas	T4 e T4l diminuídos, TSH aumentado

#### **2.4. Síndromes Clínicas Associadas à Disfunção da Tireoide em cães**

Anormalidades estruturais ou funcionais da glândula tireoide podem resultar na produção aumentada ou deficiente dos hormônios tireoidianos (NELSON, 2010), resultando em hipertireoidismo ou hipotireoidismo, respectivamente, ambas com graves implicações orgânicas. O hipotireoidismo, uma doença multissistêmica é bastante comum em cães (PETERSON et al., 1997; SURANITI et al., 2008).

##### **2.4.1. Hipotireoidismo**

O hipotireoidismo resultado da produção diminuída dos hormônios T4 e T3 pela glândula tireoide é a desordem hormonal mais comum em cães (DIXON; MOONEY, 1999; SCOTT-MONCRIEFF; GUPTILLYORAN, 2004).

O hipotireoidismo tem uma prevalência relatada de 0,2% a 0,8% da população canina (PETERSON et al., 1997), sendo que mais de 95% dos cães possuem o hipotireoidismo

primário (MEEKING, 2005). Foi demonstrado que no Rio de Janeiro o hipotireoidismo canino é 10 a 30 vezes mais frequente que nos Estados Unidos e Europa (TEIXEIRA, 2008). De acordo com Scott-Moncrieff (2007) o hipotireoidismo é superdiagnosticado.

Afeta cães de qualquer raça (SCOTT et al., 1996), mais comumente cães de médio a grande porte (PANCIERA, 1990). No Rio de Janeiro Teixeira (2008) observou o acometimento mais frequente das raças Chow Chow, Sharpei e Cocker Spaniel Inglês. Fêmeas e machos castrados podem ter maior risco (CHASTAIN; PANCIERA, 1995).

O hipotireoidismo primário é resultante de destruição imunomediada da tireoide (MEEKING, 2005; DIXON, 2009; NELSON, 2010). As causas incluem tireoidite linfocítica, atrofia idiopática, deficiência de iodo, neoplasia, infecção ou destruição iatrogênica (ROMÃO et al., 2010). As formas principais são a tireoidite linfocítica e a atrofia folicular idiopática (SCOTT et al., 1996, FERGUSON, 2005).

O hipotireoidismo congênito é raro em cães e ocorre por deficiente aporte nutricional de iodo, defeito na organificação de iodo e disgenesia da tireoide (NELSON, 2010).

O hipotireoidismo secundário resulta da deficiência da secreção de TSH, levando a uma deficiência secundária da síntese e secreção de HT. Pode ser causado por má formação congênita da hipófise, destruição da glândula por neoplasia ou infecção, e ainda pela supressão da secreção do TSH por drogas, hormônios, doenças concomitantes ou má nutrição (MEEKING, 2005).

Embora de ocorrência rara, há ainda, o hipotireoidismo terciário, que é decorrente de uma disfunção hipotalâmica com conseqüente decréscimo na produção de TRH (GRAHAM et al., 2007; SCOTT-MONCRIEFF; GUPTILL-YORAN, 2004) o que leva a uma deficiência na secreção de TSH e atrofia folicular secundária da tireoide (NELSON, 2010). Essa condição não foi relatada em cães (MEEKING, 2005).

Os HT têm efeitos múltiplos nos órgãos e todos os sistemas são afetados (DIXON, 2009). Dessa forma, os sinais clínicos associados ao hipotireoidismo são variados (SCOTT et al., 1996 SCOTT-MONCRIEFF, 2007) podendo ser inespecíficos e insidiosos, o que torna o diagnóstico possível em cenários clínicos variados. Os sintomas clínicos do hipotireoidismo só se desenvolvem quando cerca de 75% da glândula está destruída (DIXON, 2009).

Os sinais mais comuns são metabólicos e dermatológicos (DIXON et al., 1999). O cão pode ter apenas doença dermatológica, doença dermatológica associada a sinais sistêmicos ou doença sistêmica com pele normal (SCOTT et al., 1996).

Embora letargia, depressão mental, obesidade e termofilia sejam manifestações clássicas de hipotireoidismo, muitos cães hipotireoideos apresentam-se ativos e alertas, são musculosos ou magros. A temperatura retal da maioria dos cães hipotireoideos está dentro da variação normal (SCOTT et al., 1996; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Os HT são necessários para iniciar a fase anágena do crescimento do pelo (SCOTT-MONCRIEFF, 2007) e na sua deficiência ocorre alopecia do tronco, não pruriginosa, que tende a poupar a cabeça e extremidades, podendo ser local ou generalizada e simétrica ou assimétrica (NELSON, 2010). Também são comuns, a seborreia (oleosa ou seca), a piodermite superficial, a hiperqueratose e a hiperpigmentação, além de comedos e hipotricose (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Considerando que os HT ajudam a regular a produção de glicosaminoglicanos dérmicos, os cães hipotireoideos podem acumular mucina na derme, e este acúmulo pode levar ao mixedema (SCOTT et al., 1996), condição que leva a pele a espessar-se predominantemente na testa e na face, resultando em arredondamento da região temporal, inchaço e espessamento das dobras da pele facial e queda das pálpebras superiores (NELSON, 2010) conferindo à face uma expressão de *fascies tragica* (PANCIERA, 2001).

Os sinais neurológicos são incomuns no hipotireoidismo primário e podem ser causados por mudanças mixematosas ou ateroscleróticas (PATTERSON et al., 1985).

As mudanças reprodutivas clássicas incluem infertilidade, ciclos estrais ausentes ou alterados, aborto, mortalidade de filhotes, espermatogênese diminuída e atrofia testicular (SCOTT et al., 1996).

As complicações cardiovasculares devido ao papel dos HT no transporte de cálcio e oxigênio incluem bradicardia, aterosclerose, trombose e arritmias cardíacas associadas a cardiomiopatia (SCOTT et al., 1996), complexo QRS pequenos, prolongamento do intervalo Q-T e diminuição ou inversão da onda T (TRIBULOVA et al., 2009).

Os sinais gastrointestinais mais comuns são vômito e diarreia (SCOTT et al. 1996) ou constipação por alterações na resposta contrátil da musculatura lisa no trato gastro intestinal. Uma relação causa-efeito entre diarreia e hipotireoidismo não foi bem estabelecida e alguns cães podem ter a síndrome do eutireoideo doente (FELDMAN; NELSON, 2004).

No hipotireoidismo congênito, também conhecido como cretinismo, o crescimento dos filhotes é retardado e o desenvolvimento mental é comprometido. Os cães apresentam corpo largo, cabeças menores, projeção de língua e membros menores (NELSON, 2010); ficam sonolentos, têm déficit mental e pelagem diferente (SCOTT et al., 1996).

Para o diagnóstico do hipotireoidismo é necessária uma avaliação conjunta dos dados de anamnese, dos achados no exame físico, dos exames laboratoriais de rotina e dos testes de função tireoidiana (PANCIERA, 1997; RAMSEY et al., 1997; KEMPPAINEM; BEHREND, 2000), além da resposta à terapia hormonal (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998).

Os achados mais consistentes com hipotireoidismo são a hipercolesterolemia que ocorre em 80% dos cães e a hipertrigliceridemia em 88% dos casos (DIXON et al., 1999).

O hipotireoidismo está associado a uma redução tanto da taxa de degradação de lipídios quanto da síntese (DIXON, 2009) e a concentração de colesterol pode exceder 1.000 mg/dL (NELSON, 2010). Também pode ocorrer um aumento de leve a moderado de lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e, raramente creatinina cinase (SCOTT et al., 1996; NELSON, 2010). Essas alterações presumivelmente resultam de miopatia e de hepatopatias degenerativas que podem acompanhar o hipotireoidismo (SCOTT et al., 1996).

A anemia não regenerativa normocítica e normocrômica é um achado menos consistente (NELSON, 2010) e consequência das reduções na atividade metabólica periférica e na demanda de oxigênio nos tecidos (DIXON, 2009). O leucograma é geralmente normal e a contagem de plaquetas normal ou aumentada (NELSON, 2010).

A biópsia de pele é realizada frequentemente em cães suspeitos (NELSON, 2010) e os achados altamente sugestivos incluem músculos eretores dos pelos vacuolizados, hipertrofiados, mucina dérmica aumentada e derme espessada (SCOTT et al., 1996).

A ultrassonografia cervical é pouco empregada na medicina veterinária, porém útil no diagnóstico diferencial no eutireoideo doente. Segundo De Marco e Larsson (2006) a ultrassonografia possibilita evidenciar a presença de atrofia da tireoide na totalidade dos casos de hipotireoidismo. Para Broemel et al. (2005) os achados ultrassonográficos, incluindo tamanho e volume do lobo da tireoide, encontrados em Golden Retrievers saudáveis e eutireoideos doentes foram similares, enquanto os cães com hipotireoidismo apresentaram tamanho e volume significativamente menores.

O exame sonográfico deve acompanhar a dosagem dos níveis séricos de T3 e T4, assim como de TSH. Também é recomendado que se realize cintilografia e biópsia por aspiração ou por fragmentos, para um diagnóstico mais preciso (CARVALHO, 2004).

Para o diagnóstico da tireoidite linfocítica podem ser utilizados os testes para detecção de autoanticorpos séricos contra T3, T4 e TG. Os resultados são descritos como negativo,

positivo e inconclusivo. Os autoanticorpos anti-T4 podem interferir nos testes de radioimunoensaio usados para mensurar as concentrações séricas de T4 (NELSON, 2010).

### 2.5.2 Síndrome do eutireoideo doente

Wartofsky e Burman, em 1982, utilizaram pela primeira vez o termo "euthyroid sick syndrome" (ESS) (WARTOFSKY, 1982) e até hoje o termo síndrome do eutireoideo doente (SED) tem sido usado para descrever o padrão de alterações nos hormônios tireoidianos em pacientes criticamente doentes, na ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (CHOPRA, 1996).

A SED se refere à supressão das concentrações séricas dos HT em cães eutireoideos em resposta a uma doença sistêmica grave (NELSON, 2010), mas os efeitos dessas doenças no metabolismo dos HT estão menos caracterizados em cães que em humanos (FERGUSON, 2007). Em humanos criticamente doentes, ocorrem alterações metabólicas e hormonais importantes incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (PLIKAT et al., 2007) e os mecanismos periféricos de ativação/inativação dos HT, por sua vez inversamente correlacionados com os índices de mortalidade (KAPTEIN et al., 1982; MALDONADO et al., 1992; ADLER, 2007).

A atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide é influenciada por múltiplas condições incluindo estresse agudo e crônico e doenças graves (CHOPRA et al., 1983). Muitos fatores não tireoidianos podem influenciar os resultados dos testes de função tireoidiana, resultando em concentrações séricas anormais de HT em cães habitualmente em eutiroidismo clínico (BIRCHARD; SHERDING, 2003). Geralmente ocorre diminuição do T3, aumento do T3r, com ou sem redução do T4 total, com TSH normal ou diminuído, principalmente nas fases iniciais do estado crítico (DIXON, 1996; DEGROOT, 2006). De acordo com a combinação de alterações apresentadas nos HT Umpierrez et al. (1999) classificaram a SED em três tipos:

**T3 Baixo** - A concentração de T3 (total e livre) cai rápida e progressivamente no curso da doença. Em geral os níveis de T4 e TSH permanecem normais. O Nível de T3 reflete a gravidade da doença e é um fator importante no prognóstico clínico. Encontrada em 70% dos pacientes críticos.

**T4 Baixo** – Baixa concentração de T3 acompanhada pela queda dos níveis de T4. O TSH pode ser normal ou diminuído (PERSANI, 1998). Ocorre em 15% a 20% dos pacientes

críticos. Os baixos níveis de T4 estão diretamente relacionados à gravidade e evolução rápida da doença sendo, portanto um dado de valor prognóstico significativo.

**T4 Alto** - forma menos frequente, que evolui com T4 e T3r elevados, estando o T3 dentro da normalidade. É mais frequentemente observada em pacientes psiquiátricos e algumas doenças específicas, sobretudo hepáticas como hepatite e cirrose.

A questão que permanece em debate é o significado das alterações. Se as alterações refletem uma resposta protetora à doença ou são uma adaptação patológica. Argumenta-se que a redução nos níveis dos HT em doenças não tireoidianas é protetora para contrabalançar os efeitos calorigênicos de T3 em estados catabólicos (SCOTT et al., 1996).

Em humanos essas mudanças tem sido consideradas como uma resposta à doença e ao estado nutricional (FERGUSON, 2007). E ainda, a SED pode ser vista como um mecanismo adaptativo fisiológico para combater o insulto do estresse oxidativo através da diminuição da taxa metabólica e/ou criando um ambiente favorável para a atividade da glutathione peroxidase (SELVARAJ et al., 2007).

O significado fisiopatológico completo da diminuição da conversão periférica de T4 em T3, além da definição do real estado tireoidiano desses pacientes, são questões que ainda permanecem em aberto (WARD; MACIEL, 1997) e ainda há necessidade de se estabelecer uma classificação clinicamente utilizável (DIETRICH et al., 2008).

A redução dos níveis séricos de HT é interpretada como um estado de hipotireoidismo central, orquestrado a partir do aumento dos níveis circulantes de endotoxinas, citocinas e também da diminuição da ingestão calórica (BACCI et al., 1982; SERGEYEVE et al., 2001). Essas alterações resultariam em uma diminuição do TRH, secundária a diminuição da expressão de genes específicos localizados nos neurônios do núcleo paraventricular que promovem o sinal para secreção do TSH, perpetuando assim a diminuição do sinal hipofisário (BACCI et al., 1982; WARNER; BECKETT, 2005).

A diminuição nas concentrações séricas de HT pode resultar de um declínio na secreção de TSH secundário à supressão do hipotálamo ou da glândula pituitária, da diminuição na síntese de T4 pela diminuição da concentração ou afinidade de ligação das proteínas de ligação circulantes (p.ex., globulina ligadora de tiroxina), da inibição da deiodinação do T4 a T3 por uma inibição de uma ou mais deiodinases de iodotironina de anel beta, levando tanto à produção diminuída de T3 e T4 como à degradação de T3 em T3r ou qualquer combinação desses fatores (SCOTT et al., 1996; NELSON, 2010).

Na doença não tireoidiana os níveis de T3 na hipófise estão normais devido a um aumento local de deiodinação, além disso, a hipófise está em estado eutireoideo, enquanto que o resto do corpo está hipotireoideo, isso pressupõe um aumento intrapituitário da deiodinação de T4-T3 como causa. A formação de T3r é limitada pelo baixo nível de substrato (T4) no soro e nos tecidos e talvez pela inibição da entrada de T4 nas células (DEGROOT, 2006).

Com a progressão da doença o T3 sérico permanece em queda até níveis extremamente baixos, com concomitante aumento do T3r. Nas formas leves, o T4 total tende a ser normal e a queda de sua concentração sérica é observada apenas em casos muito graves (DOCTER et al., 1993), estando significativamente mais baixo em não sobreviventes, assim como o T4 livre (MALDONADO et al., 1992).

Geralmente, o tipo e a magnitude das alterações nas concentrações séricas dos HT não são específicos de um distúrbio único, mas refletem a gravidade da doença ou estado catabólico em que o organismo se encontra como consequência da doença. Quanto mais grave a doença sistêmica, mais supressor será o efeito sobre as concentrações séricas dos HT (NELSON, 2010).

Em um grupo de pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) foi observado que a queda de T4 ocorreu com maior frequência e intensidade nos casos muito graves que evoluíram para o óbito, enquanto que 65% dos sobreviventes mantiveram ou elevaram os valores iniciais de T4, porém não foi observada relação entre os valores iniciais de T3 e a evolução dos pacientes (WARD; MACIEL, 1997).

A queda dos valores de T4 total e livre ocorreu em 94% dos óbitos em humanos em UTI. Os autores sugeriram que os valores finais do T4 e T3 deveriam ser utilizados como indicadores prognósticos no auxílio às decisões de conduta num paciente grave, como o emprego de suporte nutricional, a necessidade de intervenções invasivas ou mesmo a alta da UTI (WARD; MACIEL, 1997). Foi demonstrado que o T3 é o marcador mais importante da severidade da doença e prediz a mortalidade de pacientes em tratamento intensivo (KUMAR et al., 2013).

O valor do T3r bem como a relação T3/T3r também foram propostas como prognósticos para sobrevivência de pacientes que necessitaram de tratamento intensivo por mais de 5 dias de internação (PEETERS et al., 2005).

Plikat et al. (2007) observaram que a mortalidade foi muito maior em pacientes com T3 livre e T4 livre baixos do que em eutireoideos e pacientes com T3 livre baixo. Pacientes com níveis baixos de T3l e T4l permaneceram mais tempo em terapia intensiva do que os



pacientes eutireoideos e os com apenas T3I reduzido (VASA, 2001; BURMAN, 2001; UMPIERREZ, 2002).

Embora a severidade da doença seja considerada o fator mais importante na SED o tipo da doença é um fator determinante no padrão das concentrações séricas dos HT, possivelmente pela intensidade das alterações metabólicas decorrentes do processo. Em humanos a insuficiência renal e a síndrome da imunodeficiência adquirida estão associadas ao decréscimo da concentração sérica de T3 e concentração normal ou diminuída de T3r (NICOLOFF; LOPRESTI, 1991).

O papel das citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucinas (IL -1 $\beta$  e IL-6) tem sido alvo de interesse na fisiopatologia dessa síndrome do doente eutireoideo (BARTALENA et al., 1994; MICHALAKI, 2001). Em pacientes hospitalizados por doenças não tireoidianas foram registrados níveis mais baixos de T3 e T4, e também níveis substancialmente elevados de IL-6 (ABO-ZENA et al., 2008), e humanos sadios submetidos à infusão de IL-6 apresentaram, após 24 horas níveis reduzidos de T3 e elevados de T3r, um modelo do que é tipicamente encontrado na síndrome do eutireoideo doente (TORPY et al., 1998).

Cães eutireoideos enfermos podem ter concentrações séricas de T4 baixas, frequentemente entre 0,5 e 1,0  $\mu\text{g/dL}$  e com doenças graves, essas concentrações podem ser menores que 0,5  $\mu\text{g/dL}$ . Em geral, as concentrações séricas de T4I tendem a estar diminuídas em cães com doença concomitante, mas em uma proporção menor que as concentrações de T4 total. As concentrações de TSH podem estar normais ou aumentadas, dependendo, em parte, do efeito da doença sobre as concentrações do T4I e sobre a função pituitária. Se a função da pituitária for suprimida, as concentrações de TSH estarão dentro da faixa normal ou não detectáveis. Se a resposta da pituitária às alterações na concentração de T4I não for afetada pela doença concomitante, as concentrações de TSH vão aumentar em resposta à diminuição do T4I. As concentrações séricas de TSH pode facilmente exceder 1,0  $\text{ng/dL}$  em cães na síndrome do eutireoideo doente (NELSON, 2010).

Cães com *Babesia canis Rossi* que foram a óbito tiveram concentrações de T4 total e T4 livre menores do que os cães que sobreviveram e 71% dos cães apresentaram a concentração de T4 abaixo dos valores de referência (SCHOEMAN et al., 2007).

As concentrações de T4t e T4I foram menores em filhotes de cães com parvovirose que não sobreviveram em relação aos sobreviventes, e nestes últimos as concentrações

aumentaram entre 1 a 4 dias. Já as concentrações de TSH dos não sobreviventes foram maiores (SCHOEMAN; HERRTAGE, 2008).

Em um grupo de cães com doenças não tireoidianas a alteração hormonal mais comumente encontrada foi apenas a redução de T3 total, também sendo encontrada redução de T3 e T4 enquanto que a prevalência de apenas T4 total subnormal foi muito baixa (MOONEY et al., 2008).

Queda nos níveis de T4 e T3 e aumento do T3r sérico foram evidenciados após indução de falha cardíaca em um grupo de cães (PANCIERA; REFSAL, 1994).

Em cães que passaram por um período de jejum foram observados decréscimos nos níveis de T4 e T3r e mais pronunciadamente nos níveis de T3 (LAURBERG; BOYE, 1984).

O papel das citocinas e outros mediadores inflamatórios por meio de suas ações no hipotálamo, hipófise ou glândula tireóide tem sido extensivamente investigado, mas sua ação real permanece obscura. Recentemente Al-Abed et al. (2011) descreveram uma interação até então desconhecida entre a tiroxina e o fator de inibição de migração de macrófagos (MIF), uma citocina pró-inflamatória, que desempenha um papel crucial na patogênese da sepse, em que as baixas T4 concentrações de T4 no plasma foram inversamente correlacionados com as concentrações de MIF. Os dados também podem, em parte, explicar as baixas concentrações de T4 em pacientes criticamente enfermos.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

De acordo com as diretrizes do Comitê de Ética da UFRRJ, um consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos proprietários e os procedimentos permitidos pelos mesmos, antes do início do estudo.

O projeto foi submetido para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFRRJ (Processo número 008/2014) e foram respeitados os princípios éticos postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), assim como os termos da Lei nº 6.638, de 08 de maio de 1979, que estabelece normas para prática científica da vivisseção de animais, e o Decreto nº 24.645 de 10 de julho de 1934.

#### **3.1. Local e Período**

O estudo foi conduzido no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UFRRJ em clínicas veterinárias particulares do Município do Rio de Janeiro e em um abrigo para cães no município do Rio de Janeiro entre agosto de 2012 e agosto de 2013.

