

**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE- SES -SP
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS-CRH
GRUPO DE DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS-GDRH
CENTRO DE FORMAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS PARA O SUS
“Dr. Antonio Guilherme de Souza”
SECRETARIA DE ESTADO DA GESTÃO PÚBLICA**

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL - PAP

FELIPE KUNZ ADAMS

**AVALIAÇÃO DOS ELETROLITOS SÓDIO, FÓSFORO, CÁLCIO IONIZADO,
POTÁSSIO, MAGNÉSIO E CLORO EM CÃES COM HIPOTIREOIDISMO**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública/ CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no **Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP - Jaboticabal.**

JABOTICABAL – SP

2014

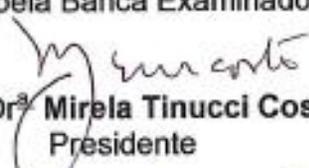
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

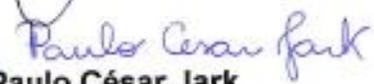
TÍTULO: AVALIAÇÃO DOS ELETROLITOS SÓDIO, FÓSFORO, CÁLCIO, POTÁSSIO, MAGNÉSIO E CLORO EM CÃES COM HIPOTIREOIDISMO

AUTOR: Felipe Kunz Adams

ORIENTADORA: Prof^ª Dr^ª Mirela Tinucci Costa

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Certificado de Conclusão do **Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública** pela Banca Examinadora:


Prof^ª Dr^ª **Mirela Tinucci Costa**
Presidente

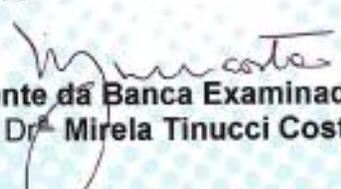

Paulo César Jark

Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
FCAV/Unesp


Letícia Abrahão Anai

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
FCAV/Unesp

Data da realização: 11/11/2014


Presidente da Banca Examinadora
Prof^ª Dr^ª **Mirela Tinucci Costa**

À Ana Paula Pinto Araújo Tristão, a única pessoa capaz de compreender o que foram esses anos de residência. Continua a amizade e a lembrança de inúmeros momentos compartilhados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade a mim confiada e por sempre me proporcionar a conquista nas batalhas. Por Ele ter comparecido em todos os momentos de aflição e ter me concedido verdadeiros amigos. Na sua sabedoria me transformou e hoje sou muito mais feliz.

Ao professor Marlos, grande incentivador e, sem dúvidas alguma, o grande responsável pela minha decisão em encarar esse desafio. O seu caráter e sua postura profissional continuam sendo referências. Agradeço por ter acreditado em mim e ter me incentivado nessa escolha, pois me tornei veterinário não quando adquirei o diploma, mas sim quando concluí a residência. Hoje sei que a residência realmente é um diferencial em minha vida.

À professora Mirela por ter possibilitado a oportunidade desse aprendizado. Agradeço pelas conversas, orientações e ajudas. Tudo fica muito mais fácil quando encontramos pessoas – “uma mãe” - na nossa caminhada.

Aos meus pais, irmã e sobrinho pelo apoio incondicional e pela certeza de portas abertas sempre que eu quiser ou precisar voltar. Meu alicerce continua sendo vocês. Obrigado simplesmente por vocês existirem.

À Ana Paula Gering, que trago desde o tempo de graduação, com quem aqui, todos os dias, dividi uma casa. Agradeço pela sua importância e todo carinho. Aprendemos a respeitar a individualidade e nos conhecer apenas com o olhar. Obrigado por nunca ter deixado faltar carinho e amor na nossa casa.

À Ana Paula Pinto Araújo Tristão, uma das grandes conquistas que aqui tive. Agradeço por tudo e principalmente por nunca ter desistido de mim e por ter aceito minha amizade. Foram inúmeros momentos, bons e não tão bons, que compartilhamos, vários momentos de estudo e muito momentos de lazer. Não tenho dúvidas que essa amizade será para sempre.

Ao Gabriel Aquino e Cristiane Reis, meus R1s, por terem confiado em mim e terem transformado esse ano de convívio em um encontro diário de amigos. Agradeço pela oportunidade de trocas de experiências diárias e pelo orgulho em poder olhar para vocês e ver o que vocês são hoje.

Aos meus R2, Carolina Aoki e Reinaldo Garrido, pelo convívio e pela demonstração de superação.

Aos pós-graduandos do hospital, pois foram, em muitos momentos, orientadores. Foram vários os momentos nos quais precisei e sempre obtive ajuda. É destacável a importância que a pós-graduação tem na nossa formação.

Aos meus colegas de residência (Bruna, Carol, Paulo, Mayara, Michelle, Pedro, Ana Paula) pelos dois anos de convívio, parceria e paciência. Tenho muito orgulho de ter dividido experiência. Espero que todos continuem no caminho do sucesso.

Em especial aos colegas Pedro Teles e Michelle Avante que levarei como grandes amigos. Estarei sempre disposto a construir a felicidade de vocês. Muito obrigado pela amizade.

Aos funcionários do Hospital Veterinário pelo serviço prestado. Agradeço por toda ajuda e conversas divididas. Sempre foi muito bom poder chegar e ser tão bem recebido pela Dalva, Cirlene e Lidiane. Agradeço a Dona Rosa e Dona Rosana pelo carinho e inúmeras conversas. Ao Matheus e seu Eugênio fica minha gratidão e admiração pelo trabalho. E, em meio a algumas divergências, fica meu agradecimento, com muito carinho, à Zeze por esses anos de convívio.

Agradeço pela disposição imediata e colaboração do Paulo Jark e Letícia Anai, integrantes da banca examinadora, para a melhoria desse trabalho. A dedicação, compromisso, respeito e capacidade fazem o diferencial de vocês.

De forma muito intensa agradeço aos grandes amigos que aqui fiz. Nunca tive dúvidas que o crescimento pessoal seria determinante em minha vida e vocês foram grandes professores. Com muito carinho eu desejo que vocês: Mônica Chaves, Raquel Chaves, Igor Salardani, Ana Paula Tristão, Gabriel Aquino, Cristiane Reis, Michelle Avante, Darcio Zangirolame, Andressa Nogueira, Érika Terra, Paulo Jark, Kalina Simplício, Fábio Gava, Marcelo Koury, Pedro Teles, Letícia Anai, Felipe Dias, Felipe Barros, Evandro Zacché, Bruna Piva, Marina Brito, Paulo Vinícius Terturliano, Carolina Zani, Ana Paula Gering, Thuanny Lopes, Edna Ortiz, Débora Tristão, Rodrigo Otsuki, Mariana Tiai- sejam felizes, que não tenham dúvidas que ajudaria a mover mundos para essa felicidade e contem comigo

sempre. Estarei sempre com vocês (*“quero chorar o seu choro. Quero sorrir seu sorriso. Valeu por você existir, amigo”*)

À Thuanny, minha irmã de longas datas, que se fez presente na fase final de elaboração desse trabalho. Muito obrigado por todo carinho e conversa compartilhada.

À Rozana que hoje se faz presente em minha vida e faz com que eu possa olhar para trás e ter a certeza que passaria por tudo novamente para no final encontrá-la. Hoje sei o quanto é importante a presença de um grande amor e o quanto ele é capaz de nos mudar.

Agradeço ao tio Paulinho Chaves e tia Carminha, pois no momento de maior dificuldade eu me deparei com uma demonstração de amizade. Todo carinho e atenção que recebi fizeram com que o problema diminuísse em proporção.

Aos professores da UNESP-Jaboticabal, em especial ao Prof. Camacho, Prof^a Marileda e Prof^a Mirela. Foi uma honra vocês terem sido meus mestres. Agradeço todo ensinamento e tempo a mim dispensado.

