



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**DISSERTAÇÃO**

**“Caracterização de alterações clínico-patológicas de cães com  
hipotireoidismo induzido por metimazol.”**

**RAFAEL DE OLIVEIRA REIS**

**2006**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**“Caracterização de alterações clínico-patológicas de cães com hipotireoidismo induzido por metimazol.”**

**RAFAEL DE OLIVEIRA REIS**

*Sob Orientação do Professor*  
**Luís Carlos Reis**

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de *Magister Scientiae* em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Clínica e Cirurgia Veterinária.

Seropédica, RJ  
Fevereiro de 2006

---

Reis, Rafael de Oliveira, AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS EM CÃES  
COM HIPOTIREOIDISMO IATROGÊNICO.

Professor Luís Carlos Reis

Dissertação – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Veterinária.

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**RAFAEL DE OLIVEIRA REIS**

**Dissertação submetida ao curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária área de concentração em Clínica e Cirurgia Veterinária, como requisito parcial para a obtenção do título de *Magister Scientiae* em Medicina Veterinária.**

**Dissertação aprovada em: 23 / 02 / 2006**

---

**Luis Carlos Reis, DSc., UFRuralRJ (Orientador)**

---

**Wellington da Silva Cortes, DSc., UFRuralRJ**

---

**Nadia Regina Pereira Almosny, DSc., UFF**

Dedicado a memória de meu avô, Nilson Antunes de Oliveira.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu avô Nilson, só quem foi neto dele para saber o quanto ele amava a todos nós. Desde o tempo do ensino médio, em que ele insistia em perguntar se quem estudava patologia era quem estudava os patos, até seus últimos momentos de vida, em que falava para todos os médicos, enfermeiros ou qualquer um que entrasse naquele quarto de hospital: “Esse aí que é o meu neto que é medico veterinário”. Com certeza, ele sempre teve muito orgulho de seus netos, é para ele que estou dedicando essa dissertação.

Aos meus pais, Alcino Antonio Leocádio Reis e Solange de Oliveira Reis que embora nunca tenha dito isso, tenho muita gratidão por tudo que fizeram por mim e por todos seus esforços que tornaram possível que eu chegasse até aqui.

A minha namorada Paulinha, por todo seu amor, carinho e dedicação, e que dividiu comigo todos os anos que passamos na Rural, que com certeza foram os melhores anos da minha vida.

Ao mestre de todos nós do DCF, professor Luis Carlos Reis, exemplo de amor e dedicação à profissão. Professor que sempre me ajudou em praticamente toda minha vida acadêmica e que ensinou o verdadeiro conceito de dedicação exclusiva.

A meus tios Nadilson e Leila que na época do vestibular, me ajudaram muito a ingressar na minha amada Rural e já naquela época me mostravam a importância da pós-graduação em minha vida profissional.

Aos meus avós, Nadir, Urbino e Maria que sempre me deram todo o carinho.

Aos meus verdadeiros amigos os quais sempre pude e posso contar.

A todos aqueles que, apesar de não terem sido citados aqui, mas moram em meu coração e que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui.

Ao Dr. Paulo Fernando Vargas Peixoto e a Dra. Ticiano do Nascimento França por sua grande ajuda na avaliação histopatológica das amostras de pele de meus experimentos.

Ao laboratório BET, em especial a médica veterinária Vanessa Miranda Barros Andrade, pela ajuda nas dosagens hormonais que tornaram possível a realização desse trabalho.

A toda equipe da farmácia de manipulação Farmaética em especial à farmacêutica Ludmila S. da Silva, pela confecção das cápsulas de metimazol.

À CAPES pela concessão da bolsa. A todos vocês, muito obrigado.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Revisão de Literatura.....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Material e Métodos.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1</b>	<b>Local de Realização.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2</b>	<b>Animais Utilizados.....</b>	<b>10</b>
<b>3.3</b>	<b>Métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>3.4</b>	<b>Dosagens séricas.....</b>	<b>11</b>
<b>3.5</b>	<b>Análises histopatológicas.....</b>	<b>11</b>
<b>3.6</b>	<b>Análise Estatística.....</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>Resultados e Discussão.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1</b>	<b>Análise comportamental.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2</b>	<b>Avaliação clínica.....</b>	<b>12</b>
<b>4.3</b>	<b>Dosagens séricas.....</b>	<b>14</b>
<b>4.4</b>	<b>Análises histopatológicas.....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>30</b>

## LISTA DE ABREVIACOES, SIGLAS E SÍMBOLOS

AMPC.....	Adenosina monofosfato cíclico;
Na <sup>+</sup> -I.....	Bomba de Sódio-Iodo;
Na <sup>+</sup> - K <sup>+</sup> -ATPase.....	Enzima sódio-Potássio ATPase;
RT1, RT2, RT3.....	Subtipos de receptores tireoideanos;
SRAA.....	Sistema renina-angiotensina-aldosterona;
rT3.....	T3 reverso;
T3.....	Tri-iodo-tironina;
T4.....	3', 5', 3, 5, tetra-iodo-iodotironina (tiroxina);
TBG.....	Globulina fixadora de tiroxina;
TPO.....	Peroxidase Tireoideana;
TRH.....	Hormônio liberador de tireotropina;
TSH.....	Hormônio tireoestimulante ou tireotropina.

## RESUMO

REIS, Rafael de Oliveira; SILVA; Paula Cunha Correa; PEIXOTO, Paulo Fernando Vargas; FRANÇA, Ticiano do Nascimento; HASHIMOTO, Daniel Koichi & REIS, Luís Carlos. **Caracterização de alterações clínico-patológicas de cães com hipotireoidismo induzido por metimazol.**

Seropédica: UFRRJ, 2006. 44p. (Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária, Clínica e Cirurgia).

Os distúrbios da tireóide em cães têm se apresentado cada vez mais freqüentes na rotina clínica veterinária, principalmente no que se refere ao hipotireoidismo. Considerando a necessidade de estudar particularidades referentes às alterações clínicas do hipotireoidismo induzido iatrogenicamente em cães, novos e mais aprofundados estudos sobre este distúrbio devem ser feitos. O principal objetivo deste trabalho foi identificar as principais alterações clínicas em cães com hipotireoidismo iatrogênico induzido por metimazol. Foram utilizados cinco cães, machos, adultos, sem raça definida que foram submetidos a um tratamento oral crônico com metimazol na dose de  $0,5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  durante 120 dias. Foram coletadas amostras sanguíneas para dosagens dos níveis séricos de  $T_4$  total,  $T_4$  livre e TSH canino. Nos mesmos dias das coletas realizaram-se biópsias cutâneas com o objetivo de obterem-se amostras para análise histopatológica. As amostras foram coletadas nos dias 0, 60 e 120. Avaliaram-se também os níveis de colesterol e de triglicérides que apresentaram aumento significativo. A concentração de  $T_4$  total observada não apresentou queda significativa, ao contrário dos níveis de  $T_4$  livre medidos por diálise que diminuíram após os 120 dias de tratamento, enquanto que os níveis de TSH elevaram-se já a partir da segunda amostra (no dia 60). Nossos resultados demonstram que a indução farmacológica do hipotireoidismo em cães pode ser feita através da utilização do metimazol. Novos e mais aprofundados estudos deverão ser realizados utilizando-se esse paradigma experimental visando estabelecer as doses mais apropriadas de metimazol em cães.

Palavras-chave: Tireóide, drogas anti-tireoideanas, iatrogênico.

## ABSTRACT

REIS, Rafael de Oliveira; SILVA; Paula Cunha Correa; PEIXOTO, Paulo Fernando Vargas; FRANÇA, Ticiano do Nascimento; HASHIMOTO, Daniel Koichi & REIS, Luís Carlos. **Characterization of the clinical and pathological changes in dogs with methimazole-induced hypothyroidism.**

Seropédica: UFRRJ, 2006. 44 p. (Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária, Clínica e Cirurgia).

The thyroid diseases have been showed even more frequently in veterinary medicine, mainly hypothyroidism. There aren't many studies in Brazil about clinical changes of iatrogenic hypothyroidism in dogs. Thus, new studies must be done about this endocrine disturb. The aim of this study was to identify the main clinical-pathological changes in iatrogenic methimazole-induced hypothyroidism in dogs. We used five adult mongrel dogs, submitted to methimazole ( $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) chronic oral treatment by 120 days. We collected blood samples to evaluate the serum levels of Total T4, Free T4 and canine TSH. In the same days of the collect of blood samples, we made skin biopsy to histopathology study. All samples were collected in the days 0, 60 and 120. (It was also evaluated the serum levels of cholesterol and triglycerides.) We even evaluated cholesterol and triglycerides serum levels. It was evidenced an increase in cholesterol and triglycerides levels. The Total T4 levels kept unchanged. Therefore, the Free T4 levels showed a decrease after the 120 days of treatment. Moreover, the TSH levels increased after the firsts 60 days. Our results show that pharmacological induction of hypothyroidism in dogs can be carried out by methimazole. New studies should be done using this experimental paradigm to determinate the appropriated dose of methimazole in dogs in order to induce more expressive clinical manifestations.

Key-words: Thyroid, anti-thyroid drugs, iatrogenic.

## 1. INTRODUÇÃO

Existem diversas afecções dérmicas que acometem os animais de companhia e distúrbios hormonais constituem uma causa importante na etiologia dessas alterações.

Os distúrbios da tireóide em cães têm se apresentado cada vez mais freqüentes na rotina clínica, principalmente no que se refere ao hipotireoidismo.

Muitos clínicos gerais, seja por falta de uma anamnese detalhada ou por desconhecimento técnico, não conseguem chegar a um diagnóstico conclusivo sobre a disfunção tireoideana.

Considerando que existem escassos relatos no Brasil sobre as alterações clínicas do hipotireoidismo induzido iatrogenicamente em cães, novos e mais aprofundados estudos sobre este distúrbio devem ser feitos.

Nossa pesquisa teve três objetivos:

- 1) Identificar as principais alterações clínicas em cães com hipotireoidismo iatrogênico induzido por metimazol.
- 2) Comparar as alterações clínicas e fisiopatológicas do hipotireoidismo iatrogênico encontradas neste experimento com as relatadas na literatura sobre animais com hipotireoidismo espontâneo.
- 3) Comparar a sintomatologia clínica de cães eutireóides induzidos ao hipotireoidismo com metimazol, antes, durante e após esta indução.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA:

O estudo da deficiência da ação dos hormônios da tireóide é de suma importância para a medicina veterinária visto que, além de provocar uma das dermatoses hormonais mais frequentes em cães, o hipotireoidismo causa afecções não só à pele, como a todo o organismo, acometendo o sistema cardiovascular, digestório e reprodutor, dentre outros. (HATSUDA, 2004).

A glândula tireóide já era conhecida na época de Galeno no século III, 1300 anos depois ela passou a ser estudada mais profundamente por Versalius. Porém, somente em 1656, Wharton definiu o seu nome baseado na semelhança de sua estrutura macroscópica com um escudo de batalha (do grego, Thyros = escudo). Meckel foi o primeiro a discutir a relação dos hormônios tireoideanos e as funções gonadais. Ele evidenciou a relação entre a função tireoideana e a puberdade, menstruação e gravidez. Entretanto, a verdadeira função da tireóide só foi elucidada após Schiff fazer tireoidectomias em cães. Murray et al. (1891) fizeram experimentos pioneiros e obtiveram êxito no tratamento do mixedema através da utilização de extratos de glândula tireóide. Um grupo liderado por Magnus-Levy demonstrou o proeminente papel da tireóide na homeostase do metabolismo (*apud* GOLDZIEHER, 1939).

A anatomia da glândula tireóide canina consiste em dois lobos situados entre o quinto e oitavo anéis traqueais, sendo encontrados de uma maneira geral separados, porém alguns animais podem apresentar seus lobos unidos por um ístimo. O peso da tireóide de

um cão adulto pode variar de 40 a 400 mg.kg<sup>-1</sup>. Sua irrigação sanguínea é feita pela artéria tireóide cranial, um ramo da carótida comum, porém pode também ser irrigada pela artéria tireóide caudal quando este ramo da artéria braquiocefálica está presente. A drenagem da tireóide é realizada pelas veias tireóideas caudal e cranial e por um sistema linfático. Fibras nervosas da porção simpática do gânglio cervical da traquéia e do nervo laríngeo cervical inervam esse órgão. Duas outras glândulas são encontradas associadas a cada lobo tireoideano, as glândulas paratireóides (SMITHCORS, 1964; PETERSON & FERGUSON, 1997).