#### **3.2. Animais**

Foram avaliados 50 cães portadores de doenças graves, machos e fêmeas, de diversas raças de um mês a 15 anos de idades, atendidos no setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da UFRRJ, atendidos ou internadas em clínicas veterinárias e cães mantidos em um abrigo para cães localizado no Rio de Janeiro (6 cães).

Foram excluídos aqueles pacientes portadores de doenças com diagnóstico não conclusivo e portadores de traumatismos extensos e intoxicações em condição clínica considerada irreversível, assim como aqueles em que se obteve a informação de uso continuado de medicamentos que sabidamente interferem sobre os resultados dos testes de função tireoidiana (Quadro 02). Assim, foi dada prioridade aos pacientes com processos inflamatórios ou infecciosos graves e portadores de insuficiência renal. Também foram excluídos pacientes com histórico ou suspeita de doença tireoidiana. Baseando-se principalmente em sinais metabólicos (ganho de peso, termofilia, letargia, alterações) ou dermatológicos dentre outros.

No dia do atendimento ou internação, os animais foram submetidos a uma anamnese detalhada, exame físico minucioso e exames laboratoriais necessários para o diagnóstico de sua enfermidade, incluindo hemograma completo, dosagens séricas de ureia, creatinina, das enzimas fosfatase alcalina (FA) e alanino aminotransferase (ALT), dos HT e do TSH. Em 11 animais foi feito exame clínico e dosagem dos HT no dia da alta ou revisão.

Os animais foram acompanhados quanto a evolução do quadro clínico e classificados quanto ao estado geral em regular, ruim e muito ruim no dia do atendimento/internação.

Para definir o estado geral considerou-se: o nível de consciência (alerta, diminuído, aumentado - excitado), a postura (decúbito, estação), o estado nutricional (caquético, magro, normal, gordo ou obeso), a hidratação ou grau de desidratação (leve, moderada, grave, gravíssima, correspondente a 6, 8, 10, 12%), a presença ou ausência do apetite, sede, defecação e micção (alterações), a temperatura retal (normal, hipertermia, hipotermia), a coloração e o aspecto das mucosas, entre outros achados relevantes.

No Quadro 03 estão representados os principais critérios para caracterização do estado geral dos animais em estudo.

**Quadro 03:** Caracterização do estado geral / condição clínica dos pacientes (critérios estabelecidos pelo autor).

<b>Condição</b>	<b>Caracterização</b>
<b>Bom</b>	Alerta, em estação, estado nutricional normal, hidratação normal ou desidratação leve, apetite e sede presentes, temperatura normal.
<b>Regular</b>	Alerta ou ligeiramente deprimido, estação ou decúbito, magro, desidratação leve a moderada, apetite presente, mas seletivo ou diminuído.
<b>Ruim</b>	Consciência diminuída, decúbito, magro a caquético, desidratação grave, ausência de apetite e sede, hiper ou hipotermia.
<b>Muito Ruim</b>	Consciência diminuída ou ausente, decúbito, caquexia, desidratação gravíssima, ausência de sede ou apetite, hipertermia ou hipotermia graves.

### 3.3. Amostras de Sangue

Amostras de aproximadamente 5 mL de sangue foram colhidas, por punção da veia radial, safena ou jugular, utilizando-se seringas de 5 mL e agulha calibre 25x8 mm (Figuras 01 e 02), imediatamente acondicionadas em frascos a vácuo tipo vacutainer® com anticoagulante (Etilenodiaminotetracetato de sódio – 1mg/mL de sangue) e em frascos siliconizados sem anticoagulante. Amostras com anticoagulante e alíquotas de soro foram encaminhadas para realização de hemograma e bioquímica sérica de acordo com cada caso em particular. Esses dados não foram analisados devido a grande variação nos resultados sendo estes utilizados apenas como auxílio ao diagnóstico clínico e auxiliar no tratamento.

Amostras sem anticoagulante foram mantidas em temperatura ambiente pelo tempo necessário para coagulação e retração do coágulo e em seguida centrifugadas (3.000 rpm por 5 minutos) para obtenção do soro que foi armazenado em alíquotas de 1,0 mL (Figura 03) a 20°C negativos. Uma alíquota do soro foi encaminhada para determinação das concentrações dos hormônios tireoidianos T3 total e T4 total e TSH canino por radioimunoensaio com iodo 125 no Tecsá Laboratório (Av. do contorno, 6226 - Savassi, Cep: 30110-042, Belo Horizonte - MG, Brasil). Amostras com hemólise e lipemia foram desprezadas para evitar interferência sobre os resultados.



**Figura 01:** Coleta de sangue com acesso pela veia radial em cão com *Dirofilaria immitis*

em abrigo para cães no Rio de Janeiro.

Rio de Janeiro, 25 de julho de 2013.



**Figura 02:** Coleta de sangue com acesso pela veia jugular de cadela com babesiose de um abrigo para cães no Rio de Janeiro em 10 de setembro de 2013.



**Figura 03:** Fracionamento e acondicionamento de alíquotas de 1,5 mL de soro em frascos de criopreservação após centrifugação.

### **3.4. Análise Estatística**

Os dados foram analisados quanto às variáveis individuais (sexo, idade, raça), condição clínica (regular, ruim, muito ruim), evolução (alta/sobrevivência ou óbito) tipo de enfermidade (doença infecciosa, inflamatória, renal) por Teste T ou análise de Variância (Anova) e como pós teste o Bonferroni's para identificação das diferenças.

Para animais em que foi possível avaliar a evolução durante a internação procedeu-se a análise nos momentos do atendimento clínico inicial e a evolução dos pacientes que receberam alta e permaneçam em boas condições clínicas nos sete dias subsequentes à alta.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total de 50 animais avaliados 44,9% eram machos e 55,1% fêmeas, com predomínio de cães sem raça definida (SRD) (59,18%), seguido das raças Poodle (20,4%), Labrador (6,12%) e Dachshund (4,08%), além de Bichón frisé, Cocker, Pastor Alemão, Pit Bull e Schnauzer (2,04% cada). A idade variou de 1 mês a 15 anos, considerando-se três faixas: menos de 4 anos (n=18), 4 a 9 anos (n=17), 10 ou mais anos (n=15).

As variáveis individuais como raça, porte, faixa etária e sexo dos animais em diferentes enfermidades, não demonstraram efeito significativo sobre a concentração dos HT.

Na média, considerando o total de animais com as diferentes enfermidades, em condições clínicas diversas, independentemente da evolução e das variáveis individuais os valores médios de T4t, T3t e TSH (Quadro 04) ficaram dentro dos limites de referência estabelecidos para cães (MEYER; COLES; RICH, 1995; FELDMAN; NELSON, 2004; MOONEY; PETERSON, 2009; NELSON; COUTO, 2010).

**Quadro 04:** Média e desvio padrão (DP) dos valores séricos de tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e hormônio estimulante da tireoide (TSH) em cães com enfermidades diversas.

	Média ± DP	Valores de Referência	
<b>T4 total</b>	15,8 ± 7,6 ng/mL	12 a 39 ng/mL	Meyer; Coles; Rich (1995)*
		1,2 a 4,0 µg/dL	
	1,58 ± 0,76 µg/dL	1,0 a 3,5 µg/dL	Feldman; Nelson (2004)
		> 0,8 a 1,0 µg/dL*	Nelson (2010)
<b>T3 total</b>	1,1 ± 0,4 ng/mL	15-20 nmol/L	Mooney; Peterson (2009)
		1,2 a 3,9 µg/dL	
		1,0 a 2,0 ng/mL	Laboratório
		0,45 a 1,1 ng/mL	Meyer; Coles; Rich (1995)*
<b>TSH</b>	0,3 ± 0,1 ng/mL	32,5 a 162,4 ng/dL	Mooney; Peterson (2009)
		0,032 a 0,162 µg/dL	
		0,8-1,5ng/mL	Feldman; Nelson (2004)
		0,04 a 0,4 ng/mL	Laboratório
		0,04 a 0,6 ng/mL	Meyer; Coles; Rich (1995)*
<0,6 ng/dL**	Nelson (2010)		
<0,6 ng/mL**	Feldman; Nelson (2004)		
<0,6 µg/L**	Mooney; Peterson (2009)		

\*Semelhante aos valores de referência indicados pelo laboratório. \*\*Apenas valores máximos citados.



A alteração mais frequente quanto aos valores dos hormônios avaliados foi a redução de T3t, encontrada em 28 cães (56%). Também foi comum a redução da concentração sérica do T4t, o qual esteve diminuído em 20 cães (40,8%), e nenhum apresentou TSH diminuído (Tabela 01).

Os valores individuais de T4t, T3t e TSH foram normais em 22 animais (44%), e 14 cães (28%) estavam com os hormônios T4 e T3 diminuídos simultaneamente.

**Tabela 01:** Número e porcentagem de cães (n=50) com valores normais, aumentados e diminuídos de T3 total, T4 total e TSH canino segundo Mooney e Peterson (2009).

	Normal		Aumentado		Diminuído	
	Número	%	Número	%	Número	%
<b>T4 total</b>	29	58	1	2	20	40
<b>T3 total</b>	21	42	1	2	28	56
<b>TSH</b>	47	94	03	6	0	0

Quanto aos valores dos hormônios elevados, três cães (3/50 – 6%) estavam com o TSH acima de 0,6 ng/mL, portanto elevado para a espécie e somente um (1/50 – 2%) apresentou T4t e T3t aumentados (todos com o TSH normal). Em estudo de Mooney e Dixon (2008) no qual avaliaram 181 cães com doenças não tireoidianas encontraram seis cães (3,3%) com o TSH aumentado. Nestes o T4 livre estava normal e o prognóstico era bom.

De acordo com a variação de referência indicada pelo laboratório (0,04 a 0,4 ng/mL), 15 cães (15/50 – 3%) estariam com o TSH elevado. Destes, 13 estavam com o T3t diminuído e onze com T4t e T3t diminuídos simultaneamente.

Dentre os animais avaliados houve predomínio de doenças infecciosas (cinomose, parvovirose, erlichiose, babesiose, leptospirose e filariose) (n=26), além de doença renal (n=12) e processos inflamatórios (diarreia parasitária, gastroenterite, hepatite, cistite, piometra) (n=12).

Os valores de T3t (Figura 04) ficaram no limite mínimo da normalidade (1,0 ng/dL) para os animais com doenças infecciosas (1,01 ng/mL) e inflamatórias (1,07 ng/mL), e ligeiramente mais elevados, mas igualmente normais nos cães com doença renal (1,13 ng/mL), sem diferença significativa (p=0,6555) entre os grupos. Diferentemente de T3 os

valores médios de T4 e TSH foram normais na maioria dos animais (58 e 56%, respectivamente).

Quanto a enfermidades, os valores de TSH foram normais em média e na maioria dos animais com doenças infecciosas (0,33 ng/mL), inflamatórias (0,28 ng/mL) e renais (0,36 ng/mL) (Figura 05), sem diferença significativa ( $p=0,3634$ ) entre os grupos (Tabela 02).