A todos que passaram por mim e me fez ser o que hoje sou.

SUMÁRIO

	PÁGINA
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMO	viii
SUMMARY	ix
I. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	10
II.HIPÓTESE	18
III. OBJETIVO.....	18
IV. MATERIAL E MÉTODOS.....	18
i. Pacientes.....	18
ii. Diagnóstico hipotireoidismo.....	19
iii. Bioquímica sérica.....	19
V. ESTATÍSTICA.....	20
VI. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
VII. CONCLUSÃO.....	29
VII. REFERENCIAS.....	30

LISTA DE TABELAS

	PÁGINA
Tabela 1 - Níveis séricos médio e desvio padrão de TSH e T4 livre de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10).....	21
Tabela 2 - Níveis séricos médio e desvio padrão de sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio e cloro de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10).....	23

LISTA DE FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1 - Níveis séricos médio de TSH e T4 livre de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10)	21
Figura 2 - Comparação entre médias dos níveis séricos de sódio (A), potássio (B), cálcio ionizado (C), fósforo (D), magnésio (E) e cloro (F) de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10).....	24

AVALIAÇÃO DOS ELETROLITOS SÓDIO, FÓSFORO, CÁLCIO IONIZADO, POTÁSSIO, MAGNÉSIO E CLORO EM CÃES COM HIPOTIREOIDISMO

RESUMO A tireóide é considerada a glândula endócrina mais importante para a regulação metabólica e a deficiência dos hormônios produzidos por ela, chamada de hipotireoidismo, afeta múltiplas funções orgânicas. Com vistas às funções dos hormônios da glândula tireóide no metabolismo energético da célula formulou-se a hipótese deste estudo, que avaliou a homeostase eletrolítica, particularmente as concentrações séricas de sódio, fósforo, cálcio ionizado, potássio, magnésio e cloro em cães com hipotireoidismo. Para tal foram selecionados 10 cães com diagnóstico de hipotireoidismo primário adquirido e cinco cães sadios como controle. O diagnóstico foi embasado nos dados de anamnese, exame físico e laboratorial de rotina, e por testes hormonais para avaliação da função tireoidiana. Os resultados foram analisados pelo Test t para a comparação entre duas médias. O nível de significância crítico para todas as análises estatísticas realizadas foi de $p < 0,05$ (5%). Os resultados não mostraram alterações nos níveis séricos de sódio, potássio, cálcio ionizado, fósforo, cloro e magnésio na comparação entre animais sadios e diagnosticados com hipotireoidismo.

Palavras-Chave: hormônios, tireoide, canino

EVALUATION OF ELECTROLYTES SODIUM, PHOSPHORUS, IONIZED CALCIUM, POTASSIUM, MAGNESIUM AND CHLORINE IN DOGS WITH HYPOTHYROIDISM

SUMMARY – The thyroid is considered the most important gland for metabolic regulation and the hormone deficiency of this gland called hypothyroidism can cause multiple body function alteration. Based on the functions of the thyroid hormones on energy metabolism of the cell, we evaluated the electrolyte homeostasis, particularly serum concentrations of sodium, phosphorus, ionized calcium, potassium, magnesium and chlorine in dogs with hypothyroidism. For this, we selected 10 dogs diagnosed with primary acquired hypothyroidism and five healthy dogs as controls. The diagnosis was based on anamnesis, physical examination, laboratory routine exams, and hormonal tests to evaluate thyroid function. Results were analyzed by t test for comparison between two means. The critical level of significance for all statistical analyzes was set at $p < 0.05$. The results showed no change in serum sodium, potassium, ionized calcium, phosphorus, chlorine and magnesium in dogs with hypothyroidism compared to healthy dogs

Keywords: hormones, thyroid, canine

I. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O hipotireoidismo em cães é uma desordem endócrina estrutural e/ou funcional da glândula, caracterizada pela deficiência na produção de hormônios tireoidianos, necessários para a manutenção da normalidade das funções metabólicas do organismo. Na literatura americana prevalência relatada é de 0,2% a 0,8% da população canina acometida e pode ocorrer por uma falha em qualquer ponto do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (ROMÃO et. al., 2010.; PETERSON, 1998). Afeta geralmente cães de médio a grande porte e de meia idade (ROMÃO et al, 2010; MARCO & LARSSON, 2006), sem predisposição sexual, mas as raças Golden Retriever, Labrador, Doberman, Cocker Spaniel, Poodle, Beagle, Chow chow, Dachshund e Airedale Terrier são as mais predispostas (MARCO& LARSSON, 2006).

A tireóide é considerada a glândula endócrina mais importante para a regulação metabólica. A ingestão adequada de iodo é um pré-requisito para a síntese dos hormônios tireoidianos, o iodo ingerido é transformado em iodeto, no intestino, e posteriormente utilizado pelas células foliculares da tireóide, une-se, unitariamente ou duplamente, a tirosina durante a passagem através da parede apical da célula, formando as monoiodotirosinas e diiodotirosinas. A união de duas moléculas de diiodotirosina dá origem a tetraiodotironina (T4) e a união de uma molécula de monoiodotirosina com uma de diiodotirosina, dá origem a triiodotironina (T3), que são os principais hormônios tireoidianos (CUNNINGHAM, 2004).

A síntese e a secreção de T3 e T4 são controladas pelo hormônio estimulante da tireóide (TSH), uma glicoproteína secretada pelas células tireotróficas da hipófise anterior, estimulada pelo hormônio liberador de tireotrofinas (TRH), um tri peptídeo hipotalâmico. Um sistema clássico de retroalimentação negativa atua na manutenção das concentrações plasmáticas de T3 e T4 (DUNN, 2001).

As causas de hipotireoidismo são classificadas em primárias, responsáveis por 95% dos casos tendo como causa uma tireoidite linfocítica autoimune, ou uma

atrofia idiopática das glândulas tiróides (NELSON & ELLIOTT 2006, GRAHAM et al. 2007); secundárias (neoplasias, hiperadrenocorticismo adquirido e síndrome do eutireóideo doente); e terciárias (disfunção hipotalâmica e deficiência de iodo) (FRASER et al, 1997).

Os hormônios tireoidianos aumentam o consumo de oxigênio e, portanto, a taxa metabólica; influenciam a concentração e atividade de numerosas enzimas; o metabolismo de substratos, vitaminas e minerais; a secreção e degradação de outros hormônios e a resposta dos seus tecidos a eles; estimulam ainda a calorigênese, síntese de proteínas e enzimas, assim como todos os aspectos do metabolismo de carboidratos e lipídeos, incluindo síntese, mobilização e degradação; estimulam a eritropoiese e remodelamento ósseo, aumentando a formação e reabsorção do osso; aumentam a excreção de colesterol e a absorção de glicose potencializando a ação da insulina; também possuem influência nos efeitos cronotrópicos e inotrópicos do coração; e, são fundamentais no desenvolvimento fetal, particularmente nos sistemas nervoso e esquelético (FELDMAN & NELSON, 2004).

A deficiência desses hormônios afeta múltiplas funções, principalmente, metabólica, dermatológica, neurológica, reprodutiva (FELDMAN, NELSON, 2004; CUNNINGHAM, 2008).