O hormônio tireoideano é sintetizado no folículo tireoideano a partir do aminoácido tirosina e do iodeto sob a dependência do complexo enzimático da peroxidase tireoideana (TPO). A tirosina é incorporada a uma glicoproteína chamada tireoglobulina através de ligações peptídicas. O iodeto é transportado ativamente para a glândula tireoideana através de gradientes químicos e elétricos, por um sistema de co-transporte (simporte) Na<sup>+</sup>-I<sup>-</sup>, localizado na membrana basal das células epiteliais foliculares. Normalmente é estabelecida uma relação de iodeto tireóideo/iodeto plasmático de 30:1. Para que ocorra esse seqüestro ativo de iodeto é necessária a formação de energia por fosforilação oxidativa, estando associado a uma Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> -ATPase. Após a iodação, duas moléculas de iodotirosina são acopladas para produzir as iodotironinas (GENUTH, 2000; GUYTON, 2002).

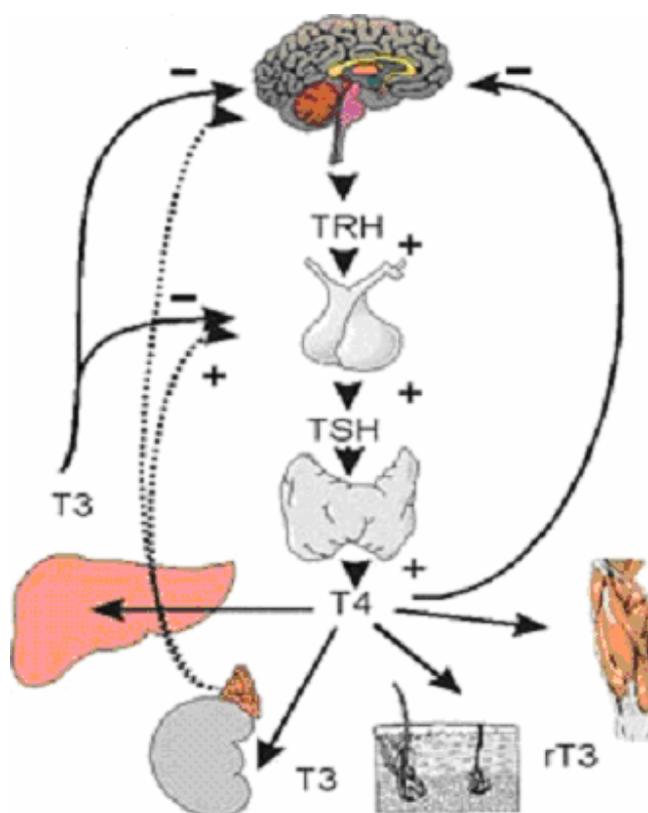
A tiroxina (T4, 3', 5', 3, 5, tetra-iodo-iodotironina) é o principal produto da glândula tireóide e é o mais abundante hormônio tireoideano circulante. Esse hormônio é convertido, através de mecanismo de 5'-monodeiodação, em tri-iodo-tironina (T3) nas células de tecidos-avos, por três deiodinases teciduais específicas. Os efeitos biológicos do T4 resultam, essencialmente de sua conversão intracelular em T3. Este último, exibe atividade 10 vezes maior pelo receptor, relativamente ao T4, e uma afinidade 100 vezes maior que T3reverso (rT3) (GENUTH, 2000; MACIEL, 2005; NUNES, 2005). Neste contexto, o T4 é encontrado em uma concentração 50 vezes maior do que a do T3. Se o T3 é o hormônio biologicamente relevante, alguns autores discutem, se poderia ser o T4 um pró-hormônio do T3. Por outro lado, algumas evidências indicam que os hormônios tireoideanos seriam hormônios distintos e talvez, com tecidos avos diferentes. Todavia, esta conjectura tem perdido consistência (NUNES, 2005). Assim, tanto as ações metabólicas e de maturação e plasticidade do sistema nervoso e de outros tecidos, quanto a retro-alimentação negativa exercida pelo T4 requerem a sua conversão central em T3 (MACIEL, 2005; NUNES, 2005).

Os hormônios tireoideanos desempenham suas funções através da ligação com uma família de receptores subdividida em três grupos específicos: TR1, TR2 e TR3. Toda a família de receptores tireoideanos guarda similaridade com a dos receptores nucleares de glicocorticóides, mineralocorticóides, estrógenos, progestágenos, vitamina D3 (calcitriol) e ácido retinóico. Vários subtipos de receptores tireoideanos foram identificados: TR- $\alpha$ 1, TR- $\alpha$ 2 e TR- $\beta$ 1. O TR- $\alpha$ 1 e TR- $\beta$ 1 seriam as formas biologicamente ativas desses receptores, enquanto que o TR- $\alpha$ 2 diminuiria a capacidade de ligação do T3, e poderia assim, ter uma ação inibitória sobre a atividade do T3. (GREENSPAN & BAXTER, 1994; GENUTH, 2000; ROBERT, 2004; ZANINI-MACIEL, 2005).

Estudos mostram que tanto TR- $\beta$ 1 quanto TR- $\beta$ 2 contribuem na regulação da liberação do hormônio liberador de tireotropina (TRH). Esses receptores possuem um papel chave no mecanismo de retro-alimentação negativa que os hormônios tireoideanos circulantes desempenham sobre a produção hipotalâmica e hipofisária de TRH e de TSH respectivamente. Tanto o TR- $\beta$ 1 quanto TR- $\beta$ 2 são expressos no hipotálamo e na hipófise (DUPRÉ, 2003).

Os hormônios tireoideanos classicamente regulam a expressão gênica ao se ligar a receptores tireoideanos de alta afinidade que reconhecem elementos de respostas específicas através de genes alvos da ação desses hormônios, tal efeito é a ativação ou a inibição da transcrição desses genes. Entretanto, alguns efeitos dos hormônios tireoideanos ocorrem rapidamente e não são afetados por inibidores de transcrição e tradução sugerindo que o T3 possa mediar ação não-genômica. Esses efeitos já foram descritos em muitas células e tecidos incluindo tecido adiposo marrom, coração e hipófise. Essa ação não-genômica se dá através da regulação de canais iônicos, fosforilação oxidativa, e transcrição gênica mitocondrial e envolvem a geração de segundos mensageiros intracelulares e indução da cascata de sinalização levando a um aumento da concentração de cálcio intracelular e AMPc e da ação de proteínas-quinases (DUNCAN-BASSETT, 2003).

O eixo-hipotálamo-hipófise-tireóide (figura 1) é o principal regulador da função tireoideana. Neurônios hipotalâmicos produtores de TRH possuem seus pericários localizados predominantemente no núcleo paraventricular (GREENSPAN & BAXTER, 1994; NUNES, 2005). Seus terminais axonais fazem contato sináptico com capilares da cápsula externa da eminência média do hipotálamo onde liberam o TRH. Após captação capilar o neuropeptídeo alcança os tireotrofos hipofisários através do sistema porta hipotálamo-hipofisário, provendo assim a secreção de tireotropina (hormônio tireoestimulante, TSH). A tireotropina atua sobre a tireóide, via seu receptor de membrana e geração intracelular de AMP cíclico, que participa de todas as etapas da síntese dos hormônios tireoideanos. O TSH estimula a síntese de tireoglobulinas, o processo de seqüestro de iodeto, e todas as etapas subseqüentes a essa para a formação de T3 e T4 (GREENSPAN & BAXTER, 1994; GENUTH, 2000; NUNES, 2005).



**Figura 1.** Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e seus órgãos-alvo.

Fonte: <http://ipc.iisc.ernet.in/mugesh/project2.html>

Os hormônios tireoideanos secretados circulam na corrente sanguínea, quase que inteiramente ligados a proteínas plasmáticas. Porém somente as frações de T3 e T4 livres é que são biologicamente ativos. A principal proteína de transporte desses hormônios é a globulina fixadora de tiroxina (TBG), responsável pelo transporte de aproximadamente 70% dos hormônios tireoideanos. Uma segunda proteína com essa função é a transtiretina, que transporta de 10 a 15% de T3 e T4. A albumina transporta entre 15 e 20%, e 3% são transportados por lipoproteínas plasmáticas (GENUTH, 2000; NUNES, 2005).

Devido ao fato dos hormônios tireoideanos desempenharem suas funções através da transcrição genômica, os sintomas provenientes de sua deficiência só aparecerão em horas ou dias após a sua diminuição. Nas disfunções tireoideanas não são raras as variações na frequência cardíaca. Os hormônios tireoideanos elevam a quantidade de catecolaminas sanguíneas e a sua excreção urinária e aumentam a transcrição genômica dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e, adicionalmente reduzem tônus vagal (HAMMOND, 1987; BURGGRAAF, 2001; GREENSPAN & BAXTER, 1994; NUNES, 2005; MACIEL, 2005; ZANINI-MACIEL, 2005). Portanto, as evidências apontam para um desequilíbrio na atividade efetora dos sistemas simpático e parassimpático, isto é, desequilíbrio simpato-vagal levando assim a elevação da frequência cardíaca (BURGGRAAF, 2001). Níveis mais altos de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), um segundo mensageiro envolvido na transdução do sinal da estimulação  $\beta$ -adrenérgica, são observados no plasma e na urina, em indivíduos com aumento dos níveis de hormônios tireoideanos. Ainda mais, a resposta do AMPc à epinefrina é exacerbada na presença de T3. Por outro lado, evidências recentes demonstraram o substrato neurofisiológico da hipoatividade vagal no hipotireoidismo (YUAN & YANG, 2005). Esses autores reportaram um aumento da expressão da proteína Fos co-localizada com colina-acetil-transferase em neurônios do núcleo dorsal motor do vago. Esta evidência reforça a hipótese de que as disfunções da tireóide suscitam alterações da atividade eferente autonômica.

O desenvolvimento do cérebro é diretamente influenciado pela ação dos hormônios tireoideanos. Um complexo mecanismo regulatório envolvendo a transferência de T3 através da barreira-hemato-cefálica, interações entre neurônios e células da Glia, e a expressão da deiodinase, trabalham para levar uma concentração adequada de T3 para os receptores nucleares (BERNAL, 2005). Segundo HEUER et al. (2005), existem alguns transportadores tireoideanos específicos que teriam um papel importante na regulação da quantidade de T3 disponível para os receptores nucleares no cérebro.

Segundo ROBERTS *et al.* (2004), o hipotireoidismo pode ser classificado com base no tempo do seu aparecimento/desenvolvimento (congenito ou adquirido) e no nível onde ocorre a deficiência endócrina, portanto, pode ser classificado como hipotireoidismo primário quando há uma deficiência da própria glândula tireóide, enquanto que o hipotireoidismo secundário é proveniente de uma hipofunção hipofisária, em que se desenvolve uma redução na síntese ou liberação de TSH. Adicionalmente, o hipotireoidismo terciário surge a partir de um distúrbio hipotalâmico onde a secreção de TRH é deficiente. Uma terceira classificação do hipotireoidismo é relacionada à sua apresentação clínica (hipotireoidismo clínico ou subclínico). À luz das novas evidências acerca dos mecanismos de resistência periférica e cerebral aos hormônios tireoideanos poder-se-ia vislumbrar o desenvolvimento de novas formas de hipotireoidismo (YEN, 2003; MACIEL-ZANINI, 2005).

O T3 aumenta o consumo de oxigênio, a produção de calor, e a expressão da  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase em todos os tecidos exceto cérebro, baço e testículos. A atividade termogênica induzida pelos hormônios tireoideanos decorre de um conjunto de ações orquestradas em nível mitocondrial e genômico, que leva ao aumento da expressão de termogenina no

tecido adiposo marrom e de enzimas da cadeia respiratória (COLLIN, 2005; NUNES, 2005; MACIEL, 2005). Isso contribui para a elevação da taxa metabólica basal e para o aumento da sensibilidade ao calor no hipertireoidismo e o oposto no hipotireoidismo. A produção de eritrócitos está diretamente ligada ao consumo de oxigênio, assim, com a redução do consumo de O<sub>2</sub>, temos uma queda desse estímulo para a produção de renal eritropoetina e consequentemente observamos anemia em animais hipotireóides. (GENUTH, 2000; GREENSPAN & BAXTER, 1994).