**Tabela 02:** Média, desvio padrão, valores máximos e mínimos de T4 total, T3 total e TSH em cães com doenças infecciosas, inflamatórias e renais.

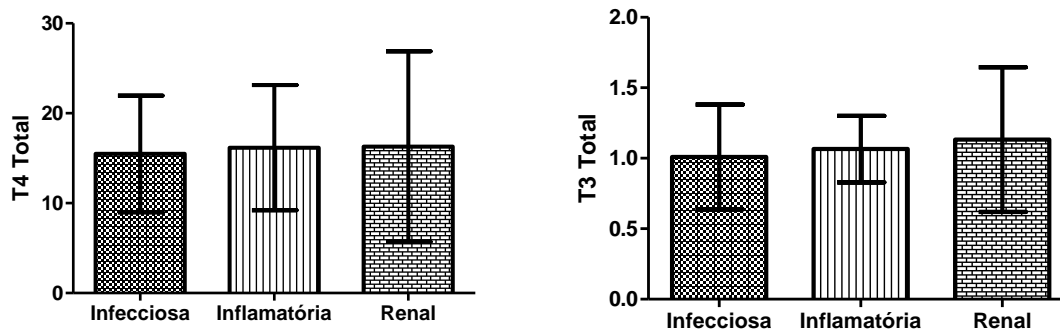
		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor de p
<b>T4</b>	<b>Infecciosa</b>	15,48a	6,49	6,80	26,20	0,9421
	<b>Inflamatória</b>	16,18a	6,97	8,40	34,70	
	<b>Renal</b>	16,30a	10,59	6,80	39,40	
<b>T3</b>	<b>Infecciosa</b>	1,01a	0,37	0,44	1,81	0,6555
	<b>Inflamatória</b>	1,07a	0,24	0,63	1,54	
	<b>Renal</b>	1,13a	0,51	0,58	2,16	
<b>TSH</b>	<b>Infecciosa</b>	0,33a	0,15	0,11	0,63	0,3634
	<b>Inflamatória</b>	0,28a	0,10	0,15	0,42	
	<b>Renal</b>	0,36a	0,16	0,08	0,63	

Na coluna de médias números seguidos de letras iguais indicam ausência de diferença significativa a 95%.

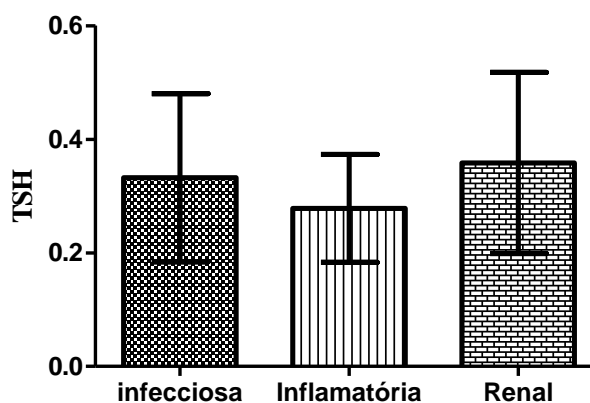
Neste estudo foram avaliados animais portadores de enfermidades diversas em condições clínicas diferentes, o que justifica juntamente com a gravidade dos casos individualmente, as médias normais das concentrações dos hormônios T4, T3 e TSH, bem como todos os hormônios na faixa da normalidade em 22 cães.

O número de animais com T3 total subnormal (28/50 – 56%), os valores médios desse hormônio no limite mínimo da normalidade e, T4 e TSH normais na maioria dos animais (29/50 – 58% e 47/50 – 94%, respectivamente) são consistentes com os achados de Mooney et al. (2008), que ao analisaram cães portadores de diversas enfermidades, observaram a redução única de T3 como a alteração mais comumente encontrada. Também estão em conformidade com os achados de Kantrowitz et al. (2001) que encontraram concentrações séricas médias de T4 total e livre e T3 total significativamente menores em cães com doenças

não tireoidianas comparativamente aos cães saudáveis, e a concentração de TSH nos cães doentes foi maior que nos cães normais.



**Figura 04:** Média e desvio padrão de T4 total e T3 total (ng/mL) em 50 cães com enfermidades infecciosas (n=26), inflamatórias (n=12) e renais (n=12).



**Figura 05:** Média e desvio padrão do hormônio estimulante da tireoide (TSH – ng/mL) em cães com enfermidades infecciosas, inflamatórias e renais.

É descrito e bastante discutido o efeito de doenças não tireoidianas sobre a atividade funcional da tireoide e níveis sistêmicos e locais dos HT. Nessa condição, geralmente ocorrem queda nos níveis de T3 com T4 e TSH em níveis normais ou baixos (WARTOFSKY; BURMAN, 1978).

Concentrações séricas dos HT diminuídas, especialmente o T3t em 28 cães (56%) são consistentes com as considerações de Mciver e Gorman (1997), Umpierrez (2002) e Birchard

e Sherding (2003) sobre fatores não tireoidianos resultando em concentrações séricas anormais dos HT em cães habitualmente em eutireoidismo clínico.

HT diminuídos e TSH normal nestes animais estão de acordo com a condição de liberação anormal dos HT em pacientes criticamente doentes, na ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide denominada "síndrome do eutireoideo doente" (SED) em que as alterações hormonais consistem na diminuição de T3t e T4t, aumento de T3 reverso (T3r) (MÖNIG et al., 1999; ADLER, 2007), T4l normal e concentração de TSH normal ou discretamente diminuída (MÖNIG et al., 1999).

As doenças não tireoidianas inibem a desiodação do T4 nos tecidos periféricos para a produção de T3 resultando em redução mais rápida e evidente dos valores de T3, podendo o T4 permanecer normal ou diminuir nos casos mais graves (DIXON, 2009).

De acordo com Birchard e Sherding (2003) concentrações séricas de TSH normal em cães com T3 e T4 diminuídos, são condizentes com a condição de doente eutireoideo, sendo esperado para o diagnóstico de hipotireoidismo, o aumento do TSH sérico.

Os valores dos HT e TSH nos animais deste estudo estão plenamente de acordo com as alterações encontradas no paciente eutireoideo doente como indicado por Gisah; Carvalho e Perez (2013) em artigo de revisão sobre a utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica e outros estudos como os de Mönig et al. (1999), Kantrowitz et al. (2001), Birchard e Sherding (2003), Adler (2007) e Dixon (2009).

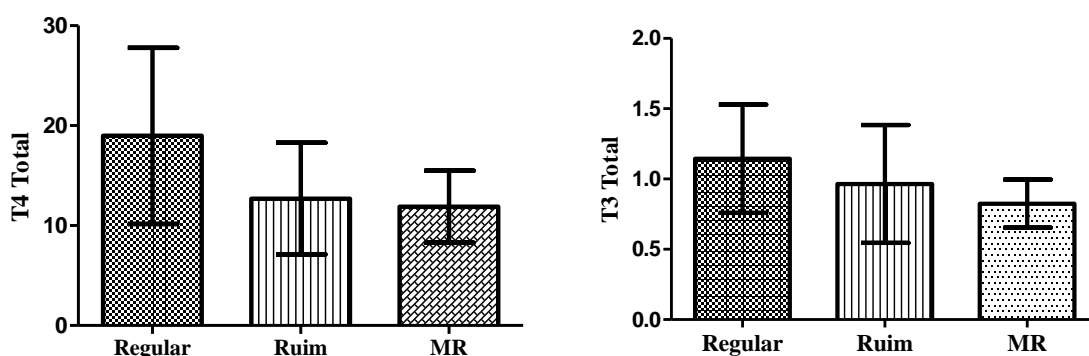
Igualmente ao observado neste estudo Kantrowitz et al. (2001) e Espinera (2007) ao avaliarem cães com doenças não tireoidianas identificaram que o TSH tende a se manter nos limites fisiológicos descritos para a espécie na maioria dos animais estudados.

Em conformidade com o conhecimento atual sobre os diferentes fatores que afetam as concentrações basais dos HT e do TSH endógeno, a maioria dos cães deste estudo teria potencialmente um diagnóstico errôneo de hipotireoidismo, caso fosse desconsiderada a condição de enfermidade destes animais, já que anormalidades na função tireoidiana nas doenças não tireoidianas podem mimetizar ou mascarar as anormalidades bioquímicas observadas na verdadeira doença tireoidiana (KARADAG et al., 2007).

Os dados gerais confirmam a relevância do exame clínico em associação ao histórico de enfermidades para o correto diagnóstico de hipotireoidismo (BRAUND, 2003; MOONEY, 2008), considerada uma das doenças hormonais mais comuns em cães (BRAUND, 2003; MOONEY, 2008; MARCO; LARSSON, 2009), e também uma das mais superdiagnosticadas na medicina veterinária (DAMINET, 2006).

Os dados deste estudo reforçam as considerações de Dixon (2009) sobre a exclusão da doença não tireoidiana ser bastante prática, mas provavelmente a mais esquecida no diagnóstico diferencial de hipotireoidismo, sugerindo que não há necessidade de realizar dosagens hormonais em animais com enfermidades graves, com grande chance de haver alterações nos valores de HT sem hipotireoidismo clínico.

De acordo com a condição clínica geral regular, ruim ou muito ruim (Tabela 03), os valores de T4t foram decrescentes ( $18,98 \pm 8,82$  ng/mL;  $12,70 \pm 5,80$  ng/mL;  $11,89 \pm 3,60$  ng/mL, respectivamente), com diferença significativa ( $p=0,0133$ ) entre animais em condição regular versus ruim e regular versus muito ruim. Alteração semelhante foi verificada em relação aos valores de T3t com diferença significativa ( $p=0,0418$ ) entre animais com condição clínica regular e muito ruim no momento do atendimento clínico (Figura 06).

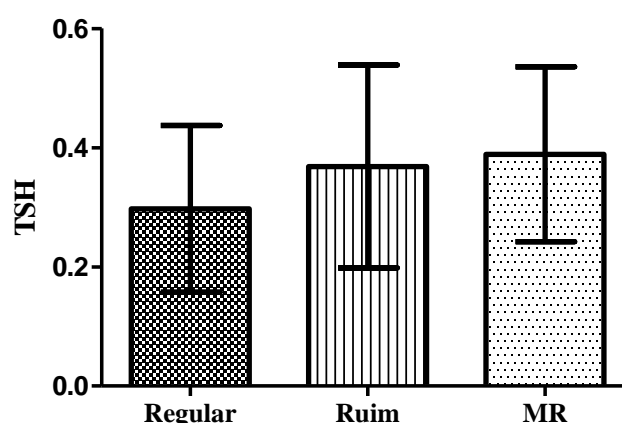


**Figura 06:** Média e desvio padrão de T4 total e T3 total em cães doentes segundo a condição clínica (regular, ruim e muito ruim - MR) no momento do atendimento.