Os sinais da deficiência são bem variáveis, em parte dependendo da idade do paciente. Em cães, os sinais mais consistentes resultam da diminuição do metabolismo celular, seus efeitos sobre a atividade e o estado mental e alterações dermatológicas (NELSON, COUTO, 2001; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Os pacientes apresentam, em sua maioria, letargia, intolerância e relutância a exercícios e propensão a ganho de peso, sem aumento do apetite ou consumo de alimento. Esses sinais normalmente se instalam de forma gradual e sutil, não sendo observados pelo proprietário (NELSON, COUTO, 2001). Menos comum, mas tão bem documentadas estão as manifestações neurológicas, efeitos nos sistemas cardiovascular e reprodutivo, como mudanças de comportamento, infertilidade, diminuição da libido, aborto, distúrbios oculares, coagulopatias e disfunção gastrointestinal (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Os hormônios da tireóide são extremamente importantes para a manutenção das funções normais da pele, e as anormalidades dermatológicas são relatadas em 60 a 80% dos cães hipotireoideos (DIXON et. al., 1999; PANCIERA, 1994). Sinais de diminuição do metabolismo em conjunto com anormalidades dermatológicas devem aumentar a suspeita de hipotireoidismo. Os hormônios da tireóide são necessários para o início da fase anagenica do crescimento de pêlos; portanto, cães com hipotireoidismo podem apresentar alopecia e falha na repilação após arrancamento (DIXON et. al., 1999).

O mixedema é uma manifestação dermatológica rara caracterizada por aumento na espessura da pele especialmente nas pálpebras. É causada por deposição de ácido hialurônico na derme devido a diminuição do catabolismo de glicosaminoglicanos pela deficiência hormonal (DOLIGER et al, 1995). O ácido hialurônico é higroscópico e por isso torna a derme edematosa (MILLER & BUERGER, 1990).

Coma mixedematoso é raro e severo no hipotireoideo crônico. Em humanos, é associado a mortalidade de 15 a 50% dos casos. Caracteriza-se por letargia, falha respiratória e hipotermia, estupor progressivo e por fim o coma. Pode ser desencadeado por terapia medicamentosa, incluindo diuréticos, exposição prolongada ao frio e infecção. Os cães afetados apresentam bradicardia, hipoventilação, depressão mental, espessamento da pele e hipotermia severa sem calafrio (GAVIN, 1991; WARTOFSKY, 2000).

Os sinais metabólicos do hipotireoidismo são talvez os mais difíceis de o proprietário identificar, em parte porque são graduais e sutis. Sua severidade também está diretamente relacionada com a duração da doença (FELDMAN & NELSON, 2004).

Os hormônios tireoidianos têm efeito catabólico direto sobre a homeostase mineral óssea, levando a um aumento da reabsorção óssea e perda de cálcio através dos rins (DHANWAL, 2011).

Os minerais são substâncias nutritivas indispensáveis ao organismo, pois promovem desde a constituição de ossos, dentes, músculos, sangue e células nervosas até a manutenção do equilíbrio hídrico. São importantes para

manutenção da homeostase, não sendo sintetizados, por isso é necessário assegurar a ingestão adequada de fontes externas. Após serem incorporados no organismo, os minerais não permanecem estáticos, sendo transportados por todo o corpo e eliminados por excreção (FIORINI, 2008).

Hiponatremia é uma das características clínicas de hipotireoidismo em humanos, sendo bem descrito e observado na presença do coma mixomatoso, porém os mecanismos influentes no seu desenvolvimento não foram completamente elucidados. Várias hipóteses postulam uma secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH) como causador; outros têm implicado a deficiência relativa da aldosterona. Contudo mudanças na taxa de filtração glomerular, no fluxo renal e na capacidade excretora tubular também têm sido observadas em pacientes com hipotireoidismo e são potenciais causas de hiponatremia (NAKANO, et. al., 2000).

Os resultados apresentados por Ota et. al. (1994) mostraram que a vasopressina plasmática (AVP) ou hormônio antidiurético (ADH) e o peptídeo natriurético atrial (ANP) estão reduzidos no hipotireoidismo em pacientes humanos. Kimura, et. al. (2000) sugerem que o aumento na secreção de ADH tem importância na formação de urina hipertônica, levando a hiponatremia, pois a hipovolemia, que eleva a liberação de ADH, foi descartada a partir da presença do sistema renina-angiotensina-aldosterona suprimido. Ressaltam ainda que uma diminuição da capacidade dos rins de excretar água livre não produz diluição máxima de urina, levando à retenção de água, com consequente hiponatremia.

Em humanos, pouco é conhecido sobre a remodelação óssea na presença de hipotireoidismo, pois alterações clínicas significativas ainda não foram evidenciadas. No hipotireoidismo na idade adulta, as concentrações de cálcio total e fósforo estão geralmente dentro dos limites de normalidade e as concentrações de cálcio total e cálcio ionizado podem estar significativamente menores em pacientes com hipotireoidismo, mas ainda dentro dos limites normais. No entanto, no hipotireoidismo congênito, até 23% das crianças apresentam hipercalcemia (SCHENCK, 2007).

A prevalência de sinais neuromusculares e problemas músculo-esqueléticos são maiores em humanos com hipotireoidismo e é positivamente correlacionada com a concentração de TSH. Por exemplo, na síndrome do túnel do carpo está presente em 30% dos pacientes com hipotireoidismo e nesta, a incidência de sinais neuromusculares mostraram uma correlação inversa com a concentração cálcio ionizado (SCHENCK, 2007).

O cálcio na dieta pode ser importante em pacientes humanos com hipotireoidismo tratados com T4. Vários estudos têm mostrado que o aumento da ingestão de cálcio pode reduzir a absorção de T4, resultando em menores concentrações de hormônios tiroidianos no soro e maior concentração de TSH. Infelizmente, a homeostase do cálcio não foi clinicamente avaliada em animais com hipotireoidismo antes e após a terapia (SCHENCK, 2007).

Atualmente, podemos recorrer a dosagens hormonais e bioquímicas de tecnologia avançada com resultados altamente satisfatórios quando o animal apresenta sinais clínicos sugestivo desta patologia. Quando comparada às referências laboratoriais, as alterações comumente observadas são: aumento na concentração de triglicérides (88%), colesterol (78%), creatinina quinase (35%) e anemia (29%) (NELSON & ELLIOTT, 2006).

A avaliação da função da glândula tiroide em cães suspeitos de hipotireoidismo é feita por meio da dosagem sérica de T4, tanto ligado as proteínas (T4 total -T4t), como na sua forma livre (T4 livre - T4l), além da concentração sérica de TSH. A constatação de níveis baixos de T4t e T4l e níveis altos de TSH em um paciente com história clínica sugestiva de hipofunção tiroideana suportam um diagnóstico de hipotireoidismo primário (NELSON & ELLIOTT 2006). A mensuração da concentração do hormônio estimulante da tiroide é útil no diagnóstico dos pacientes, porém deve ser interpretada com cautela, devido a sua baixa sensibilidade. Por este motivo, níveis de TSH normais não devem excluir a doença em questão (PETERSON et al. 1997).

O diagnóstico de hipotireoidismo é baseado na mensuração do T4 livre, associado ou não ao T4 total e ao TSH, quando a suspeita clínica é alta e a síndrome do eutiroideo doente é descartada. A mensuração isolada do T4 livre

tem um forte valor diagnóstico, pois é o teste que apresenta maior especificidade (94%) e acurácia (95%), quando avaliado isoladamente (RAMSEY & HERRATAGE 1997; SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

O tratamento de eleição para o hipotireoidismo primário é a administração oral de hormônio tireoidiano sintético, a levotiroxina sódica (L-tiroxina), que resulta em aumento dos níveis plasmáticos de tiroxina (T4), aumento de triiodotironina (T3), uma vez que esses produtos podem ser convertidos à forma metabolicamente ativa T3 pelos tecidos periféricos, e redução dos níveis de tireotropina (TSH) pela retroalimentação negativa sobre a hipófise (FELDMAN & NELSON, 2004). O objetivo da suplementação com L-tiroxina é determinar a dose ideal capaz de controlar os sinais clínicos sem induzir uma tireotoxicose. A dose geralmente instituída é de 20 a 22µg/kg a cada 12 horas (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). No entanto, diferentes protocolos terapêuticos podem ser recomendados, com doses variando amplamente de 11 a 44µg/kg, uma a duas vezes ao dia, não ultrapassando a ingestão diária de 44µg/kg (TRAONET et. al., 2010). Tal variação se deve, em parte, a grande variabilidade de absorção do fármaco, com biodisponibilidade oral estimada em torno de 10 a 50%, e a meia-vida plasmática curta do fármaco, pressuposta em 10 a 14 horas na espécie canina. A administração do fármaco junto com alimentos reduz ainda mais sua absorção, devendo o animal ser submetido a jejum alimentar pelo menos uma a duas horas antes e após a medicação, respectivamente. Além disso, existem diferenças de potência e de biodisponibilidade entre os diferentes produtos comerciais a base de L-tiroxina, sendo os produtos veterinários considerados superiores aos produtos humanos (SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