Cães hipotireóides tendem a desenvolver uma hipercalemia durante a realização de exercícios. Isso é explicado em parte pela severa redução da atividade da enzima Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase nos músculos em indivíduos com essa desordem. O que inclusive poderia estar associado a uma maior relutância desses animais em realizar exercícios (SCHAAFSSMA, 2002).

Os hormônios tireoideanos estimulam a motilidade gastrointestinal, assim hipotireóides apresentam atividade peristáltica marcadamente mais lenta, resultando em aumento na produção de gases, constipação crônica e ocasionalmente, impação fecal (GREENSPAN & BAXTER, 1994).

A gliconeogênese, glicogenólise e a absorção intestinal de glicose são influenciadas pela ação dos hormônios tireoideanos. A atividade de outros hormônios também é influenciada pela ação de T3. Por exemplo, a ovulação pode ser prejudicada tanto pelo excesso quanto pela falta dos hormônios tireoideano, assim, tanto o hipertireoidismo, quanto o hipotireoidismo podem levar a infertilidade, que pode ser revertida com o tratamento adequado dessas desordens. Isto significa que a expressão funcional dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas é influenciada pelos hormônios tireoideanos.

Os hormônios tireoideanos desempenham um papel crítico na diferenciação e maturação da pele dos mamíferos bem com na manutenção da função cutânea normal. A letargia, depressão mental, obesidade e termofilia são características do hipotireoidismo, entretanto, muitos animais com essa disfunção hormonal são ativos e alertas, são bem musculosos e magros e não apresentam a termofilia. Os sinais cutâneos clássicos do hipotireoidismo no cão incluem alopecia simétrica bilateral do tronco que tende a se espalhar para as extremidades. A pelagem é baça, ressecada, quebradiça e facilmente destacável. A pele é espessa e edemaciada, não depressível (mixedema), fria ao toque, eventualmente com hiperpigmentação variável e podendo apresentar seborréia, sensibilidade a infecções cutâneas e ausência de prurido. Porém é possível encontrarmos animais com esse distúrbio que apresentam um prurido decorrente de infecção bacteriana secundária (SCOTT, 2001).

São comuns as realizações de biópsias cutâneas em animais com suspeita de alopecia endócrina, principalmente, se os testes diagnósticos específicos (incluindo dosagem da concentração basal do hormônio) não forem elucidativos. Alterações histopatológicas inespecíficas estão associadas a diversas endocrinopatias, incluindo hipotireoidismo. Dentre as alterações histopatológicas apontadas como específicas do hipotireoidismo podemos citar a hipertrofia e vacuolização do músculo pilo-erector, aumento do conteúdo de mucina dérmica e derme espessa. Caso se desenvolva piodermite secundária, pode ser encontrado um infiltrado celular inflamatório variável (NELSON & COUTO, 2001). Outras alterações histológicas também são observadas em animais com esse distúrbio, dentre elas, podem ser citadas a hiperqueratose ortoceratótica, queratose e dilatação e atrofia folicular, telogenização dos folículos pilosos, melanose epidérmica, atrofia das glândulas sebáceas, pele espessa (SCOTT, 2001).

Manifestações neurológicas, apesar de incomuns, ocorrem em cães adultos com hipotireoidismo. Anormalidades cardíacas parecem ser comuns, entretanto seu significado clínico é bastante questionável. A relação entre megaesôfago, paralisia de laringe, alterações oculares, distúrbios gastrintestinais e o hipotireoidismo não foi ainda estabelecida (PANCIERA, 2001).

As anormalidades oculares que podem estar associadas ao hipotireoidismo canino incluem lipidose e úlcera corneal, ceratoconjuntivite seca e retinopatia (SCOTT, 2001).

Além disso, o hipotireoidismo provavelmente provoca intolerância a exercícios e ao frio (distúrbios de termorregulação), retardo de cicatrização dentre outros sintomas. As principais alterações observadas em exames laboratoriais são: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e a redução do número de hemácias, ou seja, anemia, que na maioria dos casos é do tipo normocítica normocrômica (SCOTT, 2001).

Alguns cães com piodermite bacteriana associada ao hipotireoidismo apresentam função neutrofílica diminuída ou função dos linfócitos T deprimida (SCOTT, 2001). As desordens endócrinas, sobretudo o hipotireoidismo, são importantes fatores perpetuantes da malasseziase. Assim, devemos verificar a existência desse distúrbio em animais que apresentem quadros recidivantes desta doença fúngica (FRANK, 1991).

Podem também ser encontradas hiponatremia e hiperprolactinemia (HATSUDA, 2004; ROBERTS, 2004). A hiperprolactinemia do hipotireoidismo desenvolve-se em decorrência do TRH também exercer ação liberadora de prolactina. No hipotireoidismo primário com a queda na produção de hormônios tireoideanos, elevam-se os níveis hipotalâmicos de TRH e, conseqüentemente, há aumento da liberação de prolactina (HATSUDA, 2004). Por outro lado, esta condição deve ser avaliada com cautela, pois nos casos de resistência periférica aos hormônios tireoideanos, os níveis plasmáticos de T3 e T4 estariam normais ou até elevados e, portanto, a expressão central de TRH se tornaria normal ou diminuída (YEN, 2003; ZANINI-MACIEL, 2005).

Cães, humanos e ratos hipotireóides, apresentam acúmulo de água na derme, acarretando no aumento da substância básica da matriz extracelular e em derme espessa e mixedematosa. Tendo em vista que os hormônios tireoideanos são conhecidos por modular a síntese e acentuar o catabolismo de glicosaminoglicanos e considerando-se que estas substâncias são hidrofílicas, desenvolve-se um distúrbio osmótico local com subsequente acúmulo de água durante a hipofunção tireoideana. O efeito do acúmulo dessas substâncias na derme, principalmente na face, ocasiona um quadro conhecido como mixedema, "*facies tragis*", ou face trágica (GENUTH, 2000; GREENSPAN & BAXTER, 1994; SCOTT, 2001).

Os níveis de hormônios tireoideanos variam de acordo com a idade. Animais mais jovens e crianças apresentam níveis plasmáticos de tiroxina mais elevados, os quais decaem gradualmente até a puberdade. Nos humanos, os níveis sanguíneos mantêm-se estáveis até por volta dos 60 anos de idade quando começam a decair novamente (GREENSPAN & BAXTER, 1994).

Existe uma maior ocorrência de hipotireoidismo em indivíduos idosos. Os níveis de T3 e T4 são influenciados pela idade. Isso ocorre devido a capacidade dos tireotrofos hipofisários têm de aumentarem a secreção de TSH, em resposta a uma queda dos níveis plasmáticos de T3 e T4 ser prejudicada pelo envelhecimento, mesmo quando os níveis séricos de hormônios tireoideanos são drasticamente reduzidos. Adicionalmente, déficits homeostáticos decorrentes do envelhecimento podem mimetizar o hipotireoidismo e outras doenças hormonais (MOREIRA, 2005). Porém, deve ser ressaltado que apesar da queda na secreção de TSH, os níveis plasmáticos de T4 não se alteram significativamente com o

progresso da idade. Isto ocorre porque a queda de T4 é contrabalanceada pela redução na degradação deste hormônio, permitindo assim a manutenção de seus níveis plasmáticos.

Estudos a cerca da influência do hipotireoidismo subclínico (onde os níveis de TSH estão altos apesar de valores normais de T3 livre e T4), mostram que o hipotireoidismo aumenta o risco de um indivíduo apresentar problemas cardiovasculares. O hipotireoidismo subclínico pode aumentar os níveis de colesterol o que por si só, poderia alterar a função endotelial e antecipar o desenvolvimento de danos cardiovasculares em pacientes com hipotireoidismo (TADDEI, 2003).

A resistência ao hormônio tireoideano é uma síndrome em que ocorre uma reduzida responsividade aos hormônios tireoideanos devido a mutações nos genes de receptores TR $\beta$ , mesmo com altos níveis de T4 e na presença de níveis de TSH aumentados ou normais. Com o advento de novas técnicas e com a utilização de camundongos geneticamente modificados foi possível observar como o receptor tireoideano consegue regular a transcrição na presença ou ausência do T4. (WU, 2005; YEN, 2003). Segundo o estudo feito por WU et al., (2005), devemos distinguir os indivíduos hipotireóides daqueles com resistência aos hormônios tireoideanos porque a maioria dos pacientes com esse distúrbio, foi submetida a um tratamento prévio com drogas com o intuito de baixar os níveis de T4, deixando esses indivíduos com uma limitada reserva de hormônios tireoideanos.

Estudos recentes evidenciaram, em modelos experimentais de hipotireoidismo induzido por drogas, alterações do equilíbrio hidroeletrólítico com depressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), exacerbado apetite por sódio e intolerância à reação dipsogênica (BADAUÊ-PASSOS, 2001; 2003; VENTURA, 2001). Tal intolerância à reação dipsogênica é decorrente especialmente da hiponatremia provocada pela hipoatividade do SRAA e à secreção não osmótica de vasopressina associada a um aumento da expressão de aquaporina I, II, III e IV nos túbulos renais (CHEN, 2005).

Em outros modelos experimentais tem sido evidenciado que a evolução do hipotireoidismo correlaciona-se com *déficits* na geração dos fatores constituintes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ARLOT, 1988; BOUHNİK, 1981; HÁUGER-KLEVENE, 1972). Essas observações experimentais, adicionalmente àquelas que reportam o papel dos hormônios tireoideanos no desenvolvimento de propriedades intrínsecas do cardiomiócito e no controle da taxa metabólica, crescimento celular e aumento do potencial contrátil constituem o substrato morfofuncional relacionado com as principais alterações cardíacas no hipotireoidismo (BEZNAK, 1962; EVERETT, 1986; MORKIN, 1983; NOLL, 1988; TALAFIH, 1984).

Os hormônios tireoideanos desempenham um papel fisiológico importante na regulação da secreção dos hormônios hipofisários e ovarianos e conseqüentemente, no ciclo estral de ratas adultas (HATSUDA, 2004, NUNES, 2005). O hipotireoidismo prejudica a conversão do metabolismo periférico de precursores de estrogênio para o estrogênio, resultando em alterações na secreção de FSH e LH gerando ciclos anovulatórios e infertilidade (GREENSPAN & BAXTER, 1994).

A ghrelina é um peptídeo gástrico, que desempenha um papel na estimulação do apetite, balanço energético e, possivelmente, na resistência insulínica. No hipertireoidismo observa-se que o balanço energético negativo e a resistência insulínica coexistem, enquanto que no hipotireoidismo predomina um balanço energético positivo e uma sensibilidade normal à insulina. Nas disfunções tireoideanas, os níveis de ghrelina parecem ter uma relação com a resistência insulínica e não com o balanço energético e a regulação

da ingesta alimentar, como visto em outros estados psicológicos e patológicos (GIMENEZ-PALOP, 2005).

A etiologia do hipotireoidismo é bastante complexa, sendo a tireoidite linfocítica (auto-imune) a causa mais comum, principalmente em mulheres de meia-idade. Outra forma freqüente de hipotireoidismo em humanos é a congênita (ROBERTS, 2004). As duas principais causas de hipotireoidismo adquirido em cães são a tireoidite linfocítica (ou síndrome de Hashimoto) e a necrose e atrofia tireóidea idiopática.

A tireoidite linfocítica é considerada um distúrbio auto-imune no qual tanto a reação humoral, quanto a celular está envolvida na patogenia (GRAHAM, 2001).

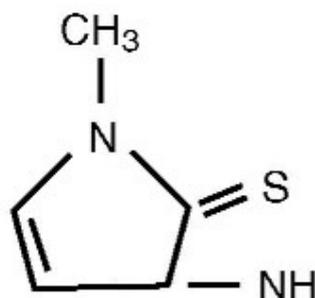
A atrofia tireoideana idiopática é caracterizada pela perda do parênquima tireóideo, com substituição por tecido adiposo. Não observa-se infiltrado inflamatório nos achados histopatológicos, nem mesmo em áreas onde haja presença de pequenos folículos ou de restos foliculares. Sua causa é desconhecida, mas pode estar associada a um distúrbio degenerativo primário (NELSON, 1994).

O hipotireoidismo pode ocorrer em qualquer raça, porém existem algumas raças mais predispostas, são elas: Golden Retrievers, Doberman Pinschers, Setters irlandeses, Cocker Spaniels e Rottweillers. Pastores alemães e cães sem raça definida apresentam risco inferior (PETERSON & FERGUSON, 1997). Os machos castrados e as fêmeas parecem ter risco maior de desenvolver a doença do que os machos intactos. Apesar de ocorrer em cães em qualquer idade, torna-se mais freqüente entre 6 e 10 anos (SCOTT, 2001).