O TSH apresentou comportamento inverso (Figura 08), diferindo de T4t e T3t por estar mais elevado nos animais com condição muito ruim ( $0,39 \pm 0,14$  ng/mL) e menor nos animais em condição clínica regular ( $0,30 \pm 0,14$  ng/mL), mas sem diferença significativa entre grupos ( $p=0,2015$ ).

Estes dados estão de acordo com os de Kantrowitz et al. (2001) que observaram uma tendência de as concentrações séricas de TSH permanecer dentro do intervalo de referência, independentemente da gravidade da doença.

Alterações dos HT segundo a condição clínica estão em conformidade com observações de Kantrowitz et al. (2001) que encontraram concentrações de T4 e T3 mais baixas em cães com doenças graves, e mais elevadas em cães com doença leve e TSH normal.



**Figura 07:** Média e desvio padrão das concentrações séricas do TSH em cães doentes segundo a condição clínica (regular; ruim e muito ruim - MR) no momento do atendimento.

Nelson (2010) destacou a maior gravidade da doença levando à diminuição mais relevante da tiroxina sérica, sendo esta menor nos animais em condição muito ruim no presente estudo (Tabela 03).

**Tabela 03:** Média, desvio padrão, valores máximos e mínimos dos valores de T4 total, T3 total e TSH (ng/mL) em 50 cães doentes segundo a condição clínica (regular; ruim e muito ruim) no momento do atendimento.

	Condição	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor de p
<b>T4</b>	<b>Regular</b>	18,98a	8,82	6,90	39,40	
	<b>Ruim</b>	12,70b	5,58	6,80	24,50	0,0133
	<b>Muito ruim</b>	11,89b	3,60	8,70	20,10	
<b>T3</b>	<b>Regular</b>	1,14a	0,38	0,52	2,16	
	<b>Ruim</b>	0,96b	0,42	0,44	1,81	0,0418
	<b>Muito ruim</b>	0,82b	0,17	0,58	1,02	
<b>TSH</b>	<b>Regular</b>	0,30a	0,14	0,08	0,62	
	<b>Ruim</b>	0,37a	0,17	0,11	0,64	0,2015
	<b>Muito ruim</b>	0,39a	0,15	0,16	0,66	

Na coluna das médias, números seguidos de letras diferentes indicam diferença significativa a 95% de confiança.

Observou-se como demonstrado por Kantrowitz et al. (2001), Plikat et al. (2007), Adler e Wartofsky (2007) e Nelson (2010) que o tipo e a magnitude das alterações nas concentrações séricas dos HT nos pacientes com doença sistêmica refletem a gravidade do quadro clínico, evidenciando-se os menores valores de T3 e T4 em animais com condição clínica muito ruim (Tabela 03).

O T4t neste estudo demonstrou uma diferença mais significativa quanto a gravidade da doença e seu reflexo no estado geral do paciente que o T3t. Os valores diminuídos de T4t neste estudo estão provavelmente relacionados à gravidade e tempo de evolução da doença como indicado por Slag et al. (1882) e Bayarri et al. (2001).

Em humanos também tem sido demonstrada uma estreita relação entre as variações dos níveis dos HT com a evolução clínica dos doentes (WARD; MACIEL, 1997; ECONOMIDOU et al., 2011; KUMAR et al., 2013) e tempo de permanência em UTI (HAN et al., 2013). Considera-se que quanto mais grave a doença sistêmica, mais supressor o efeito sobre as concentrações séricas dos HT (NELSON, 2010), provavelmente demonstrando, uma resposta imuno-endocrinológica ampla à doença (WARD; MACIEL, 1997).

Valores baixos ou muito baixos de T3 total e livre são observados na maioria dos pacientes criticamente doentes (MALDONADO et al., 1992; ECONOMIDOU et al., 2011). Essa alteração foi relatada em pacientes com coronariopatias que evoluíram a óbito (PIMENTEL et al., 2006), com doença pulmonar obstrutiva crônica severa (KARADAG et al., 2007) e em pacientes internados em UTI (WANG et al., 2012; KUMAR et al., 2013).

Em cães com doença não tireoidiana as concentrações séricas médias de T4 e T3 total foram significativamente menores do que em cães clinicamente normais (KANTROWITZ et al., 2001; SCHOEMAN; HERRTAGE, 2008).

De acordo com a literatura humana e veterinária, os resultados apresentados neste estudo confirmam a importância do reconhecimento da "síndrome do eutireoideo doente" nos pacientes com enfermidades diversas.

Quinze animais vieram a óbito durante avaliação. Desses, nove apresentaram T4 e T3 reduzidos concomitantemente (60%), apenas um cão apresentou redução apenas de T4 e com T3 próximo do valor mínimo de referência e os outros 4 animais apresentaram T3 próximo do valor mínimo de referência e T4 normal.

Valores menores de T3t e T4t nos cães que morreram (Tabela 04) corroboram observações sobre baixos valores de T3t e a queda significativa de T4t associadas a uma evolução pior (LO PRESTI et al. 1989) e prognóstico ruim (WARD; MACIEL, 1997;

ADLER; WARTOFSKY, 2007; CARRERO et al., 2007; SCHOEMAN et al., 2007; SCHOEMAN; HERRTAGE, 2008; HAN et al., 2013; KUMAR et al., 2013).

**Tabela 04:** Médias, desvio padrão, valores máximos e mínimos de T4 total, T3 total e TSH (ng/mL) em 50 cães doentes, segundo a evolução do quadro clínico.

		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor de p
<b>T4</b>	<b>Óbito</b>	12,99a	8,4	6,8	39,4	0,1341
	<b>Alta</b>	16,5a	6,5	6,9	34,7	
<b>T3</b>	<b>Óbito</b>	0,94a	0,5	0,4	2,16	0,3441
	<b>Alta</b>	1,06a	0,3	0,5	1,54	
<b>TSH</b>	<b>Óbito</b>	0,39a	0,2	0,1	0,66	0,1007
	<b>Óbito</b>	0,31a	0,1	0,1	0,64	

Na coluna das médias, números seguidos de letras semelhantes indicam ausência de diferença significativa a 95% de confiança.

Estes dados são consistentes com achados de Maldonado et al. (1992), Kantrowitz et al. (2001); Plikat et al. (2007) em que de acordo com a progressão da doença o T3 sérico atingiu níveis extremamente baixos. Também são concordantes com resultados de Slag et al. (1981), Docter et al. (1993), Ward e Maciel (1997), Schoeman et al. (2007), Schoeman e Herrtage (2008), dentre outros, quanto aos níveis séricos mais baixos de T4 em casos muito graves e pacientes não sobreviventes.

Cães com *Babesia canis Rossi* que foram a óbito tiveram concentrações de T4 total e livre menores do que os cães que sobreviveram e 71% de todos os cães apresentaram a concentração de T4 abaixo dos valores de referência (SCHOEMAN et al., 2007).

Valores menores de T4 total foram também observados por Schoeman e Herrtage (2008) em filhotes de cães portadores de parvovirose que vieram a óbito.

Em humanos foi demonstrado que o T3 é o marcador mais importante da severidade da doença e prediz a mortalidade de pacientes hospitalizados em tratamento intensivo (KUMAR et al., 2013).

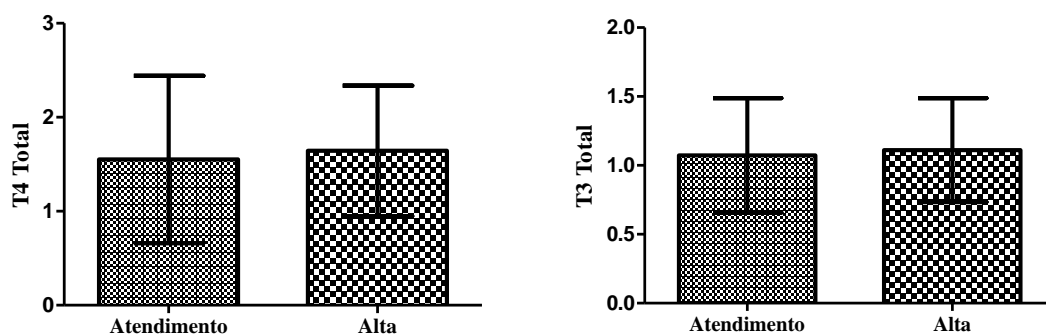
Mooney e Dixon (2008) observaram que as concentrações de TSH não diferiram significativamente entre cães que sobreviveram e não sobreviventes. Como no presente estudo em que o TSH foi mais alto nos cães que morreram, mas sem diferença significativa em relação aos sobreviventes, Maldonado et al (1992) encontraram em humanos TSH mais alto nos pacientes que sobreviveram.



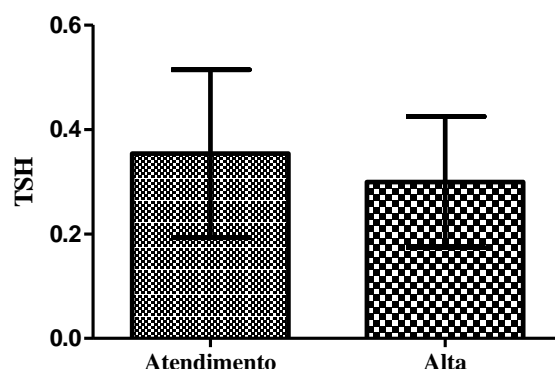
Laurberg e Boye (1984) observaram decréscimos nos níveis de T4 e mais pronunciadamente nos níveis de T3 em cães que passaram por um período de jejum. Embora não tenham sido submetidos ao jejum, os animais deste estudo estavam todos doentes sendo provável a hiporexia ou anorexia. Portanto este é um fator adicional que não pode ser descartado quanto aos níveis de T4 e T3 obtidos.

Dos 11 animais em que foi possível realizar duas avaliações (primeira avaliação e alta ou óbito) obteve-se valores dos HT menores na primeira avaliação clínica com ligeira elevação no momento da alta e o TSH apresentou comportamento inverso (Figuras 08 e 09). Resultados semelhantes foram encontrados em humanos internados em UTI, no qual os valores de T4 se elevavam quando os pacientes melhoravam e T3 com tendência semelhante, porém os autores (WARD; MACIEL, 1997) consideraram que este último sofreu maiores influências de fatores intercorrentes da doença de base, como picos febris, arritmias, etc.

De um único cão que não sobreviveu foi possível obter amostra de sangue no momento do óbito. Neste, o T4 diminuiu (39,4 para 14), o T3 diminuiu (2,2 para 0,8) e o TSH aumentou (0,08 para 0,35). O cão era portador de insuficiência renal aguda e veio a óbito sete dias após a segunda avaliação. Talvez por ser uma condição aguda, não houve tempo para uma supressão a níveis abaixo dos valores de referência no primeiro exame. Para avaliação considerou-se somente os sobreviventes na primeira avaliação e internação e alta (Tabela 05).