De Marco (2008) comenta sobre a grande variação nos protocolos terapêuticos de cães hipotireoideos, com doses de L-tiroxina variando de 10 a 21 µg/kg, além de administração em dose única diária em 50% dos casos, não havendo correlação da variabilidade de absorção e metabolismo da L-tiroxina com o peso do animal, sendo imprevisível quem deverá receber dose e frequência máxima da medicação. Por isso, o protocolo deve ser individualizado e o paciente devidamente monitorado, sugerindo que a terapia se inicie com elevações

graduais e, após a realização do teste pós-tiroxina, a dose e frequência da L-tiroxina sejam ajustadas de acordo com a necessidade do paciente.

A melhor forma de monitorar o tratamento do hipotireoidismo é através da realização do teste pós-tiroxina, no qual se avalia, em jejum, a concentração de T4t basal (produção endógena mais suplementação hormonal) e T4t 4 a 6 horas após a administração da tiroxina exógena. O T4t deve apresentar valores dentro da normalidade na amostra basal (1,5-4,0µg/dL) e no limite superior da normalidade, ou discretamente elevado na amostra 6h pós-tiroxina (2,5-5,0 µg/dL). Valores de T4t pós-tiroxina entre 5,0 e 6,0µg/dL em cães clinicamente bem e assintomáticos podem ser considerados normais (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). Qualquer valor inferior a 1,5µg/dL sugere controle terapêutico inadequado, implicando em necessidade de reajuste de dose ou aumento da frequência de administração do fármaco. Caso o regime de administração seja inicialmente a cada 12 horas, pode-se interpretar somente o T4t pós-tiroxina, obedecendo aos mesmos valores de referencia de 2,5 a 5,0µg/dL (DE MARCO, 2008). Recomenda-se a realização do teste pós-tiroxina 4 e 8 semanas após o início da terapia e, posteriormente, a cada 3 meses ou em casos de ausência de resposta, devido a variação individual de resposta ao tratamento. Alterações na posologia são necessárias em aproximadamente 50% dos casos ao longo do tratamento (DIXON et. al., 2002; SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

Associado ao monitoramento hormonal é imprescindível o monitoramento clínico com observação de melhora da letargia e aumento da atividade física já nas primeiras duas semanas e perda de peso evidente após quatro a oito semanas. Além disso, é conveniente avaliar a normalização dos níveis de colesterol e triglicérides (DIXON et. al. 2002; SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

Embora cães sejam mais resistentes ao desenvolvimento de hipertireoidismo iatrogênico, devido a curta meia vida plasmática do fármaco, a tireotoxicose pode se desenvolver em cães suplementados com doses excessivas de L-tiroxina e/ou tratados duas vezes ao dia (SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

A expectativa de vida de um cão com hipotireoidismo primário, submetido à suplementação hormonal adequada deve ser igual à de cães hígidos. A maioria

das manifestações clinica, se não todas, serão resolvidas com o tratamento (NELSON & ELLIOTT, 2006).

II. HIPÓTESE

Sabendo-se que os hormônios da glândula tireóide são responsáveis pelo metabolismo energético celular, sua deficiência poderia acarretar no desbalanço da homeostase eletrolítica em cães.

III. OBJETIVO

Avaliar as concentrações séricas de sódio, fósforo, cálcio ionizado, potássio, magnésio e cloro de pacientes com hipotireoidismo, previamente à instituição terapêutica.

IV. MATERIAL E MÉTODOS

i. Pacientes

Foram selecionados 10 cães com diagnóstico de hipotireoidismo primário oriundos do serviço de Clínica Médica e Dermatologia do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal (UNESP), entre os anos de 2011 e 2012. O trabalho foi submetido à análise pela comissão de ética no uso de animais (protocolo nº 11401/14). Destes cães foi coletado sangue total (5,0mL), que foram centrifugados para obtenção dos soros. Estes foram individualmente alicotizados em *ependorf* e mantidos a -4°C até o momento do uso.

Soros sanguíneos de cinco cães hípidos, da raça Beagle, oriundos do Laboratório de Nutrição e Doenças Nutricionais de Cães e Gatos “Prof. Dr. Flávio Prada” UNESP-Jaboticabal, foram empregados como controle, reservados e conservados como já descrito para o grupo de cães com hipotireoidismo primário.

ii. Diagnóstico de hipotireoidismo

O diagnóstico foi embasado nos dados de anamnese e exame físico, buscando alterações clínicas típicas de hipotireoidismo como: letargia, ganho de peso, termofilia, alopecia simétrica e bilateral, “face trágica”, “cauda de rato”, piodermite recidivante; pesquisa de hiperlipidemia, através da dosagem sérica de triglicérides e colesterol, além da realização dos testes hormonais para avaliação da função tireoidiana, tais como T4 livre (pelo método de diálise bifásica) e TSH canino (pelo método de radioimunoensaio). As dosagens hormonais foram realizadas em laboratório veterinário especializado na cidade do Rio de Janeiro (BET laboratories, Avenida Borges de Medeiros 2225, Jockey Clube Brasileiro, Lagoa, RJ).

Como critérios de inclusão, além de sintomatologia clínica sugestiva de hipotireoidismo, os animais deveriam apresentar obrigatoriamente níveis baixos de T4 livre ($<0,7\text{ng/dL}$), exame considerado o mais específico para o diagnóstico desta enfermidade em cães (DIXON, 2009). Além disso, os pacientes tiveram as concentrações séricas de TSH mensuradas. Como critérios de exclusão adotados, a presença de outras endocrinopatias, doenças sistêmicas graves concomitantes e terapias recentes com glicocorticoides, sulfas, fenobarbital, anti-inflamatórios não esferoidais e furosemida nos últimos dois meses, a fim de se prevenir o diagnóstico errôneo, devido a síndrome do eutiroideo doente, o que dificultaria a interpretação das dosagens hormonais (DAMINETE FERGUSON, 2003).

O grupo controle, composto por pacientes hígidos, também foi submetido aos mesmos protocolos de avaliação clínica e laboratorial e dosagem hormonal para exclusão de hipotireoidismo e apresentou os exames de triagem e as dosagens hormonais dentro dos padrões de normalidade para espécie.

iii. Bioquímica sérica

As avaliações realizadas foram as concentrações sérica de sódio, fósforo, cálcio iônico, potássio, magnésio e cloro.

As análises quantitativas de fósforo inorgânico, sódio, magnésio, potássio e cloro séricos foram feitos pelo método fosfomolibdato em reação de ponto final. As leituras das análises bioquímicas foram feitas em fotômetro¹. As concentrações séricas de sódio e potássio e as concentrações séricas de cálcio iônico foram pelo método de eletrodo íon-seletivo².

V. ESTATÍSTICA

Foi empregado Test t de Student para a comparação entre duas médias. Nas variáveis que não passaram pelo teste de normalidade foi feito o teste Mann-Whitney Rank Sum. O nível de significância crítico para todas as análises estatísticas realizadas será $p < 0,05$ (5%).