O hipotireoidismo iatrogênico é referido mais freqüentemente em animais que foram submetidos à paratireoidectomia. Neste procedimento, cirurgião pode retirar acidentalmente a glândula tireóide ou parte desta juntamente com a glândula paratireóide (FRIGUGLIETTI, 2003).

Um importante mecanismo de regulação da síntese de hormônios tireoideanos desenvolve-se através de variações na concentração de iodeto ingerida. A velocidade de síntese hormonal está diretamente relacionada com a disponibilidade de iodeto circulante. Entretanto, se a ingestão diária de iodo em um homem ultrapassar a 2 mg, sua concentração glandular chega a um nível que passa a inibir a biossíntese hormonal, particularmente na etapa de iodação e acoplamento oxidativo das iodotironinas. Esse processo é chamado de efeito Wolff-Chaikoff e, em algumas situações, pode ser suficientemente grande a ponto de induzir a uma deficiência de hormônios tireoideanos. Sendo assim, uma outra forma de indução do hipotireoidismo iatrogênico é através da síndrome de Wolff-Chaikoff em que o hipotireoidismo ocorre devido a uma ingestão excessiva de iodo (CASTILLO, 2001; WEMEAU, 2002). As altas concentrações de iodo encontradas nas dietas comerciais para cães prejudicam a função tireoideana podem levar a um hipotireoidismo iatrogênico (CASTILLO, 2001).

Drogas antitireoideanas como o metimazol (Figura 2) e o propil-tio-uracil, por exemplo, são muito utilizadas para induzir o hipotireoidismo em ratos e este *status* é obtido entre 2 e 4 semanas (BADAUÊ-PASSOS, 2003; HATSUDA., 2004; ORTIZ-BUTRON, 2003; VENDITTI, 2003).



**Figura 2.** Fórmula estrutural do Metimazol (2-mercapto-1-metilimidazol).

O propil-tio-uracil também é utilizado para a indução farmacológica do hipotireoidismo em cães. No estudo realizado por Gomes *et. al.* (1997), o propil-tio-uracil se mostrou eficiente na indução do hipotireoidismo canino levando a alterações dermatológicas deste distúrbio após 65 dias de tratamento oral com essa droga. Outras drogas tais como: carbonato de lítio, amiodarona, glicocorticóides, antiinflamatórios não-esteroidais, dentre eles o ácido acetilsalicílico e o ketoprofeno, o propranolol, sulfonamidas, brometo de potássio, fenobarbital, diazepam e fenitoína podem levar à queda dos hormônios tireoideanos circulantes, prejudicando a síntese, transporte ou metabolismo dos mesmos no organismo. Assim, precauções devem ser tomadas ao se analisar os resultados de dosagens séricas de T4 de animais sob tratamento com alguma dessas drogas (DAMINET & FERGUSON, 2003; ROBERTS, 2004; SCOTT, 2001).

Muita cautela tem sido recomendada durante a realização do diagnóstico de hipotireoidismo. Segundo SCOTT et al. (2001) nenhuma área de diagnóstico veterinário se tornou mais mal compreendida e confusa do que os testes de função tireóidea. Isso ocorre em grande parte, devido à falha na identificação do significado da síndrome do eutireóideo doente, a falta de confiabilidade dos níveis basais dos hormônios tireoideanos e os resultados insatisfatórios obtidos no envio de amostras ao laboratório que não tenha validado seus ensaios. Adicionalmente, as síndromes de resistência periférica e cerebral aos hormônios tireoideanos são escassamente estudadas em medicina veterinária. Como assinalado acima, quadros de hipotireoidismo podem se desenvolver sem, não obstante, se detectar reduções nos níveis plasmáticos de hormônios tireoideanos. O teste de radioensaio é o método de escolha para a determinação dos níveis séricos T4total, T4livre, T3total, T3livre e T3reverso. O TSH é uma proteína espécie-específica, e tentativas de utilizar amostras de TSH humano para analisar os níveis de TSH caninos foram mal-sucedidas.

O metimazol (Figura.2) é uma droga anti-tireoideana que inibe a reação de iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina, além de inibir o acoplamento de mono e diiodotirosinas para formar as iodotironinas T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> (TAUROG, 1976; DAVIDSON, 1978; ENGLER, 1982).

Histologicamente, a pele do cão hipotireóideo é caracterizada por hiperqueratose ortoceratótica, ceratose folicular, dilatação folicular, atrofia folicular, telogenização dos folículos pilosos, melanose epidérmica, atrofia da glândula sebácea, hipertrofia e vacuolização do músculo pilo-erector, além de uma pele espessa com aumento da mucina dérmica (CAMPBELL & SMALL, 1991).

A hiperqueratose ortoceratótica refere-se ao aumento da espessura da estrato córneo e pode ser considerada a maior alteração histopatológica do hipotireoidismo canino e geralmente apresenta-se de forma discreta à moderada. A acantose é uma hiperplasia epidermal e refere-se a um aumento no número de células do estrato espinhoso, aparecendo

também de forma moderada. A ceratose folicular é a hiperkeratose do infundíbulo folicular (SCOTT, 2001).

A atrofia folicular define-se pelo desaparecimento da estrutura folicular, inclusive associado a fibrose perifolicular e aparece em contraste acentuado com a hiperplasia folicular, parte mais profunda do folículo piloso, e geralmente apresenta-se na fase telogênica, ou com canal piloso desprovido da haste do pêlo, podendo inclusive predominar a fase catagênica, inclusive com queratinização tricolemal do folículo também conhecida como folículo em chamas (YAGER & WILCKOC, 1994).

A melanose epidérmica não é uma alteração precoce. A sua ocorrência demonstra a cronicidade do hipotireoidismo (SCOTT, 2001).

A deficiência dos hormônios tireoideanos faz com que a síntese de esterol fique diminuída, ocorrendo assim a atrofia de glândula sebácea. A excreção de sebo é reduzida, mas a lipogênese anormal aumenta a aderência na pele e pêlos (CAMPBELL & SMALL, 1991).

A vacuolização dos músculos eretores do pêlo, assim como sua hipertrofia, a deposição aumentada de mucina na derme (mucinose e mixedema) e o espessamento da pele, são achados histopatológicos altamente sugestivos de hipotireoidismo (SCOTT, 2001).

A biópsia de pele em lesões inflamatórias obscurecer as lesões de endocrinopatia (YAGER & WILCKOC, 1994).

Algumas anormalidades histopatológicas observadas em cães hipotireóides, são também comuns a outras dermatoses endócrinas. Portanto, o exame histopatológico não deve ser utilizado como única forma de diagnóstico do hipotireoidismo (JEFFERS, 1990).

Dentre os testes de função tireoideana utilizados atualmente podemos citar o teste de estimulação com o TSH, o teste de estimulação com o TRH, que se tornaram rotina na clínica veterinária, porém, são bastante caros. Para a dosagem do T4 total utilizam-se os testes de Elisa e de radioimunoensaio. Outros testes pouco conhecidos, que podem ser utilizados no diagnóstico do hipotireoidismo são: a biópsia tireoideana, e no caso de suspeita de tireoidite linfocítica, a determinação dos níveis séricos de anticorpos antitireoglobulina, antimicrosomal e anticoloidal. Existe também a possibilidade de se verificar a existência de anticorpos contra T3 e T4 (SCOTT, 2001).

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Local de Realização**

O estudo foi realizado na Área de Fisiologia Animal do Departamento de Ciências Fisiológicas do Instituto de Biologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e em um canil particular.

#### **3.2 Animais Utilizados**

O experimento foi dividido em dois blocos distintos. Foram utilizados cinco cães, sem raça definida (SRD), do sexo masculino, adultos e com idades variáveis. O grupo controle foi formado pelos mesmos animais antes e depois do experimento. Os cães eram clinicamente saudáveis, receberam dieta comercial e água a vontade; foram desverminados com uma associação de Pamoato de Pirantel, Febentel, Praziquantel, sendo esse

procedimento repetido após 15 dias. Os animais receberam vacinas contra raiva, parvovirose, cinomose, hepatite contagiosa, adenovirose, parainfluenza, coronavirose e leptospirose. Foram observados por 60 dias, antes do início o experimento, conforme sugerido por HOROWITZ *et al.* (1953), SOAVE (1954).

### 3.3 Métodos

Os 60 primeiros dias foram utilizados para os animais se familiarizarem com o manejo experimental. Durante esse período, os cães receberam placebo, por via oral, a cada 24 h. Após esse período iniciou-se o tratamento com Metimazol (fornecida por uma farmácia de manipulação para que se obtivesse uma dosagem adequada ao peso de cada animal). A cada 15 dias os animais eram pesados e a dose recalculada para que cada um destes recebesse o Metimazol na dose de 0,5 mg/kg de peso corporal, a cada 24 h, por via oral, por um período de 120 dias visando à indução farmacológica do hipotireoidismo. As alterações comportamentais como na atividade física, resistência ao frio ou no comportamento mictório receberam monitoramento constante. Foi feita também a avaliação clínica constante desses animais, observando-se a presença ou não de sintomas característicos de hipotireoidismo conforme relatado na literatura.

### 3.4 Dosagens Séricas

Foi realizada a determinação dos níveis séricos de Colesterol, Triglicerídeos, T<sub>4</sub>total, T<sub>4</sub> livre, TSH canino. As amostras de sangue (5 ml) foram obtidas através de flebocentese braquiocéfálica nos dias 0, 60 e 120. O kit utilizado para a dosagem foi do fabricante Nichols Institute Diagnostic. As dosagens hormonais foram feitas através da técnica de Radioimunoensaio, sendo que a avaliação do T<sub>4</sub> livre foi realizada pela técnica de Radioimunoensaio por diálise.

### 3.5 Histopatologia

Foram retirados fragmentos de pele da região dorsal (Lombar e Cervical) de todos os animais. As biópsias foram realizadas nos mesmos dias de coleta de amostras sanguíneas. Esses fragmentos foram obtidos bloqueio anestésico, com a utilização de lidocaína a 2% como anestésico local. O material foi removido através de *punch* de 8 mm e, após a sutura e assepsia do local, o fragmento de pele foi imerso em pote individual contendo formol a 10% e encaminhado ao patologista para a análise dos mesmos. Após a fixação em formol a 10%, os fragmentos cutâneos foram desidratados em álcool absoluto, tratados com xilol e depois embebidos e incluídos em parafina, cortados entre 3 e 5 micrômetros e corados pelos métodos usuais com Hematoxilina & Eosina (HE). As alterações histopatológicas foram consideradas a partir da morfologia básica observadas nas estruturas da pele dos animais no dia 0 do experimento, isto é, qualquer eventual alteração morfológica prévia existente por ventura no primeiro dia do experimento foi considerada como normal e qualquer aumento ou diminuição foi avaliado a partir desse nível morfológico.

### 3.6 Análise Estatística

Após a coleta dos dados foram feitas as análises estatísticas através dos testes “t” de Student bicaudal não-pareado, Bartlett, teste F para a análise de variância de acordo com as características dos dados analisados com o auxílio de software GraphPad Prism<sup>TM</sup>, versão 4.0. As diferenças entre as médias foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ . Foram feitas ainda análises qualitativas das alterações observadas.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Análise comportamental

Devido à queda da taxa metabólica basal, é comum um animal hipotireóideo apresentar uma menor resistência ao frio e uma maior afinidade ao calor (termofilia). Esses animais demonstram isso sob a forma de banhos de sol mais frequentes, ou através da procura por locais mais aquecidos. Dentre as manifestações não cutâneas clássicas do hipotireoidismo, podemos destacar a letargia, depressão mental, obesidade e termofilia. Nenhum desses comportamentos foi observado em quaisquer dos cães, durante todo o período de observação. Entretanto um comportamento muito interessante foi observado em um dos cães. Esse animal exibiu uma conduta mictória infantil (micção em posição agachada). Esse comportamento é observado em animais com hipogonadismo induzido experimentalmente (MARTINS & VALLE, 1948). Os hormônios tireoideanos desempenham um papel fisiológico importante na regulação da secreção dos hormônios hipofisários e ovarianos e conseqüentemente, no ciclo estral de ratas adultas (HATSUDA, 2004, NUNES, 2005). Essa regulação hormonal também ocorre em machos, assim, a influência do T4 na liberação de LH-RH pode levar a um hipogonadismo secundário ao hipotireoidismo, podendo assim ocorrer hipospermia, hipoandrogenismo e conseqüentemente a micção infantil. Segundo SCOTT *et al.*, (2001), cães hipotireóideos apresentam infertilidade, ciclos estrais ausentes ou alterados, espermatogênese diminuída e atrofia testicular.