**Figura 08:** Média e desvio padrão de T4 total e T3 total em cães com enfermidades diversas, no momento do atendimento clínico e alta.



**Figura 09:** Média e desvio padrão de TSH em cães com enfermidades diversas, no momento do atendimento clínico e alta.

**Tabela 05:** Médias, desvio padrão, valores máximos e mínimos de T4 total, T3 total e TSH (ng/dL) em 50 cães doentes no momento da primeira avaliação (atendimento) e alta.

		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor de p
<b>T4</b>	<b>Atendimento</b>	1,55a	0,89	0,81	3,94	0,7879
	<b>Alta</b>	1,64a	0,69	0,80	2,92	
<b>T3</b>	<b>Atendimento</b>	1,07a	0,41	0,52	2,16	0,8236
	<b>Alta</b>	1,11a	0,38	0,71	1,91	
<b>TSH</b>	<b>Atendimento</b>	0,35a	0,16	0,08	0,64	0,3857
	<b>Alta</b>	0,30a	0,13	0,12	0,48	

Na coluna das médias, números seguidos de letras semelhantes indicam ausência de diferença significativa a 95% de confiança.

Os HT aumentaram ligeiramente e sem relevância estatística entre o atendimento inicial e alta (Figura 05), de forma consistente com a resposta endócrina esperada em animais doentes em que a atividade da pituitária não é afetada (SCOTT et al., 1996; NELSON, 2010).

Em geral o TSH eleva-se em resposta aos níveis baixos de T3 e T4 sistêmicos (MOONEY, 2008; NELSON, 2010). O aumento temporário de TSH tem sido associado a recuperação da doença não tireoidiana em que o TSH aumenta enquanto os valores de T3 e T4 são restaurados com o regresso progressivo ao eutireoidismo (DIXON, 2009).

O aumento do TSH na evolução da doença no momento da alta foi observado em humanos (SCOSCIA et al., 2004). Contudo neste estudo observou-se concentrações séricas de TSH ligeiramente menores no momento da alta (média 0,30 ng/mL), contrariando a resposta descrita por diversos autores (SCOTT et al., 1996; SCOSCIA et al, 2004; MOONEY, 2008; NELSON, 2010), porém coerente com o mecanismo de feedback negativo de controle da atividade da tireoide (CHASTAIN, 1982; REECE, 2006; KIMURA, 2008; MOONEY, 2008; NELSON, 2010), considerando que os níveis médios de T4t e T3t estavam em média normais desde a primeira avaliação e se elevaram com a evolução favorável dos animais.

## 5 CONCLUSÕES

Cães com diferentes tipos de enfermidades não tireoidianas apresentaram níveis reduzidos de T4 e T3 de forma consistente com a síndrome do eutireoideo doente ou da doença não tireoidiana.

Essas alterações podem conduzir a um diagnóstico errôneo de hipotireoidismo se não forem levados em consideração os dados da anamnese e os achados físicos em associação com a dosagem hormonal.

Os valores de T3 e T4 podem ser úteis como marcadores da gravidade de doenças em cães, podendo ser utilizados como indicadores do prognóstico, sobretudo o T4t que demonstrou maior diferença entre os graus de gravidade dos pacientes no presente estudo.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABO-ZENAH, H.A.; SHOEB, S.A.; SABRY, A.A.; ISMAIL, H.A. Relating circulating thyroid hormone concentrations to serum interleukins-6 and -10 in association with non-thyroidal illnesses including chronic renal insufficiency. **Endocrine Disorders**, v.8, n.1, p. 2008. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6823-8-1.pdf>. Acesso em: 14 Jan. 2104.

ADLER, S.M.; WARTOFSKY, L. The nonthyroidal illness syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v.36, n.3, p.657-672, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852907000400>. Acesso em: 14 jan. 2013.

AL-ABED, Y.; METZ, C.N.; CHENG, K.F.; ALJABARI, B.; VANPATTEN, S.; BLAU, S.; LEE, H.; OCHANI, M.; PAVLOV, V.A.; COLEMAN, T.; MEURICE, A.; TRACEY, K.J.; MILLER, E.J. Thyroxine is a potential endogenous antagonist of macrophage migration inhibitory factor (MIF) activity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.17, n.108 (20), p.8224-8227, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100930/>. Acesso em: 14 jan. 2014.

BACCI, V., SCHUSSLER, G.C.; KAPLAN, T.B. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.54, n.6, p.1229-1230, 1982. Disponível em: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jcem-54-6-1229>. Acesso em: 14 jan. 2014.

BARTALENA, L.; BROGIOONO, S.; GRASSO, L.; VELLUZZI, F.; MARTINO, E.; Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration to changes of thyroid function in nonthyroidal illness. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.17, n.4, p.269-274, 1994. Abstract disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930379>. Acesso em: 14 jan. 2014.

BAYARRI, V.M.; PALLE, S.B.; LLÁCER, B.M.; CHINESTA, S.S.; LÓPEZ, A.M.; IZQUIERDO, E.S.; BERMÚDEZ, B.P.; MIJARES, A.H. Prevalência y significación pronóstica del síndrome del enfermo eutiroideo en patología Crítica. **Revista Clínica Española**, v.201, n.10, p.572-574, 2001. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256501709162>. Acesso em: 14 jan. 2014.

BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders: Clínica de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2003, 1808 p..

BORETTI, F.S.; SIEBER- RUCKSTUHL, N.S.; WENGER-RIGGENBACH, B.; GERBER, B.; LUTZ, H.; HOFMANN-LEHMANN, R.; REUSCH, C.E. Comparison of two doses of recombinant human thyrotropin for thyroid function testing in healthy and suspected hypothyroid dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, n.4, p.856-861, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0336.x/pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

BRAUND, K.G. Endogenous metabolic disorders. International veterinary information service, 2003. Disponível em: [http://www.ivis.org/advances/Vite/braund21/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/braund21/chapter_frm.asp?LA=1). Acessado em: 15 set. 2013.

BROEMEL, C; POLLARD, R.E.; SAMI, V.F.; DAVIDSON, A.P.; NELSON, R.W. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid, and euthyroid golden retrievers with nonthyroidal illness. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, n.4, p.499–506, 2005. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02718.x/pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

BURMAN, K.D.; WARTOFSKY, L. Thyroid function in the intensive care unit setting. **Critical Care Clinics**, v.17, n.1, p.43-57, 2001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070405701512>. Acesso em: 14 jan. 2014.

CARRASCO, N. Thyroid hormones synthesis: Thyroid iodide transport. In BRAVERMAN, L.E.; COOPER, D.S. **Werner's and Ingbar's. The Thyroid. A fundamental and clinical text**. 10 ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, USA,2013, p.32.

CARVALHO, C.F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.

CARVALHO, G.A.; PEREZ, C.L.S.; WARD, L.S. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.57, n.3, p.193-204, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n3/v57n3a05.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

CHASTAIN, C.B. In: HOSKINS, J.D. **Pediatria Veterinária** - cães e gatos de até 6 meses de idade. São Paulo. 1 ed, 1993, p.271-294.

CHASTAIN, C.B. Canine hypothyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.181, p.349-353, 1982. Abstract disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6749781> Acesso em: 14 jan. 2014.

CHASTAIN, C.B.; GANJAM, V.K. **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Philadelphia, W. B. Saunders Company 2a. ed., 1986, p.548-564.

CHASTAIN, C.B.; PANCIERA, D.L. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, W. B. Saunders Company. 4a. ed. v.2; 1995, p. 2054-2072.

CHOPRA, I.J. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? *Endocrine Practice*, v.2, p.45-52, 1996. Disponível em: <http://aace.metapress.com/content/kxxa9w4fhgnavab6w/>. Acesso em: 14 jan. 2014.

CHOPRA, I.J.; HERSHMAN, J.M.; PARDRIDGE, W.M.; NICOLOFF, J.T. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. **Animal Internal Medicine**, v.6, p.946-957, 1983. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?articleid=696620>. Acesso em: 14 jan. 2014.

COHEN, R.N.; WONDISFORD, F.E. Chemistry and biosynthesis of thyrotropin. In: BRAVERMAN, L.E.; COOPER, D.S. **Werner's and Ingbar's. The Thyroid. A fundamental and clinical text**. 10 ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, USA, p.32, 2013.

DAMINET, S. Diagnosis of canine hypothyroidism. In: World Small Animal Veterinary Association, 31, 2006, Prague. **Proceedings**. Prague: WSAVA, 2006. Disponível em: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2006&Category=2671&PID=15791&O=Generic>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DAMINET, S. Evaluation of canine thyroid function in physiological and pathological conditions. Universiteit Gent, Bélgica, p.202. Tese de doutorado. Universidade Ghent, Merelbeke, Bélgica, 2003 (a). Disponível em: [http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/000/789/942/RUG01-000789942\\_2010\\_0001\\_AC.pdf](http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/000/789/942/RUG01-000789942_2010_0001_AC.pdf). Acesso em: 15 jan. 2014.

DAMINET, S.; CROUBLES, S.; DUCHATEAU, L.; DEBUNNE, A.; VAN GEFFEN, C.; HOYBERG'S, Y.; VAN BREE, H.; DE RICK, A. Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function test. **The veterinary journal**, v.166, p.224-232, 2003(b) Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023302003039>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DAMINET, S.; FIFLE, L.; PARADIS, M.; DURCHATEU, L.; MOREAU, M. Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in healthy, hypothyroid and euthyroid sick dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.48, n.12, p.1273-1279. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2081996/pdf/cvj48pg1273.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DE MARCO, V.; LARSSON, C.E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrasonografia cervical como metodologia diagnóstica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.43, n.6, p.747-753, 2006. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26552/28335>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DEGROOT, L.J. Non-Thyroidal Illness Syndrome is a Manifestation of Hypothalamic-Pituitary Dysfunction, and in View of Current Evidence, Should be Treated with Appropriate Replacement Therapies. **Critical Care Clinics**, n.22, p. 57-86, 2006. Abstract Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399020>. Acesso em: 15 jan. 2014.

DICKIE, A. Imaging of the Neck. In: Mannion, P. **Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice**. Cambridge: Wiley Blackwell, 2006, p.251-277.

DIETRICH, J.W.; STACHON, A.; ANTIC, B.; KLEIN, H.H.; HERING, S. The aqua fontis study: protocol of a multidisciplinary, cross-sectional and prospective longitudinal study for developing standardized diagnostics and classification of non-thyroidal illness. **BioMed**



**Central Endocrine Disorders**, v.8, n.13, p.1-9, 2008. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6823-8-13.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DIXON, R.M. Hipotireoidismo canino. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2009. p.91-113.