¹Labquest®, Labtest, Av. Paulo Ferreira da Costa 600, Lagoa Santa, MG.

² Drake Eletrônica e Comércio Ltda, Iselab Na/K/Ca, Av. Doutor Aniloel Nazareth 5770, São José do Rio Preto, SP.

VI. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos nesse estudo 10 cães (3 SRD, 2 Cocker Spaniel, 1 Husky Siberiano, 1 Pit Bull, 1 Rottweiler, 1 Bull Terrier e 1 Labrador) com diagnóstico de hipotireoidismo com base na dosagem sérica de TSH e T4 livre por diálise. Destes, sete eram fêmeas e três machos, com idade média de 6,7 (2 - 15 anos) e escore corporal médio de sete e peso corporal médio de 30,2 Kg (13,75 – 64 Kg). No grupo controle foram selecionados cinco animais da raça beagle, três machos e duas fêmeas, com idade média de 5,3 anos (4-6 anos), escore corporal 5 e peso médio 11,3 Kg (10,60 – 13,25 Kg).

Tabela 1. Níveis séricos médio e desvio padrão de TSH e T4 livre de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10).

	Controle (5)	Hipotireoidismo (10)	Referências
TSH (ng/mL)	0,21 ± 0,03	1,74 ± 2,30*	0,05-0,5
T4 livre (ng/dL)	1,29 ± 0,36	0,43 ± 0,17	0,80-3,00

* diferença estatística ($p > 0,05$).

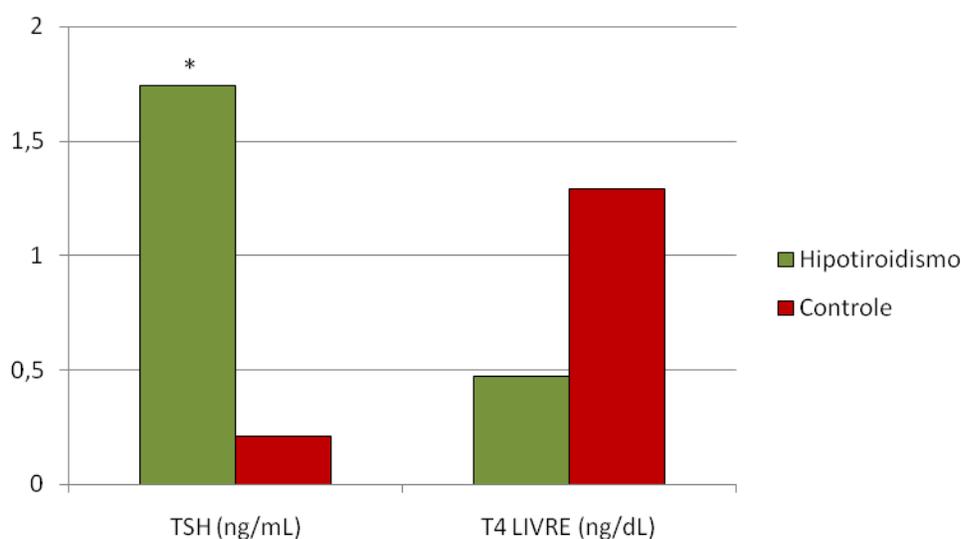


Figura 1. Níveis séricos médio de TSH e T4 livre de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10) * diferença estatística ($p > 0,05$).

Inúmeros sinais clínicos estão relacionados ao hipotireoidismo (PANCIERA, 1994; MOONEY, 2011). Oitenta por cento dos sinais refletem causas metabólicas (letargia, obesidade ou ganho de peso, intolerância à exercício e ao frio) e 60-80% a anormalidades dermatológicas (hipotricose ou alopecia, hiperpigmentação, seborréia, pioderma, pelagem seca e opaca) (MOONEY, 2011). Os animais deste estudo apresentavam uma gama de sinais clínicos, dentre eles dificuldade de locomoção (30%), disfunção sistólica levando a suspeita de cardiomiopatia dilatada (10%); obesidade não responsiva ao manejo nutricional (30%); hipotricose em região dorsal, anemia (20%); alopecia em cauda (10%); apatia extrema (10%); seborreia, hiperqueratose em coxins e mixedema de face (10%); cegueira subida decorrente de degeneração lipídica na retina (10%); histórico de demodicose e cianose (20%).

Na tabela 1 estão apresentados os valores séricos de T4 Livre e TSH que foram utilizados para diagnóstico de hipotireoidismo e inclusão neste estudo. Para Feldman & Nelson, 2004, níveis sérico baixos de T4 livre e elevação dos níveis de TSH, associado com história clínica, são condizentes com hipotireoidismo, quadro semelhante encontrado neste estudo (Figura 1). Destaca-se, em cinco pacientes com hipotireoidismo, o nível sérico de TSH estava acima do limite aceitável para a espécie e diferença foi evidenciada entre os grupos. Entretanto, mesmo não havendo diferença entre os grupos, os animais com hipotireoidismo tiveram valores inferiores de T4 livre.

Tipicamente, os efeitos fisiológicos dos hormônios tireoidianos incluem a regulação da taxa metabólica, consumo de oxigênio nos tecidos, metabolismo de colesterol e lipídios; transporte de sódio e de água através das membranas celulares; regulador do metabolismo de cálcio e de fósforo, assim como do nitrogênio; e, estimulação da eritropoiese (PARRY, 2013). Na avaliação hematológica e das concentrações séricas de creatinina, alamina aminotrasferase, fosfatase alcalina, colesterol, triglicérides e albumina dos pacientes desse estudo, que foram obtidas por consulta posterior dos prontuários, em muitos deles não se encontraram resultados do perfil lipídico e outros exames bioquímicos, por questões inerentes aos proprietários. Sendo assim, a avaliação hematológica,

realizada nos 10 animais com hipotireoidismo, foi evidenciada anemia em 60% e leucopenia em 20% dos casos. Não foi observada trombocitopenia ou trombocitose no estudo em tela.

Em todos os animais enfermos a concentração sérica de creatinina permaneceu dentro da normalidade ($1,15 \text{ mg/dL} \pm 0,18$) assim com a concentração de albumina ($3,03 \pm 0,44$) nos seis animais que foi dosada. Os valores séricos de ALT ($91,08 \text{ UI/L} \pm 45,88$), avaliados nos dez pacientes, demonstrou elevação em 40% deles. A fosfatase alcalina ($117,39 \text{ UI/L} \pm 87,54$) manteve-se dentro da normalidade nos cinco animais que foi avaliada. Já a concentração sérica, avaliada em oito animais, de triglicérides ($295,19 \text{ mg/dL} \pm 296,43$) e colesterol ($476,76 \text{ mg/dL} \pm 228,26$) estava elevada em 75% e 80%, respectivamente. Dixon et. al., 1999, em seu estudo destacam importância estatística, entre os cães normais e acometidos pelo hipotireoidismo, nos níveis séricos de colesterol, creatinina.

Na tabela 2 estão representados os valores séricos de sódio, potássio, cálcio iônico, fósforo, magnésio e cloro dos cães com hipotireoidismo. Não foi observada diferença estatística entre os grupos (Figura 2), entretanto é notável que a média das concentrações séricas de magnésio e cloro, no grupo dos animais enfermos, foram superiores ao limite de referência estipulado.

Tabela 2. Níveis séricos médio e desvio padrão de sódio, potássio, cálcio iônico, fósforo, magnésio e cloro de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10).