### 4.2 Avaliação Clínica

A primeira alteração clínica observada foi a hiporexia após o início do tratamento com a droga. Esse quadro se repetiu algumas outras vezes durante este trabalho. Os animais deste experimento apresentaram anorexia após o início da administração oral de metimazol. Como não foram encontrados dados na literatura sobre o tratamento com o metimazol em cães ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed); [www.scholar.google.com](http://www.scholar.google.com)). Os efeitos dessa droga nesses animais ainda não foram estabelecidos. Porém a anorexia observada nos cães deste experimento está de acordo com os relatos NORSWORTHY *et al.*, (2004) em que os autores afirmavam que gatos tratados com metimazol apresentam anorexia, letargia e vômitos, dentre outros efeitos adversos.

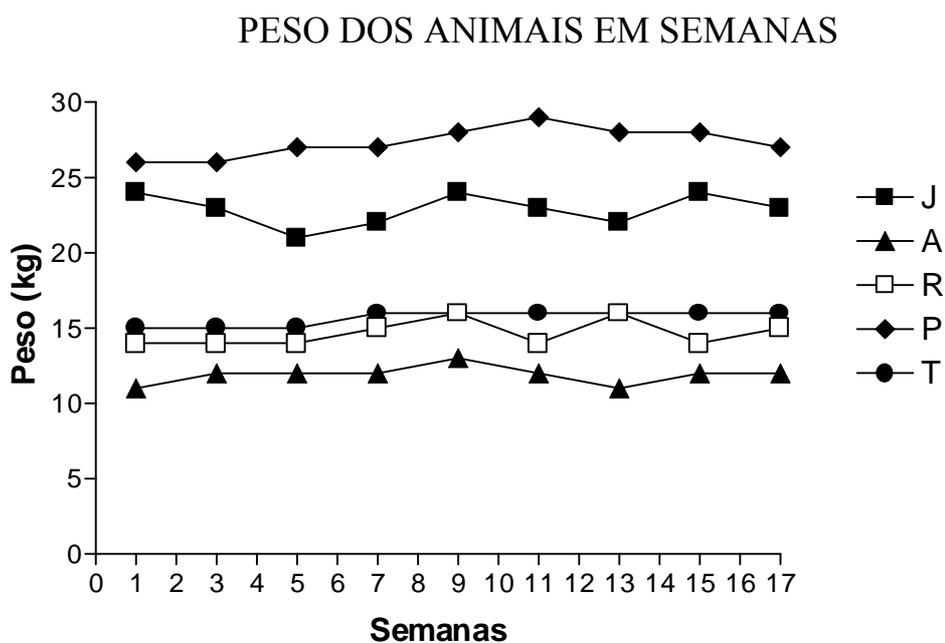
Após a sétima semana de tratamento foram observadas as primeiras alterações clínicas. Dentre os 5 animais tratados, 3 apresentaram leucotriquia ao redor da boca, ou seja, ocorreu uma despigmentação dos pêlos desta região. Situação que é relatada na literatura para animais com hipotireoidismo. Segundo SCOTT *et al.* (2001), a pelagem dos animais com hipotireoidismo pode se tornar mais clara e despigmentada, principalmente na ponta dos pêlos. Os pêlos retidos são mais suscetíveis ao descoloramento ambiental. Essa modificação é mais facilmente notada em animais com distúrbios hormonais sexuais. Três animais deste experimento apresentaram essa alteração conforme relatada na literatura.

Na nona semana foram observados prurido e oleosidade, ou seja, seborréia oleosa na pele de um animal. Todos os animais apresentaram pêlos oleosos e facilmente destacáveis e queda de pêlos aumentada, porém sem áreas de alopecia. Os hormônios tireoideanos estão diretamente relacionados ao desenvolvimento do folículo piloso. Assim, reduções dos níveis desses hormônios levam a uma foliculogênese prejudicada, com atraso na renovação pilosa após sua queda. A alopecia discreta observada mostra que o *status* hipotireóideo obtido não foi suficientemente baixo ou não durou por tempo suficiente para que se desenvolvessem áreas alopécicas mais amplas, como aquelas observadas em animais com o hipotireoidismo natural. Conseqüentemente, não foi observada a hiperpigmentação vista nesses animais. Já que o acúmulo de pigmentos na pele ocorre

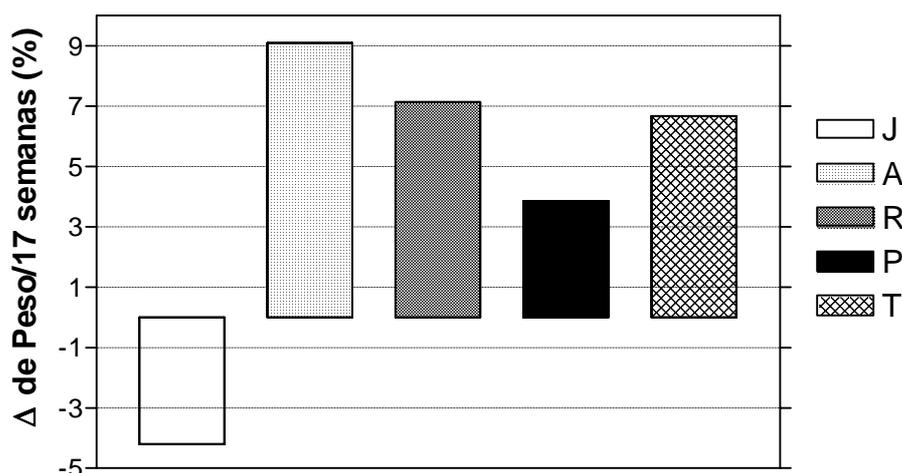
somente após um longo período de exposição da pele ao Sol. Fato este que não ocorreu no presente estudo.

A ocorrência de prurido, seborréia oleosa e pêlos destacáveis nos cães desse experimento está de acordo com dados da literatura. SCOTT *et al.*, cães hipotireóides podem apresentar seborréia, sensibilidade a infecções cutâneas e ausência de prurido. Porém é possível encontrarmos animais com esse distúrbio que apresentam um prurido decorrente de infecção bacteriana secundária. Todos os animais deste experimento apresentaram prurido, alteração dermatológica que geralmente só encontrada em cães hipotireóides, quando estes apresentam infecções secundárias a esta doença endócrina. Foi observada também seborréia oleosa e pelagem quebradiça e facilmente destacável concordando com os relatos de SCOTT *et al.*, (2001). Ainda segundo esses autores, animais hipotireóides podem apresentar obesidade, entretanto, muitos animais com esse distúrbio endócrino são magros.

Os animais apresentaram uma grande variação do peso corporal durante todo o experimento. Ao final das 17 semanas de experimento, foi observado um aumento no peso corporal de quatro dos cinco cães do experimento (ganho médio de 4,48% por animal) (Figuras 3 e 4).



**Figura 3.** Variação do peso dos animais em kg durante as 17 semanas do experimento. Os símbolos representam os pesos dos animais variando através do tempo.



**Figura 4.** Variação percentual do peso dos cães após as 17 semanas de tratamento crônico com metimazol (0,5 mg/kg). Na legenda, cada letra representa um cão.

### 4.3 Dosagens Séricas

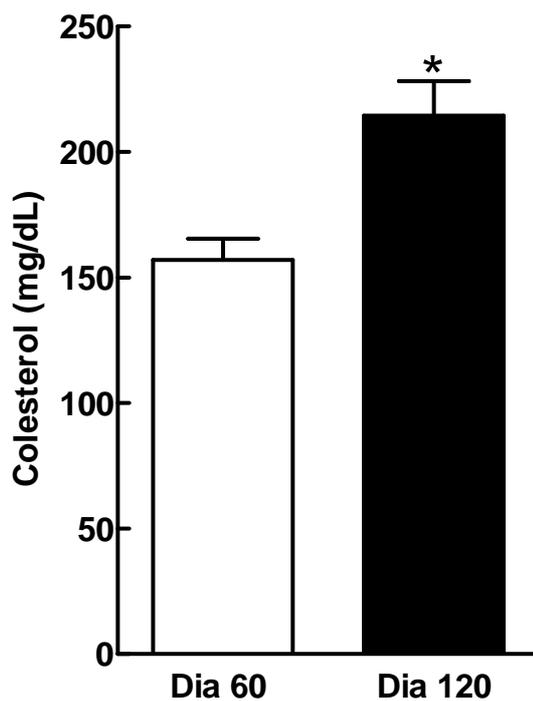
Foi observado também um aumento significativo dos níveis de colesterol ( $157,0 \pm 8,46$  mg/dL vs.  $214,5 \pm 13,67$  mg/dL,  $P < 0,05$ ) e de triglicerídeos ( $42,2 \pm 8$  mg/dL vs  $109,6 \pm 10,0$  mg/dL,  $P < 0,05$ ) (Figuras 5 e 6 respectivamente). A concentração de T4 total observada também foi elevada significativamente ( $14,3 \pm 2,1$  ng/mL;  $11,8 \pm 1,4$  ng/mL e  $12,2 \pm 1,6$  ng/mL,  $P < 0,05$ ) respectivamente nos dias 0, 60 e 120 (Figura 7). Já os níveis de T4 livre não decaíram significativamente ( $1,78 \pm 0,52$  ng/dL;  $1,08 \pm 0,29$  ng/dL e  $0,53 \pm 0,1$  ng/dL,  $P < 0,05$ ) respectivamente nos dias 0, 60 e 120 (Figura 8). Os níveis de TSH foram significativamente aumentados ( $1,2 \pm 0,2$  ng/100mL;  $10,0 \pm 4,0$  ng/100mL;  $8,0 \pm 3,0$  ng/100 mL,  $P < 0,05$ ) nos dias 0, 60 e 120, respectivamente (Figura 9). Os resultados obtidos através das dosagens séricas podem ser observados mais claramente na tabela 1.

A redução dos níveis séricos de T4 livre, mostrou a resposta dos cães ao tratamento crônico com o metimazol conforme havia sido relatado na literatura. O que mostra a eficácia deste tratamento na indução farmacológica do hipotireoidismo canino (TAUROG, 1976; DAVIDSON, 1978; ENGLER, 1982).

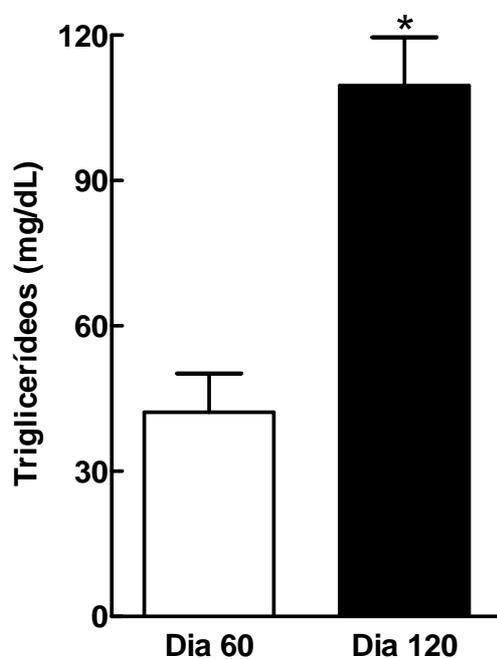
Os níveis de TSH aumentados nos permitem demonstrar o mecanismo de feed-back positivo promovido pela redução dos níveis de T4 conforme relatado por GREENSPAN & BAXTER, (1994) e por NUNES, (2005).