DIXON, R.M.; MOONEY, C.T. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. **Journal of Small Animal Practice**. v.40, p.72-78, 1999, Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03040.x/pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DIXON, R.M.; REID, S.W.; MOONEY, C.T. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **Veterinary Record**, v.145, n.17, p.481-487, 1999. Disponível em: <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/145/17/481.full.pdf+html>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DOCTER, R.; KRENNING, E.P.; DE JONG, M.; HENNEMANN, G. The sick euthyroid syndrome : changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. **Clinical Endocrinology**, Oxf, v.39, n.5, p.499-518, 1993. Abstract Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02401.x/abstract>. Acesso em: 14 jan. 2014.

ENG, P.H.; CARDONA, G.R.; FANG, S.L.; PREVITI, M.; ALEX, S.; CARRASCO, N. Escape from acute Wolff- Chaikoff effects is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter Messenger ribonucleic acid and protein. **Endocrinology**, v.140, p.3404-3410, 1999. Abstract. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433193>. Acesso em: 14 jan. 2014.

ENGELKING, L.R. Hipertireoidismo. **Fisiologia Endócrina e Metabólica em Medicina Veterinária**. 2 ed., Roca, 2010. p.102-103.

ESCÓRIA, M.F.; MORLEY, J.E.; ELSON, M.K.; CROWSON, T.W.; NUTTALL, F.Q.; SHAFER, R.B. Hipotiroxinemia em pacientes críticos como um preditor de mortalidade

elevada. **Journal of the American Medical Association**, v.245, n.1, p.43-45, 1981. Abstract. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7431627>. Acesso em: 14 jan. 2014.

ESPINEIRA, M.M.D.; MOL, J.A.; PEETERS, M.E.; POLLAK, Y.W.E.; IVERSEN, L.; VAN DIJK, J.E.; RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H.S. Assessment of Thyroid Function in Dogs with Low Plasma Thyroxine Concentration. **Journal of veterinary internal medicine**, n.21, p.25-32, 2007. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02924.x/pdf>. Acesso em: 15 jan. 2014.

EVANS, H.E.; DELAHUNTA, A. **Guia para a Dissecção do cão**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 5a ed, p.203-205. 2001.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine e Feline Endocrinology and Reproduction**. 3a ed, Buenos Aires, Inter-Médica, 2004, p.629 - 642.

FERGUSON, D.C. Testing for Hypothyroidism in Dogs, **Veterinary Clinic Small Animal**, v.37 p.647-669, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019556160700068X>. Acesso em: 14 jan. 2014.

FERGUSON, D.C. Thyroid Disease in Dogs and Cats. In: 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) and 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP), Boston, MA, USA, ACVP and ASVCP, 2005.

FOSSUM, T.W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro, Elsevier. 3a ed.; 2008, p.602-604.

GERARD, C.M.; LEFORD, A.; CHISTOPHE, D.; LIBERT, F. VAN SANDE, J.; DUMONT, J.E. Control of thyroperoxidase and thyroglobulin transcription by aAMP: evidence for distinct regulatory mechanism. **Molecular Endocrinology**, v.3, n.12, p.2110-2118, 1989. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC232526/pdf/176717.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2014.

GETTY, R. **Sisson/ Grossman Anatomia dos animais domésticos**. Guanabara Koogan, 5a ed., 1986. 1222 p.

GRAHAM, P.A.; REFSAL, K.R.; NACHREINER, R.F. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.37, p.617-631, 2007 Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561607000551>. Acesso em: 14 jan. 2014.

GRECO, D.; STABENFELDT, G.H. Endocrine glands and their functions In: CUNNINGHAM, J.G.; BRADLEY,G.K. **Textbook of veterinary physiology**. 4a ed. Saunders, 2007, 428-436 p.

HAN, G.; REN, J.; LIU, S.; GU, G.; REN, H.; YAN, D.; CHEN, J.; WANG, G.; ZHOU, B.; WU, X.; YUAN, Y.; LI, J. Nonthyroidal illness syndrome in enterocutaneous fistulas. **The American Journal of Surgery**, v.206, p.386-392, 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961013002857>. Acesso em: 14 jan. 2014.

HOH, W.P.; OH, T.H. Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3' triiodothyronine concentrations in healthy dogs. **Journal of Veterinary Science**, v.7, n.1, p.25-29, 2006. Disponível em: <http://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/0118JVS/jvs-7-25.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

HOLLENBERG, A.N. Regulation of thyrotropin secretion. in BRAVERMAN, L.E.; COOPER, D.S. **Werner's and Ingbar's. The Thyroid. A fundamental and clinical text**. 10 ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2013. p.175-176.

INGBAR, S.H.: The Thyroid gland in : Wilson J.D., FOSTER D.W. (eds) : **Textbook of Endocrinology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1985. p.682-815.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, C. Junqueira e Carneiro – **Histologia Básica**. 8a ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1995. p.339-343.

KANTROWITZ, L.B.; PETERSON, M.E.; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.6, p.765-769, 2001. Disponível em:

<<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2001.219.765>>. Acesso em: 5 jan. 2014.

KAPTEIN, E.M.; WEINER, J.M.; ROBINSON, W.J.; WHEELER, W.S.; NICOLOFF, J.T. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. **Clinical Endocrinology**, v.16, n.6, p.565-574,1982. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.1982.tb03173.x/abstract>. Acesso em: 14 jan. 2014.

KARADAG, F.; OZCAN, H.; KARUL, A.B.; YILMAZ, F. CILDAG, O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**. n.101, p.1439-1446, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611107000431>. Acesso em: 14 jan. 2014.

KEALY, J.K, MCALLISTER, H. **Radiologia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. São Paulo: Manole, 2005, 436p.

KEMPPAINEN, R.J.; BEHREND, E.N. CVT Update: Interpretation of endocrine diagnostic test results for adrenal and thyroid disease. In: BONAGURA, J.D.; KIRK, R.W. **Kirk's current veterinary therapy – small animal practice XII**, Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p.321-323.

KIMURA, E.T. In: AIRES, M.M **Fisiologia. Glandula Tireoide**. Editora Guanabara Kooganp. 2008, p.991-1014.

KNOBEL, M.; MEDEIROS NETO, G. Moléstias Associadas à Carência. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**, v.48, n.1, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v48n1/19519.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

KOHRLE, J. "Thyroid hormone transporters in health and disease: advances in thyroid hormone deiodination. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, n.2, p.173-91, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X07000310>. Acesso em: 14 jan. 2014.

KONIG, S.; MOURA NETO, V. Thyroid hormone actions on neural cells. **Cellular and molecular neurobiology**, v.22, n.5-6, p.517-44, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585678>. Acesso em: 14 jan. 2014.

KUMAR, K.V.S.; KAPOOR, H.; KALIA, R.; CHANDRA, N.S.A.; SINGH, P.; NANGIA, E.R. Low triiodothyronine predicts mortality in critically patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, v.17, n.2, p. 285-288, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683206/>. Acesso em: 14 jan. 2014.

LALIA, J.C. In: MUCHA, C.J.; SORRIBAS, C.E.; PELLEGRINO, F. **Consulta rápida em la clínica diaria**. 1ª. Ed, Buenos Aires, Inter-médica, p.211-218, 2004.

LAURBERG, P.; BOYE, N. Propylthiouracil, Iodate, Dexamethasone and Periods of fasting Induce Different Variations in Serum rT3 in Dogs. **Metabolism**, v.33, n.4, p.323-325, 1984. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0026049584901914>. Acesso em: 14 jan. 2014.

LOMENICK, J.P.; EL-SAYYID, M.; SMITH, W.J. Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children with acquired hypothyroidism. **The Journal of Pediatrics**, v.152, n.1, p.96-100, 2008.

LUCKE, V.M.; GASKELL, C.J.; WOTTON, P.R. Thyroid pathology in canine hypothyroidism. **Journal of Comparative Pathology**. v.93, p.415-421, 1983. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021997583900282>. Acesso em: 14 jan. 2014.

MALDONADO, L.S.; MURATA, G.H.; HERSHMAN, J.M.; BRAUNSTEIN, G.D. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill ? **Thyroid. Summer**, v.2, n.2, p.119-123, 1992. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.1992.2.119>. Acesso em: 14 jan. 2014.

MANUAL MERCK DE VETERINÁRIA. 8ª ed. S. Paulo: Roca; 2001. Disponível em: [http://www.4shared.com/file/128671350/11a0ef3d/Merk\\_wwwvetarquivosblogspotcom.htm](http://www.4shared.com/file/128671350/11a0ef3d/Merk_wwwvetarquivosblogspotcom.htm)

MAZZAFERRI, E.L.A Tireoide. In: Mazzaferri, E. L. **Endocrinologia**, 1980, 604p.

MCIVER, B.; GORMAN, C.A. Euthyroid sick syndrome: an overview. **Thyroid**, v.7, n.1, p.125-132, 1997. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.1997.7.125>. Acesso em: 16. jan. 2014.

MEEKING, S.A. Thyroid disorders in the patient geriatric. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, n.3, p.635-653, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833563>. Acesso em: 14 jan. 2014

MELIÁN, C. Diagnosis of hypothyroidism in dogs. In: SOUTHER EUROPEAN VETERINARY CONFERENCE, v.43, 2008, Barcelona. **Proceedings**, Barcelona: AVEPA, 2008.

MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinário. Interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995, p.308.

MICHALAKI, M.; VAGENAKIS, A.G.; MAKRI, M.; KALFARENTZOS, F.; KYRIAZOPOULOU, V. Dissociation of the Early Decline in Serum T3 Concentration and Serum IL-6 Rise and TNF in Nonthyroidal Illness Syndrome Induced by Abdominal Surgery. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.86,n.9, p.4198–4205, 2001. Disponível em: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jcem.86.9.7795>. Acesso em: 14 jan. 2014.

MÖNIG, H.; ARENDT, T.; MEYER, M.; KLOEHM, S.; BEWIG, B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic ou non-septic diseases – implications for the euthyroid sick syndrome. **Intensive Care Medicine**, 1999, v.25, p.1402-1406. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/1r78meh6dl03a9j1/>>. Acesso em: 4 jan. 2013.

MOONEY, C.T. Diagnosing hypothyroidism: Definitive or not? In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 32, 2007. **Proceedings**. Sidney: WSAVA, 2007.

MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2009, 286 p.

MOONEY, C.T.; SHIEL, R.E.; DIXON, R.M. Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. **Journal of Small Animal Practice** n.49, p.11–16, 2008. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2007.00418.x/pdf>

MOURA NETO, V., TRENTIN, A., LIMA, F., GOMES, F., GONÇALVES, N., CHAMAS, L.V., et al. Effects of the thyroid hormone (T3) on astrocytes. **Revista Brasileira de Biologia**, n.56, Supl 1, p.123-34, 1996

MOURA, E.G, ROSENTHAL, D.; CARVALHO-GUIMARAES, D.P. Thyroid peroxidase activity in human nodular goiters. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.22, n.1, p.22-31, 1989. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/2758170>. Acesso em: 15 jan. 2014.