	Controle (5)	Hipotireoidismo (10)	Referências
Sódio (mmol/L)	$147 \pm 2,77$	$147 \pm 3,19$	146-156
Potássio (mmol/L)	$4,94 \pm 0,49$	$5,36 \pm 0,96$	3,8-5,6
Cálcio (mmol/L)	$1,36 \pm 0,38$	$1,27 \pm 0,22$	1,25-1,85
Fósforo (mg/dL)	$1,88 \pm 1,06$	$4,80 \pm 1,64$	2,2-5,5
Magnésio (mg/dL)	$2,12 \pm 0,29$	$2,69 \pm 1,24$	1,8-2,4
Cloro (mg/dL)	$124 \pm 4,6$	$133 \pm 10,9$	106-127

* diferença estatística ($p > 0,05$).

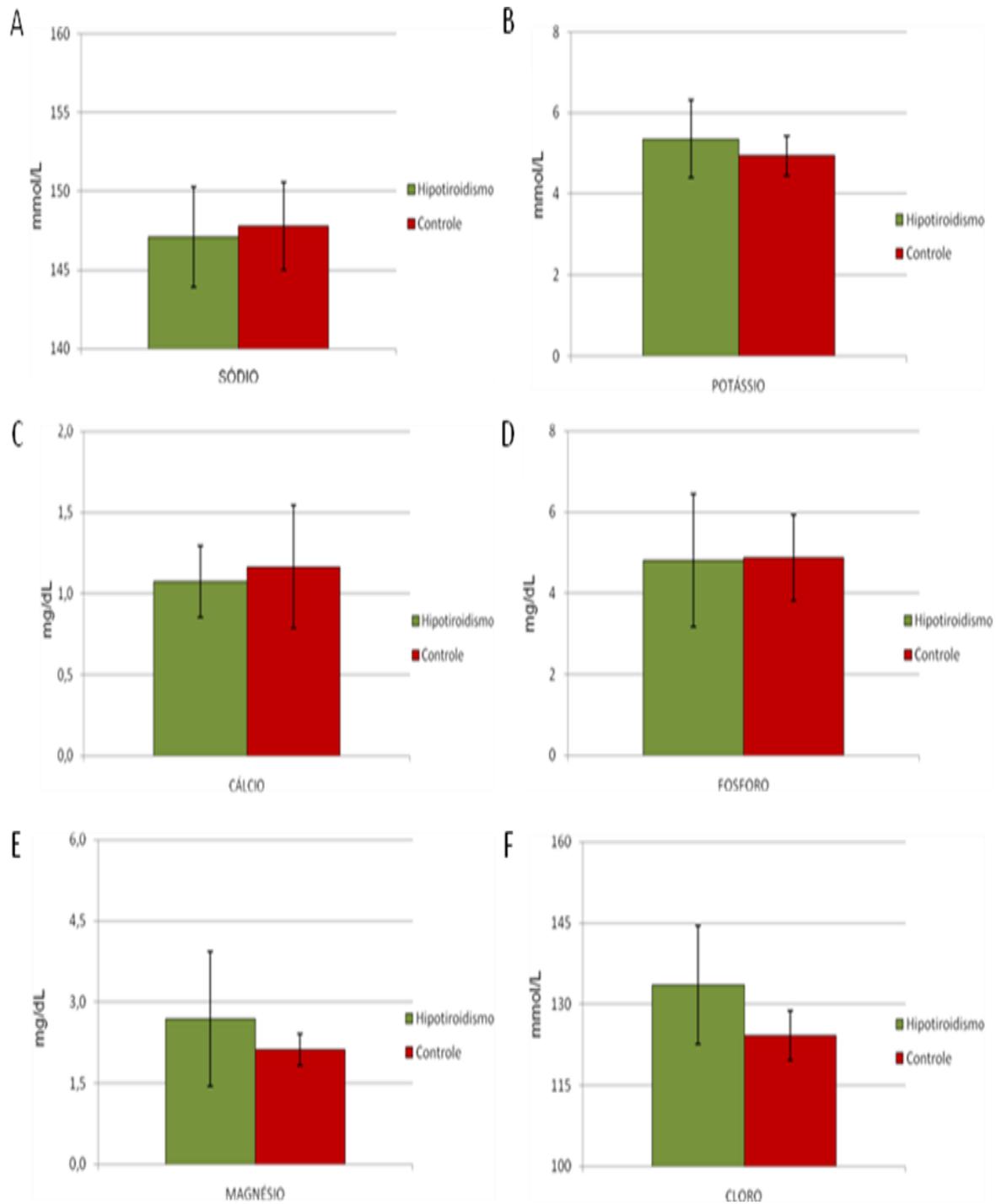


Figura 2. Valores médios das dosagens séricas de sódio (A), potássio (B), cálcio iônico (C), fósforo (D), magnésio (E) e cloro (F) de cães controles (n=5) e cães com hipotireoidismo (n=10).

A hiponatremia é a anormalidade eletrólítica mais comum encontrada na prática clínica em pacientes humanos com hipotireoidismo (KARGILI et al, 2010). Quadro semelhante não foi encontrado neste estudo ao comparar os níveis séricos dos animais controles ($147,80 \pm 2,77$) com os enfermos ($147,11 \pm 3,19$).

O aumento do ADH sérico leva a diminuição da excreção de água livre, resultando assim em retenção de água que origina a hiponatremia (KIMURA, 2000). Os mecanismos teóricos que explicam a associação entre a função da tireóide e sódio sérico sugerem uma capacidade de diluição urinária prejudicada devido à liberação do hormônio antidiurético, bem como uma maior perda urinária de sódio, como o principal mecanismo para o hipotireoidismo induzir a hiponatremia em ratos (SCHMIT et. al., 2003).

Alterações na função renal e cardiovascular, bem como do sistema hipotálamo-adrenal, hormônio antidiurético (ADH) e peptídeo natriurético atrial (ANP), que participam do metabolismo da água e eletrólitos, podem estar envolvidos (HANNA, 1997; OTA, et. al., 1994). Kimura (2000) sugere que a secreção elevada de ADH participa na formação de urina hipertônica, levando a hiponatremia. No presente estudo não houve diminuição na concentração sérica de sódio e densidade urinária não foi um parâmetro analisado

Schwarz et. al. (2012), avaliando 9.012 pacientes humanos constataram que a hiponatremia foi mais comum em pacientes com TSH elevado comparado com aqueles com níveis normais de TSH. Por sua vez Murgod & Soans (2012) também observaram redução acentuada e correlação negativa entre os níveis de TSH e de sódio sérico. Todavia, Saruta et. al. (1980), comentam que a atividade plasmática da renina e a aldosterona podem ser suprimidas no hipotireoidismo, provavelmente devido à disfunção das células justaglomerulares e células glomerular, e não é descartada a possibilidade de supressão destas está relacionado à elevação na excreção de sódio e redução na excreção de potássio. Neste estudo, as concentrações séricas de sódio apresentaram valores similares entre os grupos.

O sódio e o potássio são componentes importantes da enzima sódio-potássio ATPase, que é uma enzima na membrana da célula responsável pelo

transporte de água e nutrientes através da membrana celular e os hormônios da tireóide regulam a atividade das bombas de potássio de sódio na maioria dos tecidos. No hipotireoidismo, devido aos baixos níveis de potássio e da deficiência de hormônios da tireóide, esta enzima é afetada, o que resulta no acúmulo de água dentro das células acarretando no edema, sendo este um dos mecanismos responsáveis pelo ganho de peso observado nos pacientes com hipotireoidismo (Murgod & Soans, 2012). Entretanto, nos cães acometidos por hipotireoidismo deste estudo não se verificou alterações significativas nas concentrações séricas de potássio.

As relações entre os distúrbios da tireóide e o metabolismo do cálcio, particularmente os efeitos sobre os ossos, têm sido objeto de muitos estudos na medicina humana. Pouco se sabe sobre os efeitos do hipotireoidismo ou do tratamento desse distúrbio no metabolismo do cálcio em cães, porém tal enfermidade não é caracterizada por alterações significativas na homeostase do cálcio (SCHENCK, 2007). Os hormônios tireoidianos normalmente regulam os níveis de cálcio no sangue, através da liberação de cálcio celular. A sua deficiência na circulação sanguínea acarreta menor liberação de cálcio citoplasmático (MURGOD & SOANS, 2012). No hipotireoidismo há aumento da produção de calcitonina que promove a reabsorção tubular renal de fosfato e também favorece a excreção de cálcio. (MELMED et. al., 2011).