Dosagem	Dia 0	Dia 60	Dia 120
Colesterol (mg/dL)		$157 \pm 8,46$	$214,5 \pm 13,67^*$
Triglicerídeos (mg/dL)		$42,2 \pm 8$	$109,6 \pm 10,0^{**}$
T4 Total (ng/mL)	$14,3 \pm 2,1$	$11,8 \pm 1,4^{ns}$	$12,2 \pm 1,6^{ns}$
T4 Livre (ng/dL)	$1,78 \pm 0,52$	$1,08 \pm 0,29^{ns}$	$0,53 \pm 0,1^*$
TSH (ng/100mL)	$1,2 \pm 0,2$	$10,0 \pm 4,0^*$	$8,0 \pm 3,0^*$

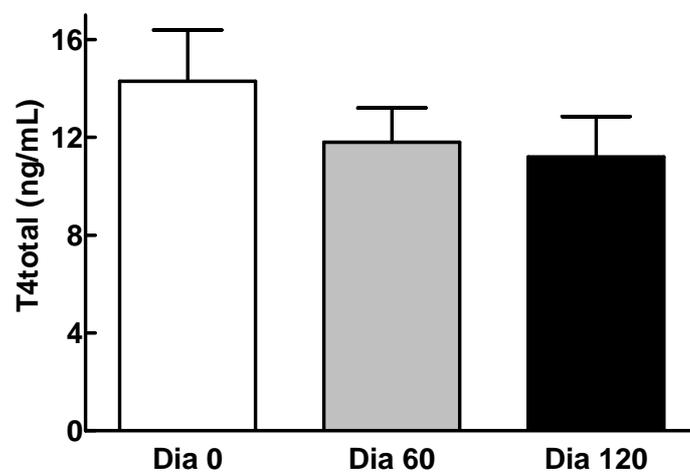
**Tabela 1.** Valores médios de colesterol, triglicerídeos, T4 Total, T4 Livre e TSH séricos de cães tratados (N = 5) cronicamente com metimazol. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. ns = não significante, \* $P < 0,05$  comparado com valores do dia 0. \*\* $P < 0,05$ , comparado com valores do dia 60.



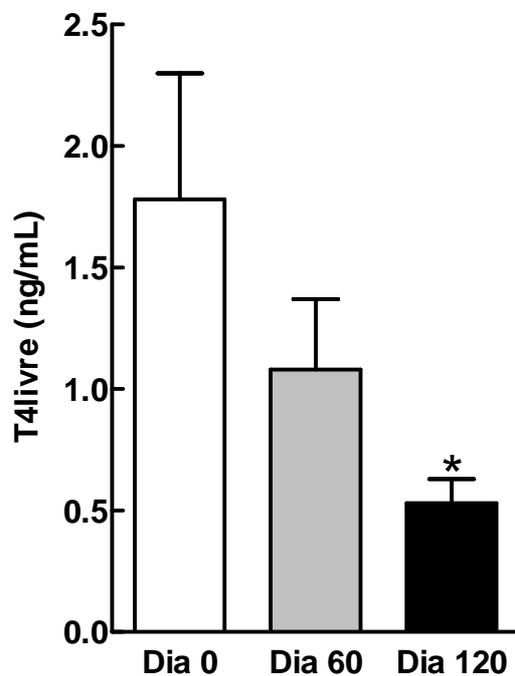
**Figura 5.** Valores de colesterol sérico de cães tratados (N = 5) cronicamente com metimazol (0,5 mg/kg). Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. \*P < 0.05 comparado com o dia 60.



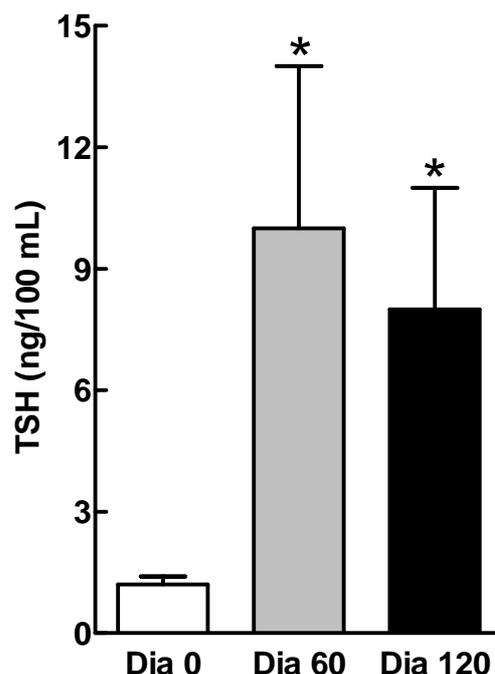
**Figura 6.** Valores de triglicérides séricos de cães tratados (N = 5) cronicamente com metimazol (0,5 mg/kg). Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. \*P < 0.05 comparado com o dia 60.



**Figura 7.** Valores de T4total séricos de cães tratados (N = 5) cronicamente com metimazol (0,5 mg/kg). Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média.



**Figura 8.** Valores de T4livre sérico de cães tratados (N = 5) cronicamente com metimazol (0,5 mg/kg). Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. \*P < 0.05 comparado com o dia 0.



**Figura 9.** Valores de TSH séricos de cães tratados (N = 5) cronicamente com metimazol (0,5 mg/kg). Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. \*P < 0.05 comparado com o dia 0.

#### 4.4 Análise Histopatológica

O grau de hipotireoidismo obtido neste experimento parece ter sido suficiente para promover alterações histopatológicas nesses animais. As principais alterações histopatológicas observadas foram:

- A) Nos folículos: Em 1/5 dos animais, foram observadas alterações tanto na amostra cervical quanto na lombar. Neste animal foi observada a presença de pêlos tanto na fase anagênica, quanto telogênica. Os demais animais não demonstraram nenhuma alteração folicular. As alterações histopatológicas observadas nos folículos destes cães não foram as mesmas relatadas pela literatura. Segundo YAGER & WILCKOC (1994), a fase folicular predominante em cães com hipotireoidismo é a fase telogênica, ou com canal piloso desprovido da haste do pêlo, podendo inclusive predominar a fase catagênica, inclusive com queratinização tricolemal do folículo também conhecida como folículo em chamas. Diferente do que foi encontrado neste estudo, em que foram observados tanto folículos em fase anagênica quanto na telogênica. Segundo CAMPBELL & SMALL, (1991), a telogenização dos folículos pilosos é uma outra alteração muito comum neste distúrbio endócrino.
- B) No músculo pilo-erector: Todos os animais (5/5) apresentaram hipertrofia do músculo erector do pêlo na região cervical. Porém, apenas (2/5) apresentaram essa mesma alteração na região lombar. A hipertrofia desse músculo é um achado constante do hipotireoidismo (CAMPBELL & SMALL, 1991; SCOTT, 2001). O músculo pilo-erector é um importante instrumento na homeotermia corpórea. Como no hipotireoidismo ocorre uma redução do metabolismo basal, o animal apresenta uma termofilia em resposta a essa taxa metabólica

basal diminuída. Portanto, a hipertrofia desse músculo em animais hipotireóides possivelmente representa uma resposta compensatória, ou provavelmente, uma redução da ação moduladora dos hormônios tireoideanos. A maioria dos animais apresentou vacuolização e hipertrofia do músculo pilo-erector, além de uma hiperkeratose que concordava com os relatos de Yager et al., (1994).

- C) No citoplasma da fibra muscular: Um animal (1/5) apresentou vacuolização do músculo na região cervical. Por outro lado, (4/5) apresentaram esta mesma alteração na região lombar. Esses achados também estão de acordo com os relatos de SCOTT *et al.*, 2001 que afirmam que a vacuolização dos músculos erectores do pêlo, assim como sua hipertrofia, o aumento da mucina dérmica (mucinose e mixedema) e pele espessada, são achados histopatológicos altamente sugestivos de hipotireoidismo.
- D) No tecido celular subcutâneo: Nenhum animal apresentou alguma alteração neste tecido na região cervical. Um único animal (1/5) demonstrou a presença de mixedema subcutâneo na região lombar. O mixedema não foi um achado característico nos animais de nosso experimento, talvez pelo tempo de tratamento com o metimazol, ou até mesmo porque algumas raças como o Shar Pei, por exemplo, apresentam o mixedema subcutâneo fisiológico. Como os animais utilizados em nosso trabalho não tinham um raça definida, esses animais poderiam apresentar o genótipo dessa alteração em seu código genético (Yager, 1994). O que também está de acordo com a literatura que apesar de afirma que a presença de mixedema subcutâneo seja uma alteração característica do hipotireoidismo (GENUTH, 2000; GREENSPAN & BAXTER, 1994; SCOTT, 2001), pois nem todo animal hipotireóide apresenta esse tipo de alteração (SCOTT, 2001).
- E) Na derme: Foi observado o espessamento da pele em todos os animais do experimento (5/5) mostrando mais uma característica do hipotireoidismo encontrada nos animais de nosso experimento, conforme relatos de Scott et al., (2001).

Local da biópsia e dia da coleta.	Acantose	Hiperce- ratose	Fase folicular predominante	Hipertrofia do músculo pilo-erector	Vacuolização do músculo pilo-erector	Infiltração inflamatória mononuclear	Papilas Epidér- micas	Ectasia de glândulas sudoríparas	Fibrose Dermal	Mixedema	Neutrófilos/ Hemorragia	Espessamen- to da pele
Cervical 0	+	-	Telogênica E anagênica alguns folículos em chamas	-	(+)	-	(+)	-	-	-	-	-
Cervical 60	+	+ (+) superficial e infun- dibular	Telogênica Alguns Folículos em chamas	++	(+)	(+)	+	-	-	-	-	(+)
Cervical 120	+(+)	+ (+) superficial e infun- dibular	Telogênica Muitos Folículos em chamas e atróficos	++ (+)	++ (+)	(+)	+ (+)	-	-	-	-	(+)
Lombar 0	+ (+)	(+)	Telogênica	+(+)	+ (+)	(+)	-	-	(+)	-	-	-
Lombar 60	(+)Com área de atrofia	+ superficial e infun- dibular	Telogênica Alguns folículos em chamas	++ (+)	++ (+)	(+)	+	(+)	(+)	-	-	(+)
Lombar 120	+	+ (+) infun- dibular	Telogênica Muitos Folículos em chamas e atróficos	++ (+)	++ (+)	(+)	+ (+)	-	-	-	-	(+)

**Tabela 2. Resultados obtidos após avaliação histopatológica dos fragmentos de pele obtidos a través da biópsia realizada no animal A.**

**Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.**

Local da biópsia e dia da coleta.	Acantose	Hiperce- ratose	Fase folicular predominante	Hipertrofia do músculo pilo-erector	Vacuolização do músculo pilo-erector	Infiltração inflamatória mononuclear	Papilas epidérmicas	Ectasia de glândulas sudoríparas	Fibrose Dermal	Mixedema	Neutrófilos/ Hemorragia	Espessamen- to da pele
Cervical 0	(+)	(+)	Telogênica alguns foliculos em chamas	+	+	-	(+)	-	-	-	-	(+)
Cervical 60	-	+ (+) superficial e infun- dibular	Telogênica Alguns Foliculos em chamas	+ (+)	+	-	(+)	+ (+)	(+)	-	-	(+)
Cervical 120	++	++ superficial e infun- dibular	Telogênica, anagênica e alguns Foliculos em chamas.	++	+ (+)	(+)	++	+ (+)	-	-	-	+ (+)
Lombar 0	+ (+)	+ superficial e infun- dibular	Telogênica, anagênica e alguns Foliculos em chamas.	+	-	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-	-
Lombar 60	(+)	++ superficial e infun- dibular	Telogênica Anagênica	+ (+)	(+)	-	+	+	-	(+)	+ subcutânea	(+)
Lombar 120	N.O.	+ infun- dibular	Telogênica e alguns foliculos em chamas e atróficos	+ (+)	(+)	(+)	N.O.	-	+	(+)	-	++

**Tabela 3. Resultados obtidos após avaliação histopatológica dos fragmentos de pele obtidos a través da biópsia realizada no animal J.**

**Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.**

Local da biópsia e dia da coleta.	Acantose	Hiperce- ratose	Fase folicular predominante	Hipertrofia do músculo pilo-erector	Vacuolização do músculo pilo-erector	Infiltração inflamatória mononuclear	Papilas epidérmicas	Ectasia de glândulas sudoríparas	Fibrose Dermal	Mixedema	Neutrófilos/ Hemorragia	Espessamen- to da pele
Cervical 0	-	+	Telogênica alguns foliculos em chamas	+	(+)	-	+	-	-	-	-	-
Cervical 60	(+)	+ (+) superficial e ++ infun- dibular	Telogênica Anagênica e Alguns Foliculos em chamas	++ (+)	++	(+) Perivascular	+	+	-	-	-	+
Cervical 120	+	+ (+) superficial e ++ infun- dibular	Telogênica, anagênica e muitos Foliculos em chamas.	++ (+)	++	-	+	+	-	-	-	+
Lombar 0	-	+ superficial	Alguns Foliculos em chamas.	+ (+)	(+)	-	(+)	-	-	(+) ao redor do foliculo	-	-
Lombar 60	(+) focal	+ superficial e ++ infun- dibular	Telogênica Anagênica Alguns Foliculos em chamas.	++ (+)	++	(+) perivas- cular e intersticial	+	-	-	(+) ao redor do foliculo	-	+
Lombar 120	+	+ superficial e ++ infun- dibular	Telogênica Anagênica Alguns Foliculos em chamas.	++ (+)	++ (+)	-	+ (+)	+	-	-	-	+ (+)

Tabela 4. Resultados obtidos após avaliação histopatológica dos fragmentos de pele obtidos através da biópsia realizada no animal P.

Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.

Local da biópsia e dia da coleta.	Acantose	Hiperce- ratose	Fase folicular predominante	Hipertrofia do músculo pilo-erector	Vacuolização do músculo pilo-erector	Infiltração inflamatória mononuclear	Papilas epidérmicas	Ectasia de glândulas sudoríparas	Fibrose Dermal	Mixedema	Neutrófilos/ Hemorragia	Espessamen- to da pele
Cervical 0	+	+ superficial e + folicular	Telogênica Anagênica e Alguns Folículos em chamas	+ (+)	++	-	+	-	-	-	-	-
Cervical 60	+	+ superficial e (+) infun- dibular	Telogênica e Alguns Folículos em chamas	++	++	(+)	+ (+)	+ (+)	+ (+) derme super- ficial	-	-	(+)
Cervical 120	+	+ (+) superficial e (+) infun- dibular	Telogênica e Alguns Folículos em chamas	++ (+)	++ (+)	(+)	+ (+)	+ (+)	-	-	-	(+)
Lombar 0	+	+ (+) infundi- bular + superficial	Telogênica Anagênica e Alguns Folículos em chamas	++	++	-	-	-	-	-	-	-
Lombar 60	(+)	(+) superficial e (+) infun- dibular	Telogênica Anagênica Alguns Folículos em chamas.	++	++	-	(+)	(+)	-	-	-	-
Lombar 120	(+)	+ superficial e (+) infun- dibular	Telogênica Alguns Folículos em chamas.	++ (+)	++	-	+	(+)	-	-	-	+ (+)

Tabela 5. Resultados obtidos após avaliação histopatológica dos fragmentos de pele obtidos através da biópsia realizada no animal R.

Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.

Local da biópsia e dia da coleta.	Acantose	Hiperce- ratose	Fase folicular predominante	Hipertrofia do músculo pilo-erector	Vacuolização do músculo pilo-erector	Infiltração inflamatória mononuclear	Papilas epidérmicas	Ectasia de glândulas sudoríparas	Fibrose Dermal	Mixedema	Neutrófilos/ Hemorragia	Espessamen- to da pele
Cervical 0	(+) focal	(+) superficial e (+) folicular	Telogênica Anagênica e Alguns Folículos em chamas	+ (+)	+ (+)	-	-	-	-	-	-	-
Cervical 60	(+) focal	+ superficial e + infun- dibular	Telogênica Anagênica e muitos Folículos em chamas	++	++	+	+	(+)	-	-	-	+
Cervical 120	(+) focal	+ superficial e + infun- dibular	Telogênica e muitos Folículos em chamas	++	+ (+)	+	+	(+)	+ focal derme super- ficial	-	-	+
Lombar 0	(+)	(+) superficial + infundi- bular	Telogênica e Alguns Folículos em chamas	+ (+)	+	-	(+)	-	+ Focal na derme super- ficial	-	-	-
Lombar 60	+	+ superficial	Não havia predomi- nância	++	(+)	+ perivascular focal	(+)	(+)	(+)	-	-	(+)
Lombar 120	+	++ superficial e ++ infun- dibular	Telogênica	++ (+)	++ (+)	-	++	+	-	-	-	+

Tabela 6. Resultados obtidos após avaliação histopatológica dos fragmentos de pele obtidos a través da biópsia realizada no animal T. Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.

<b>Local da biópsia e dia da coleta.</b>	<b>Fase folicular predominante</b>	<b>Hipertrofia do músculo pilo-erector</b>	<b>Vacuolização do músculo pilo-erector</b>	<b>Espessamento da pele</b>
<b>Cervical 0</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	(+)	(+)	-
<b>Cervical 60</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	+	+	(+)
<b>Cervical 120</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	++	(+)	(+)
<b>Lombar 0</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	+++	++	-
<b>Lombar 60</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	+++	++	(+)
<b>Lombar 120</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	++	++ (+)	(+)

**Tabela 7. Principais alterações histopatológicas cutâneas encontradas no hipotireoidismo observadas no animal A.**

**Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada**

<b>Local da biópsia e dia da coleta.</b>	<b>Fase folicular predominante</b>	<b>Hipertrofia do músculo pilo-erector</b>	<b>Vacuolização do músculo pilo-erector</b>	<b>Espessamento da pele</b>
<b>Cervical 0</b>	<b>Todas as fases</b>	<b>+ (+)</b>	<b>(+)</b>	<b>(+)</b>
<b>Cervical 60</b>	<b>Folículos em chamam</b>	<b>++</b>	<b>(+) +</b>	<b>(+)</b>
<b>Cervical 120</b>	<b>Todas as fases</b>	<b>++</b>	<b>(+)</b>	<b>+ (+)</b>
<b>Lombar 0</b>	<b>Folículos em chamam Telogênica e Anagênica</b>	<b>++</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Lombar 60</b>	<b>Folículos em chamam Telogênica e Anagênica</b>	<b>++</b>	<b>-</b>	<b>(+)</b>
<b>Lombar 120</b>	<b>Folículos em chamam Telogênica e Anagênica</b>	<b>++</b>	<b>(+)</b>	<b>++</b>

**Tabela 8. Principais alterações histopatológicas cutâneas encontradas no hipotireoidismo observadas no animal J.**

**Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.**

<b>Local da biópsia e dia da coleta.</b>	<b>Fase folicular predominante</b>	<b>Hipertrofia do músculo pilo-erector</b>	<b>Vacuolização do músculo pilo-erector</b>	<b>Espessamento da pele</b>
<b>Cervical 0</b>	<b>Telogênica Alguns folículos em chamas</b>	<b>+ (+)</b>	<b>++</b>	<b>-</b>
<b>Cervical 60</b>	<b>Fase telogênica Alguns folículos em chamas</b>	<b>+ (+)</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Cervical 120</b>	<b>Telogênica e Anagênica Vários folículos em chamas</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
<b>Lombar 0</b>	<b>S/A Poucas chamas</b>	<b>++</b>	<b>(+)</b>	<b>-</b>
<b>Lombar 60</b>	<b>S/A Poucas chamas</b>	<b>++</b>	<b>(+)</b>	<b>+</b>
<b>Lombar 120</b>	<b>Telogênica e Anagênica Vários folículos em chamas</b>	<b>++ (+)</b>	<b>++</b>	<b>+ (+)</b>

**Tabela 9. Principais alterações histopatológicas cutâneas encontradas no hipotireoidismo observadas no animal P.**

**Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+)** Moderada a acentuada; **+++ Acentuada.**

<b>Local da biópsia e dia da coleta.</b>	<b>Fase folicular predominante</b>	<b>Hipertrofia do músculo pilo-erector</b>	<b>Vacuolização do músculo pilo-erector</b>	<b>Espessamento da pele</b>
<b>Cervical 0</b>	<b>Telogênica e Anagênica Folículos em chamam</b>	+ (+)	++	-
<b>Cervical 60</b>	<b>Telogênica e Anagênica Folículos em chamam</b>	+ (+)	++	(+)
<b>Cervical 120</b>	<b>Telogênica e Anagênica</b>	++	++ (+)	(+)
<b>Lombar 0</b>	<b>Telogênica e Anagênica Raros folículos em chamam</b>	++ (+)	+++	-
<b>Lombar 60</b>	<b>Telogênica e Anagênica Raros Folículos em chamam</b>	++ (+)	+++	-
<b>Lombar 120</b>	<b>Telogênica e Anagênica Raros folículos em chamam</b>	++ (+)	+++	+ (+)

**Tabela 10. Principais alterações histopatológicas cutâneas encontradas no hipotireoidismo observadas no animal R.**

**Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.**

<b>Local da biópsia e dia da coleta.</b>	<b>Fase folicular predominante</b>	<b>Hipertrofia do músculo pilo-erector</b>	<b>Vacuolização do músculo pilo-erector</b>	<b>Espessamento da pele</b>
<b>Cervical 0</b>	<b>Telogênica e Anagênica Folículos em chamadas</b>	<b>+ (+)</b>	<b>++</b>	<b>-</b>
<b>Cervical 60</b>	<b>Telogênica e Anagênica Folículos em chamadas</b>	<b>+ (+)</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
<b>Cervical 120</b>	<b>Telogênica e Anagênica Alguns Folículos em chamadas</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
<b>Lombar 0</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	<b>+ (+)</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Lombar 60</b>	<b>Telogênica Folículos em chamadas</b>	<b>++</b>	<b>+ (+)</b>	<b>(+)</b>
<b>Lombar 120</b>	<b>Equilibrado</b>	<b>++</b>	<b>(+)</b>	<b>+</b>

**Tabela 11. Principais alterações histopatológicas cutâneas encontradas no hipotireoidismo observadas no animal T.**

**Legenda: - Ausência de alterações; (+) Discreta; + Leve; + (+) Leve a moderada; ++ Moderada; ++(+) Moderada a acentuada; +++ Acentuada.**

## 5 CONCLUSÕES

A indução farmacológica do hipotireoidismo em cães pode ser feita através da utilização do metimazol.

Cães com o hipotireoidismo induzido por metimazol apresentam alterações clínicas semelhantes às observadas em animais com a doença de origem natural.

A dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  se mostrou eficaz na indução farmacológica do hipotireoidismo.

O hipotireoidismo induzido iatrogenicamente através do metimazol levou ao desenvolvimento de seborréia oleosa em cães.

O tratamento oral crônico com metimazol elevou significativamente os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos.

O metimazol reduz os níveis de T4 no plasma sanguíneo que leva a um aumento reflexo dos níveis de TSH sérico, demonstrando o mecanismo de *feed-back* exercido pelo T4 sobre os níveis de tireotropina circulantes.

O fato de o metimazol ser utilizado por um período relativamente prolongado permitiu que algumas alterações histopatológicas comuns no hipotireoidismo adquirido também fossem observadas no hipotireoidismo iatrogênico.

Uma vantagem da utilização do metimazol na indução do hipotireoidismo é a possibilidade desta condição patológica ser revertida tão logo o tratamento oral seja descontinuado.

O protocolo utilizado neste estudo poderá ser utilizado como um novo paradigma experimental para o estudo do hipotireoidismo em cães.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARLOT, S.; MESMACQUE, J.D.; LALAU, M.; TOLANI, X.; DEBUSSCHE, P.F.; WESTEEL, P.F. & QUICHAUD, J. Plasma renin activity and aldosterone in untreated hypothyroidism. **Hormone and Metabolic Research**, v. 20, p. 720-21, 1988.

BADAUÊ-PASSOS, D. JR.; VENTURA, R.R.; SILVA, L.F.S.; OLIVARES, E.L.; RAMALHO, M.J.; ANTUNES-RODRIGUES, J. & REIS, L.C. Effect of Losartan on sodium appetite of hypothyroid rats subjected to water and sodium depletion and water, sodium and food deprivation. **Experimental Physiology** v. 86, n. 5, p.621-628, 2001.

BADAUÊ-PASSOS, D. Jr., VENTURA, R.R., SILVA, L.F.S., OLIVARES, E.L. and REIS LC. Effect of brain serotonergic stimulation on sodium appetite in euthyroid and hypothyroid rats. **Experimental Physiology**. v. 88, p. 251-260, 2003.

BERNAL, J. The Significance of thyroid hormones transporters in the brain. **Endocrinology**. v. 146, n. 4, p. 1698-1700, 2005.

BEZNAK, M. Cardiovascular effects of thyroxine treatment in normal rats. **Canadian Journal of Biochemistry and Physiology**, v. 40, p. 1647-54, 1962.

BOUHNİK, J.; GALEN, F.X.; CLAUSER, E.; MENARD, J. & CORVOL, P. The renin-angiotensin in thyroidectomized rats. **Endocrinology**, v. 108, n. 2, p.647-50, 1981.

BURGGRAAF, J.; TULEN, J.H.; LALEZARI, S.; SCHOEMAKER, R.C.; DE MEYER, P.H.; MEINDERS, A.E.; COHEN, A.F. & PIJL H. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. **American Journal of Physiology**, v. 281, p. E190-E195, 2001.