NELSON, R.W. Distúrbios da glândula tireoide. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. Ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p.726- 764.

NICOLOFF, J.T.; LOPRESTI, J.S. Nonthyroidal illness. In: BRAVERMAN, L.E., UTIGER, R.D. eds. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1991 p.357-368.

NUNES, M.T. O Hipotálamo Endócrino. In: Margarida de Mello Ayres. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.930-51.

NYLAND, T.G.; MATOON, J.S. **Ultrassom Diagnóstico em Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 469p.

PANCIERA, D.L. Clinical manifestations of canine hypothyroidism. Symposium on canine hypothyroidism. **Veterinary Medicine**, v.92, n.1, p.44-57, 1997.

PANCIERA, D.L. Conditions associated with canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**, v.31, n.5, p.935-950, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11570133>. Acesso em: 14 jan. 2014.

PANCIERA, D.L. Canine Hypothyroidism. Part I: Clinical findings and control of thyroid hormone secretion and metabolism. Continuing Education Article **The Compendium Small Animal**, v.12, n.5, p.689–701, 1990.

PANCIERA, D.L. Canine Hypothyroidism. Part II: Thyroid function test and treatment. Continuing Education Article – **The Compendium Small Animal**, v.12, n. 6, p.843–858; 1990.

PANCIERA, D.L.; CARR, A.P. **Endocrinologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Editora Roca, 2007. 176p.

PANCIERA, D.L.; REFSAL, K.R. Thyroid Function in Dogs with Spontaneous and Induced Congestive Heart Failure. **Canadian Journal of Veterinary Research** v.58, p.157-162, 1994  
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1263689/pdf/cjvetres00031-0005.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

PATTERSON, J.S.; RUSLEY, M.S.; ZADAREJ, J.F. Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.186, n.5, p.499-503, 1985. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3972713>. Acesso em: 14 jan. 2014.

PEETERS, R.P.; PIETER, J.; WOUTERS, H.V.T.; ELLEN KAPTEIN, E.; VISSER, T.J., VAN DEN BERGHE, E.G. 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. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.90, n.8, p.4559-4565, 2005. Disponível em: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2005-0535>. Acesso em: 14 jan. 2014.

PERSANI, L. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin biological activity. **Thyroid**, v.8, p.941-945, 1998. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.1998.8.941>. Acesso em: 14 jan. 2014.

PETERSON, M.E.; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.211, n.11, p.1396-1402, 1997.



PIMENTEL, R.C.; CARDOSO, G.P.; ESCOSTEGUY, C.C.; ABREU, L.M. Perfil dos hormônios tireoidianos nas síndromes coronarianas agudas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.87, n.6, p.688-694, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v87n6/02.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

PLIKAT, K.; LANGGARTNER, J.; BUETTNER, R.; BOLLHEIMER, L.C.; WOENCKHAUS, U.; SCHÖLMERICH, J.; WREDE, C.E. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. ***Metabolism Clinical and Experimental***, v.56, p.239-244, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049506003556>. Acesso em: 14 jan. 2014.

RAMSEY, I.K.; EVANS, H.; HERRTAGE, M.E. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. ***Journal of Small Animal Practice***, v.38, n.12, p.540-545, 1997. Disponível: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.1997.tb03313.x/pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

REECE, W.O. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12a ed ,Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 2006, p.546-605.

ROMÃO, F.G.; PALUMBO, M.I.P.; MARTINELLO, L.M.; MACHADO, L.H.A.; LOURENÇO, M.L.G. Hipotireoidismo em cães- revisão. ***Clínica Veterinária***, n.89, p.70-76, 2010.

ROTHWELL, P.M.; LAWLER, P.G. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. ***Critical Care Medicine***, v.23, n.1, p.78-83, 1995. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8001391>. Acesso em: 14 jan. 2014.

SCHOEMAN, J.P, HERRTAGE, M.E. Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness? ***Microbes infection*** v.10, n.2, p.203-207, 2008. Disponível em:

[http://repository.up.ac.za/xmlui/bitstream/handle/2263/8592/Schoeman\\_Serum\(2008\).pdf?sequence=1](http://repository.up.ac.za/xmlui/bitstream/handle/2263/8592/Schoeman_Serum(2008).pdf?sequence=1). Acesso em: 14 jan. 2014.

SCHOEMAN, J.P.; REES, P.; HERRTAGE, M.E. Endocrine predictors of mortality in canine babesiosis caused by *Babesia canis rossi*. **Veterinary Parasitology**, n.148, p.75–82, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401707002828>. Acesso em: 14 jan. 2014.

SCOSCIA, E.; BAGLIONI, S.; ESLAMI, A. IERVASI, G.; MONTI, S.; TODISCO, T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. **European Journal of Endocrinology**. n.151, p.557-560, 2004. Disponível em: <http://www.eje.org/content/151/5/557.full.pdf+html>. Acesso em: 14 jan. 2014.

SCOTT- MONCRIEFF, J.C.R. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.37, n.4, p.709-722, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561607000344>. Acesso em: 14 jan. 2014.

SCOTT- MONCRIEFF, J.C.R.; NELSON, R.W.; BRUNER, J.M.; WILLIAMS, D.A. Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.212, n.3, p.387-391, 1998.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Muller & Kirk's - Small Animal Dermatology**. Philadelphia, Saunders Company. 6a ed.; 2001, p.851-865.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Muller & Kirk Dermatologia de Pequenos Animais**. 5a ed.; Rio de Janeiro, Interlivros.; 1996 p.584-588; 642-654.

SELVARAJ, N.; BOBBY, Z.; SRIDHAR, M.G. Is euthyroid sick syndrome a defensive mechanism against oxidative stress? **Medical Hypotheses**, v.71, p.404-405, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987708001643>. Acesso em: 14 jan. 2014.

SERGEYEV, V.; BROBERGER, C.; HOKFELT, T. Effect of LPS administration on the expression of POMC, NPY, galanin, CART and MCH mRNAs in the rat hypothalamus. **Brain Research and Molecular Brain Research**. v.90, n.2, p.930-100, 2001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169328X01000882>. Acesso em: 14 jan. 2014.

SLAG, M.F.; MORLEY, J.E.; ELSON, M.K.; CROWSON, T.W.; NUTTALL, F.Q. ; SHAFER, R.B. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. **The Journal of American Medical Association**, v.245, n.1, p.43-45, 1981. Disponível em: [http://www.researchgate.net/publication/15766728\\_Hypothyroxinemia\\_in\\_critically\\_ill\\_patients\\_as\\_a\\_predictor\\_of\\_high\\_mortality](http://www.researchgate.net/publication/15766728_Hypothyroxinemia_in_critically_ill_patients_as_a_predictor_of_high_mortality). Acesso em: 14 jan. 2014.

SURANITI, A.P.; GILARDONI, L.R.; RAMALLAL, M.G.; ECHEVARRÍA, M.; MARCONDES, M. Hypothyroidism associated polyneuropathy in dogs: report of six cases. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.45, n.4, p.284-288, 2008. Disponível em: <http://scoutshouse.com/wpcontent/uploads/2009/12/HypothyroidAssociatedPolyneuropathyinDogs.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

SUTTLE, N.F. **The mineral nutrition of livestock**. London : CABI, 4a. ed, 2010, p.306.

TEIXEIRA, R.S. Hipotireoidismo em cães. Dermatopatias: Aspectos Clínico-Laboratoriais Comparados ao Exame Histopatológico da Pele. Tese de Mestrado. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008. Disponível em: <http://www.academicoo.com/artigo/hypothyroidism-in-dogs-with-skin-diseases-clinical-and-laboratory-aspects-compared-to-histological-examination>. Acesso em: 25 jan. 2014.

TORPY, D.J.; TSIGOS, C.; LOTSIKAS, A.J. ; DEFENSOR, R. ,; CHROUSOS, G.P. ; PAPANICOLAOU, D.A. Acute and delayed effects of a single-dose injection of interleukin-6 on thyroid in healthy humans. **Metabolism**. v.47, n.10, p.1289- 1293, 1998. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049598903389>. Acesso em: 14 jan. 2014.

TRIBULOVA, N.; KNEZL, V.; SHAINBERG, A.; SEKI, S.; SOUKUP, T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. **Vascular Pharmacology**, v.52, n.3-4, p.02- 112, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189109001098>. Acesso em: 14 jan. 2014.

TSAU, Y.K.; TENG, R.J.; CHEN, C.H. Correlation between urinary epidermal growth factor excretion and serum thyroid hormone in premature and term neonates. **Nephron**, v.78, p.68-171, 1998. Disponível em: <http://www.karger.com/Article/Pdf/44906>. Acesso em: 14 jan. 2014.

UHRMANN, S.; MARKS, K.H.; MAISELS, M.J.; FRIEDMAN, Z.; KAPLAN, M.; MURRAY, F. et al. Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. **Journal of Pediatrics**, v.2, p.968-973, 1978. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347678803795>. Acesso em: 14 jan. 2014.

UMPIERREZ, G.E. Euthyroid sick syndrome. **Southern Medicine Journal**, v.95, p.506-513, 2002. Disponível em: [http://www.medscape.com/viewarticle/433856\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/433856_1). Acesso em: 14 jan. 2014.

VASA, F.R.; MOLITCH, M.E. Endocrine problems in the chronically critically ill patient. **Clinics in Chest Medicine**, v.22, n.1, p.193-208, 2001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523105700344>. Acesso em: 14 jan. 2014.

VOUGHT, R.L.; LONDON, W.T.; LUTWAK, L.; DUBLIN, T.D. Reability of estimates screen inorganic iodine and daily fecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**. v.23, p.1218-28, 1963

WANG, F.; PAN, W.; WANG, H.; SHUYUN, W.; PAN, S.; JUNBO, G.E. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. **Critical Care**, v.16, n.1, 2012. Disponível em: <http://ccforum.com/content/16/1/R11>. Acesso em: 14 jan. 2014.

WARD, L.S.; MACIEL, R.M.B. Valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.43, n.2, p.114-

118, 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n2/2052.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

WARNER, M.H.; BECKETT, G.J. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome : an update. **Journal of Endocrinology**, v.205, n.1, p.1-13, 2005. Disponível em ; <http://joe.endocrinology-journals.org/content/205/1/1.full.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2014.

WARTOFSKY, L.; BURMAN, K.D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". **Endocrine Reviews**, v.3, p.164-217, 1982. Disponível em: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/edrv-3-2-164>. Acesso em: 14 jan. 2014.

WOLFF, J.; CHAIKOFF, I.L. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. **The Journal of Biological Chemistry**, v.174, p.555-564, 1948.

WU, S.Y.; GREEN, W.L.; HUANG, W.S.; M.T. HAYS, M.T.; CHOPRA, I.J. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. **Thyroid** v.15, n.8, p.943-958, 2005. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2005.15.943>. Acesso em: 14 jan. 2014.