No hipotireoidismo, a diminuição da mineralização da matriz óssea parece ser devida à redução dos valores plasmáticos de cálcio e fósforo (CROSS et al, 1996), já que os hormônios tireoidianos (T3 e T4) são importantes no transporte intestinal do cálcio e do fósforo (CROSS & PETERLIK, 1991). Os hormônios tireoidianos T3 e T4 controlam o metabolismo ósseo e a homeostasia mineral de indivíduos adultos (WILLIAMS et al, 1998).

Embora o metabolismo do cálcio possa estar alterado, nos animais deste estudo, os níveis de cálcio iônico foram similares entre os grupos com uma tendência na redução sérica em animais com hipotireoidismo. Kisacol et. al, (2003), avaliando o metabolismo ósseo e do cálcio não constatou diferença nos níveis séricos de cálcio e fósforo entre paciente saudáveis e com hipotireoidismo,

mas propõe que o metabolismo ósseo é fortemente afetado por uma pequena mudança nos hormônios tireoidianos para um nível de hipertireoidismo subclínico, resultando em remodelação óssea acelerada e excreção de cálcio. Por outro lado, a densidade óssea no hipotireoidismo subclínico é diminuída e a excreção de cálcio não é afetada. Efeitos dos hormônios tireoidianos sobre a função renal de cálcio são mediadas por meio das ações de PTH e calcitonina (KUMAR, 2002)

Ashmaik, et. al. (2013), observaram em pacientes sudaneses com hipotireoidismo que o nível de cálcio sérico estava diminuído em comparação com o grupo controle, com uma correlação positiva entre o cálcio e TSH, T3 e T4. Dhanwal (2014) reportou que o hipotireoidismo está associado com uma diminuição da densidade mineral óssea e conseqüentemente um maior risco de fraturas em pacientes humanos. Elevação sérica de cálcio e valores normais de sódio e potássio foi detectada por Lobetti (2011) em paciente canino com hipotireoidismo.

Segundo Schenck (2007), a melhoria nas ferramentas de diagnóstico, melhores tratamentos, e aumento da longevidade dos animais de companhia, podem resultar em mais estudos e, conseqüentemente, o impacto clínico de distúrbios da tireóide no metabolismo do cálcio e dos ossos pode ainda ser descoberto, pois se sabe que os hormônios da tireóide induzem a hipertrofia e hiperplasia das células epiteliais tubulares renais acarretando um aumento da capacidade de transporte tubular renal.

Em humanos hipotireoideos, o nível sérico de fósforo configurou-se aumentado, quando comparado ao controle, apresentando correlação positiva. (ASHMAIK, et. al., 2013). Estudo em ratos apontou os hormônios da tireóide como reguladores de longo prazo para o metabolismo do fosfato por ação do T3, que elevou a reabsorção renal de fosfato e conseqüentemente os níveis de fosfato sérico (ALCALDE et. al., 1999), o que não foi detectado neste ensaio experimental.

No hipotireoidismo há um aumento do fluxo sanguíneo renal acarretando elevação no clearance de magnésio a partir dos rins (SUNEEL et. al., 2011). Pacientes humanos apresentaram níveis significativamente elevados de magnésio

sérico em comparação com os controles e apresentaram correlação negativa e significativa com os níveis de TSH (MURGOD & SOANS, et. al., 2012). Resultados semelhantes foram observados por Frizel et. al. (1967) ao quantificarem o magnésio total e ionizado em pacientes hipotireoideos. As evidências sugerem que essas alterações nas concentrações de magnésio extracelular em doenças da tireóide resultam tanto de um defeito no equilíbrio de magnésio como na distribuição de magnésio (RIZEK et. al., 1964). No presente ensaio não foram observadas alterações no magnésio e não foram encontrados trabalhos que avaliam o magnésio nesta enfermidade. Todavia, embora não significativo, o nível sérico de magnésio nos cães com hipotireoidismo ($2,71 \text{ mg/dL} \pm 1,18$) foi superior ao dos cães hípidos ($2,12 \text{ mg/dL} \pm 0,29$), estando acima dos valores de referência ($1,8 - 2,4 \text{ mg/dL}$) adotado pelo Laboratório de Patologia Clínica – UNESP-Jaboticabal.

Murgod & Soans (2012) descrevem redução sérica de sódio, potássio e cálcio e elevação nos níveis de fósforo e magnésio em pacientes humanos. Outros pesquisadores também encontraram baixos níveis de cálcio, zinco e selênio e elevação nos níveis de crômio, cobre, ferro e fósforo em ratos (BALTACI et. al., 2013).

Dixon et. al., 1999, observaram diferenças significativas entre os cães normais e hipotireoideos no sódio, cloro e cálcio, resultados que divergem deste estudo, inclusive não sendo observada diferença estatística na avaliação dos níveis séricos de cloreto, sendo que este se apresentou discretamente superior ao valor de referência para a espécie em questão.

Com base nas conclusões do estudo de Suneel et. al. (2011), infere-se que o metabolismo mineral está intimamente associado com hormônio da tireóide. Entretanto Schwarz et. al. (2012), acreditam que distúrbios eletrolíticos clinicamente relevantes provavelmente são encontrados somente em disfunções tireoidianas graves como tireotoxicose ou mixedema. Baseados nestas conclusões, outros pesquisadores recomendam a monitorização dos níveis séricos dos eletrólitos, pois acreditam que distúrbios eletrolíticos precisam ser monitorados e tratados adequadamente em condições como mixedema e coma

para evitar os efeitos nocivos resultantes das alterações nos níveis séricos dos eletrólitos (Murgod & Soans, 2012).

No presente estudo não foi observado elevação nos níveis dos eletrólitos citados, entretanto foram verificados valores superiores, nas concentrações séricas de magnésio e cloro, e valores próximos ao limite inferior nas concentrações de cálcio ionizado nos animais doentes. Mesmo não sendo usual a classificação em estágio, a análise dos dados requer à compreensão que os animais não foram classificados de acordo com a severidade da doença, no qual poderia esperar alterações séricas eletrolíticas nos quadros mais característicos da enfermidade.

VII. CONCLUSÃO

Concluí-se com este estudo que os níveis séricos de sódio, potássio, cálcio iônico, fósforo, magnésio e cloro não sofrem alterações significativas nos animais com hipotireoidismo e que o estágio da doença pode ter influencia nos resultados encontrados.

VIII. REFERENCIAS

ALCALDE, A. I.; SARASA, M.; RALDUA, D.; ARAMAYONA, J.; MORALES, R.; BIBER, J. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. **Endocrinology**. 1999;140(4):1544–51.

ASHMAIK, A. S.; GABRA, H. M.; ELZEIN, A. O. M.; SHRIF, N. E. M. A.; HASSAN, E. E. Assessment of Serum Levels of Calcium and Phosphorous in Sudanese Patients with Hypothyroidism. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**. 03(25): 21-26, 2013.

BALTACI, A. K., MOGULKOC, R. BELVIRANLI, M. Serum levels of calcium, selenium, magnesium, phosphorus, chromium, Cooper and iron – their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. **Acta Clinical Croat**. 52: 151-156, 2013.