CAMPBELL, K.L. & SMALL, E. Identifying and managing the cutaneous manifestations of various endocrine diseases. **Veterinary Medicine**, Symposium on cutaneous signs of systemic disease, 1991.

CASTILLO, V. A.; LALIA, J. C.; JUNCO, M.; MÁRQUEZ, A. RODRIGUEZ, M. S. & PISAREV. Changes in thyroid function in puppies fed a high iodide commercial diet. **Veterinary Journal**. v. 161, p. 80-84, 2001.

CHEN, Y.C.; CADNAPAPHORNCHAI, M.A.; YANG, J.; SUMMER, S.N.; FALK. S.; LI, C.; WANG, W. & SCHRIER, R.W. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. **American Journal of Physiology**, v. 289, p. F672-F678, 2005.

COLLIN, A.; CASSY, S.; BUYSE, J.; DECUYPERE, E. & DAMON, M. Potential involvement of mammalian and avian uncoupling proteins in the thermogenic effect of thyroid hormones. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 29, p. 78-87, 2005.

DAMINET, S.; FERGUSON, D.C. Influence of drugs on thyroid function in dogs. **J Vet Intern Med**, v. 17, n. 4, p. 463-72, 2003.

DAVIDSON, B.; SOODAK, M.; NEARY, J.T.; STROUT, H.V.; KIEFFER, J.D.; MOVER, H. & MALOOF, F. The irreversible inactivation of thyroid peroxidase by

methylmercaptoimidazole, thiouracil, and propylthiouracil *in vitro* and its relationship to *in vivo* findings. **Endocrinology**, v. 103, p. 871-82, 1978.

DUNCAN-BASSET, J.H.; HARVEY, C.B. & WILLIAMS, G.R. Mechanism of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. **Molecular and Cellular Endocrinology**, n. 213, p.1-11, 2003.

DUPRÉ, S. M.; GUISSOUMA, H.; FLAMANT, F.; SEUGNET, I.; SCALAN, T, S.; BAXTER, J.D.; SAMARUT, J.; DEMENEIX, B.A. & BECKER, N. Both thyroid hormone receptor (TR)  $\beta$ 1 and TR  $\beta$ 2 isoforms contribute to the regulation of hypothalamic thyrotropin-release hormone. **Endocrinology**, v.145, n. 5, p. 2337-45, 2003.

ENGLER, H.; TAUROG, A. & NAKASHIMA, T. Mechanism of inactivation of thyroid peroxidase by thyoureylene drugs. **Biochemical Pharmacology**, v. 31, p. 3801-06, 1982.

EVERETT, A.W.; UMEDA, P.K.; SINHA, A.M.; RABINOWITZ, M. & ZAK, R. Expression of myosin heavy chains during thyroid hormone-induced cardiac growth. **Federation Proceedings**, v. 45, p. 2568-72, 1986.

FRANK, L.A. Mucocutaneous folliculitis and podermatis in a Shetland sheepdog. **Veterinary Medicine Report**. n. 3, p. 145-149, 1993.

FRIGUGLIETTI, C.U.; LIN, C.S.; KULCSAR, M.A. Total thyroidectomy for benign thyroid disease **Laryngoscope**, v. 113, n. 10, p. 1820-6, 2003.

GENUTH, S. M. In: BERNE, R. M.; LEVEY, M.N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B.A. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. p. 858-876, 1034p.

GIMENEZ-PALOP, O.; JIMENEZ-PEREZ, G. MAURICIO, D. BERLANGA, E.; POTAU, N.; VILARDELL, C.; ARROYO, J.; GONZALEZ-CLEMENTE J.M. & CAIXAS, A. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. **European Journal of Endocrinology**. v. 153, n. 1, p. 73-9, 2005.

GRAHAM, P.A.; NACHREINER, R.F.; REFSAL, K.R. & PROVENCHER-BOLLIGER A.L. Lymphocytic thyroiditis. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v. 31, p. 915-933, 2001.

GREENSPAN, F.S., BAXTER, J.D. **Endocrinology**. 4<sup>th</sup> Ed. Conecticut: Appleton & Lange, inc. p. 160-226. 811p, 1994.

GOMES, E.M. **Avaliação cronológica das alterações dermatológicas no hipotireoidismo canino induzido por Propil-tio-uracil**. 1997. 60p. Monografia apresentada ao Curso de Medicina Veterinária da Faculdade Plínio Leite. Área de Concentração Fisiopatologia. Itaboraí.

GUYTON, A.C. & HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10<sup>a</sup> Edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 802-809, 973p

GOLDZIEHER, M. A. **The Endocrine glands**. 1<sup>st</sup> Ed. New York: D. Appleton-Century Company, inc. 1939 p. 67-68, 916p.

HAMMOND, H.K.; WHITE, F.C.; BUXTON, I.L.; SALTZSTEIN, P.; BRUNTON, L.L. & LONGHURST, J.C. Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *American Journal of Physiology*, v. 252, p. H283-H290, 1987.

HATSUDA M, ABE K, TAMURA K, RYUNO T, WATANABE G, TAYA K, KOGO H. Effects of hypothyroidism on the estrous cycle and reproductive hormones in mature female rat. *European Journal of Pharmacology*, v. 486, n. 3, p. 343-8, 2004.

HAUGER-KLEVEENE, J.H.; BROWN, H. & ZAVALETA, J. Plasma activity in hyper- and hypothyroidism: Effect of adrenergic blocking agents. *Journal of Clinical Endocrinology*, v. 34, p. 625-29, 1972.

HEUER, H.; MAIER, M. K.; IDEN, S.; MITTAG, J.; FRIESEMA, E.C.H.; VISSER, T.J. & BAUER, K. The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive populations.

HOROWITZ, S.A.; SPANIER, R.M.R. & WIGGERS, H.C. The electrocardiogram of normal dog. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, v. 84, n. 1, p.121-9, 1953.

JEFFERS, J.G. Recognizing and managing the effects of canine hypothyroidism. *Veterinary Medicine*, Symposium on endocrine dermatoses, p. 1294, 1990.

MACIEL R.M.B.; CHIAMOLERA, M.A. & ANDREONI, D.M. Avaliação da função tireoideana. In: *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. 1<sup>a</sup> Edição, Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2005, p. 262-278, 611p.

MARTINS T. & VALLE J.R. Hormonal regulation of the micturition behavior of the dog. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, v. 41, p. 301-311, 1948.

MOREIRA, D. G.; MARASSI, M. P.; CORRÊA DA COSTA, D.P.; CARVALHO D. P. & ROSENTHAL, D. Effects of ageing and pharmacological hypothyroidism on pituitary-thyroid axis of Dutch-Miranda and Wistar rats. *Experimental Gerontology*, v. 40, p. 330-334, 2005.

MORKIN, E.; FLINK, I.L. & GOLDMAN, S. Biochemical and physiological effects of thyroid hormones on cardiac performance. *Program in Cardiovascular Disease*, v. 25, p. 435-64, 1983.

NELSON, R.W & COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2<sup>a</sup> Edição, Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2001, p. 557-579, 1084p.

NELSON, R.W.; TURNWALD, G.H. & WILLARD, M.D. Endocrine, metabolic and lipidic disorders. **Small animal clinical diagnostic by laboratory methods**. Second Edition. W.B. Saunders, 1994.

NOLL, B.; GÖKE, B.; WILLEMER, S.; RICHTER, G. & ARNOLD, R. Influence of experimental hyperthyroidism on blood and myocardial serotonin in rats. **Research in Experimental Medicine**, v. 188, p. 433-42, 1988.

NUNES, M.T. Regulação Neuroendócrina da Função Tireoidena. In: **Neuroendocrinologia Básica e Aplicada**. 1ª Edição, Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2005, p. 249-261, 611p.

NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 2ª Edição, Editora Monole, 333-341, 815p, 2004.

ORTIZ-BUTRON, R.; PACHECO-ROSADO, J.; HERNÁNDEZ-GARCIA, A.; BRIONES-VELASCO, M.; ROCHA, L. Mild thyroid hormones deficiency modifies benzodiazepine and mu-opioid receptor binding in rats. **Neuropharmacology**, v. 44, p. 111-116, 2003.

PANCIERA, D.L. Conditions associated with canine hypothyroidism [Review]. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. v. 31, n. 5, p. 935-50, 2001.

PEIKES, H.; MORRIS, D.O.; HESS, R.S. Dermatologic disorders in dogs with diabetes mellitus: 45 cases (1986-2000). **J Am Vet Med Assoc**, v. 15; 219, n. 2, p. 203-8, 2001.

PETERSON, M.E. & FERGUSON, D.C. Moléstias da tireóide. In: ETTINGER, S.J.: **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4ª Ed., São Paulo, Manole Ltda., v. 3, p. 1706-51, p. 3020, 1997.

ROBERTS, C. G. P.; Ladenson MD and P. W, MD. Hypothyroidism. *The lancet*, v. 363, 9411, p. 793-803, 2004.

SCHAAFSMA, I.A.; VAN EMST, M.G.; KOOISTRA, H.S.; VERKLEIJ, C.B; PEETERS, M.E.; BOER, P. RIJNBERK, A. & EVERTS, M.E. Exercise-induced hyperkalemia in hypothyroid dogs. **Domestic Animal Endocrinology**. n. 22, p. 113-125, 2002.

SCOTT, D. W., MILLER, W. H., JR., AND GRIFFIN, C. E.: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology- Sixth Edition*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, p. 780-885, 1528 p., 2001.

SMITHCORS, J.F. The endocrine system. **Anatomy of the dog**, United States of America W.B. Saunders, 1964.

SOAVE, C.A. Clinical electrocardiograms of the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 15, n. 56, p. 336-7, 1954.

TADDEI, S.; CARACCIO, N.; VIRDIS, A.; DARDANO, A.; VERSARI, D.; GHIADONI, L.; SALVETTI, A.; FERRANNINI, E. & MONZANI, F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: Beneficial effect of levothyroxine therapy. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 88, n. 8, p. 3731-3737, 2003.

TALAFIH, K., GROVER, G.J. & WEISS, H.R. Effect of T<sub>4</sub>-induced cardiac hypertrophy on O<sub>2</sub> supply-consumption balance during normoxia and hypoxia. **American Journal of Physiology**, v. 246, p. H374-H79, 1984.

TAUROG, A. The mechanism of action of thioureyline antithyroid drugs. **Endocrinology**, v. 98, p. 1031-46, 1976.

TEJANI-BUTT, S.M. & YANG, J. A time course of altered thyroid states on the noradrenergic system in rat brain by quantitative autoradiography. **Neuroendocrinology**, v. 59, p. 235-44, 1994.

VENDITTI, P.; ROSA, R. & DI MEO, S. Susceptibility to oxidants and swelling of mitochondria from rat tissues. **Free radical Biology & Medicine**. v. 35, n. 5, p. 485-494, 2003.

VENTURA, R.R.; OLIVARES, E.L.; BADAUÊ-PASSOS, D. Jr.; RAMALHO, M.J.; ANTUNES-RODRIGUES, J. & REIS, L.C. Effect of chronic oral administration of a low dose of captopril on sodium appetite of hypothyroid rats. Influence of aldosterone treatment. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** v. 34, p. 407-411, 2001.

WEMEAU, J.L. Hypothyroidism related to excess iodine. **Presse Med.** v. 31, n. 35, p. 1670-5, 2002.

WU, S.Y.; SADOW, P.M.; REFETOFF, S. & WEISS, R.E. Tissue response to thyroid hormone in a kindred with resistance to thyroid hormone receptor  $\beta$  gene (P453T). **Journal of Laboratory Clinical Medicine**. v. 146, n. 2, p. 85-84, 2005.

YAGER, J.A.; WILCKOC, B.P. General reaction of the skin to injury. **Color atlas and text of surgical pathology of dog and cat. Dermatopathology an skin tumors**, Canada: Wolf, 1994.

YEN, P.M. Molecular basis of resistance to thyroid hormone. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 14, p. 327-333, 2003.

YUAN, P.Q. & YANG, H. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. **American Journal of Physiology**, v. 289, p. E892-E899, 2005.

ZANINI-MACIEL L.M. Síndrome da Resistência ao Hormônio Tireoideano. In: **Neuroendocrinologia Básica e Aplicada**. 1<sup>a</sup> Edição, Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2005, p. 279-291, 611p.