CROSS, H. S.; PETERLINK, M. Differentiation-dependent expression of calcitriol actions of absorptive processes in cultured chick intestine: modulation by triiodothyronine. **Acta Endocrinology**, v. 124, p. 679-84, 1991

CROSS, H. S.; PÖLZLEITNER, D.; PETERLINK, M. Intestinal phosphate and calcium absorption: joint regulation by thyroid hormones and 1, 25-dihydroxyvitamin D3. **Acta Endocrinology**, v.113, p. 96-103, 1996.

CUNNINGHAM, J.G. & KLEIN, B.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Elsevier, Rio de Janeiro, p. 432-439, 2008.

DE MARCO, V.; SILVA, R.M.T.; KARAMM, M. A.; FLORIO, J.C.; LORIGRADOS, C.A.B. Avaliação terapêutica e posológica da levotiroxina sódica em cães com hipotireoidismo primário adquirido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Vol. 32; n.10; p.1030-1036, 2012.

DHANWAL, D. K. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**. V.15, n.2.; p.107-112, 2011.

DHANWAL, D.K. Thyroid disorder and bone mineral metabolism. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**. Vol 15(2): 107-112, 2014.

DIXON, R. M., REID, S. W., MOONEY, C. T. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **Veterinary Record**. 145, 481-487, 1999.

DIXON, R.M.; REID, J.W.S.; MONEY, T.C. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. **Journal Small Animal Practice**. Vol, 43; n.8; p.334-340, 2002.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Hipotireoidismo. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3ed. Saunders: Philadelphia; p.86-142, 2004.

FIORINI, L.S. Dossiê: os minerais na alimentação. **Food Ingredients Brasil**. n.4, 2008.

FRASER, C.M. et al. Tireóide. In: **Manual Merck de veterinária**. 7ªed. Roca. São Paulo - SP, p.337-340; 1997.

FRIZEL, D.; ANDREW, M.; VINCENT, M. Plasma levels of Ionised Calcium and Magnesium in Thyroid disease. **The Lancet**. 1967; 7504:1360-1361.

GRAHAM, A.P.; REFSAL, R.K.; NACHREINER, F.R. 2007. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice** v.37; n.4. p.618-661.

HANNA, F.W., SCANLON, M. F. Hyponatraemia, Hypothyroidism, and role of ISMAIL, B. F., EDELMAN, I. S. The mechanism of the calorogenic effect of thyroid hormone: stimulation of Na / K activated adenosinetriphosphatase activity. **J gen Physiol.** 1971; 57:710.

KARGILI, A.; TURGUT, F. H.; KARAKURT, F.; KASAPOGLU, B.; KANBAY, M.; AKCAY, A. A forgotten but important risk factor for sever hiponatremia: myxedema coma. **Clinics.** 65:447-448, 2010.

KIMURA, T. Potential mechanisms of hypothyroidism-induced hiponatremia. **Internal Medicine.** 39(12): 1002-1003, 2000.

KISAKOL, G., KAYA, A., GONEN, S., TUNC, R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. **Endocrine Journal.** 50(6), 657-661, 2003.

KUMAR, V., PRASAD, R. Molecular basis of renal handling of calcium in response to thyroid hormone status of rat. **Biochim Biophys Acta** 2002;1586(3):331–43.

LOBETTI, R. G. Hypercalcemia in a dog with primary hypothyroidism. **Tydskr. S. Afr. Vet. Ver.** 82(4): 242-243, 2011.

MARCO, V.; LARSSON, C.E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrasonografia cervical como metodologia diagnóstica. **Brazilian Journal Veterinary Reserch Animal Science**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 747-753, 2006.

MELMED, S.; KENNETH, S.; POLONSKY, P.; LARSEN, R.; KRONENBERG, H. M. **William's text book of endocrinology. Calcium and phosphorus metabolism in hypothyroidism.** 12 th ed .2011;10-11.

MOONEY, C. T. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. **New Zealand Veterinary Journal**. 59(3), 105-144, 2011.

MURGOD, R.; SOANS, G. Changes in electrolyte and lipid profile in hypothyroidism. **International Journal of Life Science and Pharma Research**. Vol 3 (3): Jul-Sep: 185-194, 2012.

NAKANO, M.; HIGA, M.; ISHIKAWA, R.; YAMAZAKI, T.; YAMAMURO, W. Hyponatremia with increased plasma antidiuretic hormone in a case of hypothyroidism. **Internal Medicine**. Vol. 39; n.12; 2000.

NELSON, R.W. Distúrbios endócrinos. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro-RJ, p.533, 2002.

NELSON, R.W.; ELLIOTT, D. Distúrbios endócrinos. In: NELSON, R.W.; COUTO, G.C. **Medicina Interna de pequenos animais**. 3ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro, p.665-682, 2006.

OTA, K., KIMURA, T., SAKURADA, T., et al. Effects of an acute water load on plasma ANP and AVP, and renal water handling in hypothyroidism: comparison of before and after L-thyroxine treatment. **Endocr J** 41: 99-105, 1994.

OTA, K.; KIMURA, T.; SAKURADA, T.; SHOJI, M.; INOUE, M.; SATO, K.; OHTA, M.; YAMAMOTO, T.; FUNYU, T.; YOSHIDA, K.; ABE, K.; Effects of an acute water load on plasma ANP and AVP, and renal water handling in hypothyroidism: comparison of before and after L-thyroxine treatment. **Endocrine Journal**. v.41; n.1; p.99-105; 1994.

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

PARRY, N. M. A. Hypothyroidism in dogs: pathophysiology, causes and clinical presentation. **Medicine** Volume 18: (2) 34-38. 2013.

PETERSON, M.E. Distúrbios endócrinos e metabólicos. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**. Roca: São Paulo – SP; p. 247, 1998.

PETERSON, M.E.; MELIAN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum totalthyroxine, triiodothyronine, free thyroxine and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in gos. **Journal American Veterinary Medicine Association**. Vol. 211.; n.11.; p. 1396-1401, 1997.

RIZEK, J. E.; DIMICH, A.; WALLACH, S.; Plasma and Erythrocyte Magnesium in Thyroid Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 25 (3) , pp. 350–358, 1964.

ROMÃO, F.G.; PALUMBO, M.I.P.; MARTINELLO, L.M.; MACHADO, L.H.A.; LOURENÇO, M.L.G. Hipotireidismo em cães – revisão. **Clínica Veterinária**, Ano XV,n.89, novembro/dezembro, 2010.

SARUTA, T.; KITAJIMA, W.; HAYASHI, M.; KATO, E.; MATSUKI, S. Renin and aldosterone in hypothyroidism: Relation to excretion of sodium and potassium. **Clinical Endocrinology**. 12:483-489, 1980.

SCHENCK, P. A. Calcium homeostasis in thyroid disease in dogs and cats. **Veterinary Clinical Small Animal**. 37: 693-708, 2007.

SCHIMITT, R.; KLUSSMANN, E.; KAHL, T.; ELLISON, D. H.; BACHMANN, S. Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats. **Am J Physiol Renal Physiol**. 2003;284(5):1097–104.

SCHWARZ, C.; LEICHTLE, A. B.; ARAMPATZIS, S.; FIEDLER, G. M.; ZIMMERMANN, H.; EXADAKTLOYOS, A. K.; LINDNER, G. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? **The European Journal of Medical Sciences**. 142. 1-7, 2012.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C.R. Hypothyroidism. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7ed.; Elsevier: Rio de Janeiro. p.160-175, 2010.

SUNEEL, B., NAGENDRA, D. R., APARNA, R. R., BALAKRISHNA, D. NAIDU, J. N. Mineral status in thyroid disorders (Hypo and Hyper). **International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology**. Volume 2: Issue 4. Oct-Dec, 2011, 423-429.

WILLIAMS, G. R.; ROBSON, H.; SHALET, S. M. Thyroid hormone actions on cartilage and bone: interactions with other hormones at the epiphyseal plate and effects on linear growth. **Journal Endocrinology**, v.157, p.391-403, 1998.