**HIPOTIREOIDISMO EM CÃES E SUA IMPLICAÇÃO ACERCA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR E NEUROLÓGICO: BREVE REVISÃO**

**HYPOTHYROIDISM IN DOGS AND ITS IMPLICATIONS FOR THE CARDIOVASCULAR AND NEUROLOGICAL SYSTEMS: A BRIEF REVIEW**

**MARIA RAQUEL SILVA**

Pós-Graduanda em Medicina Veterinária Legal pela FACUMINAS-MG

**ISABELA PARRA EMERENCIANO DE SOUSA**

Pós-Graduada em Medicina Veterinária Legal pela Faculdade UNYLEYA

**LEONARDO JOSÉ DE SOUZA SCARDOVELLI**

Pós-Graduado em Clinica Cirúrgica pela Quallitas-SP

**MÔNICA SOUZA DE SIQUEIRA**

Graduada em Medicina Veterinária pela UFF-RJ

**RENATA GOMES DE SOUZA MASCARENHAS**

Pós-Graduada em Anestesiologia Veterinária pela UFAPE

**THIAGO JUNIOR FELICIO SILVA**

Graduado em Medicina Veterinaria pelo Centro Universitário de Goiás- UNIGOIÁS

**MARIANA MOREIRA MENDONÇA**

Pós-Graduanda em Endocrinologia Veterinária pela FACUMINAS-MG

**MARIA BERNARDETE OLIVEIRA TRAJANO DA SILVA**

Graduanda de Medicina Veterinária pela Universidade São Judas Tadeu-UNIMONTE-SANTOS-SP

**BIANCA FERREIRA COSTA BERNARDES**

Graduanda em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário de Lavras-UNILAVRAS

**ANA PAULA CASTELLO FERREIRA**

Orientadora e Mestranda em Biociência Animal pela Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo

# RESUMO

**Objetivo:** Vários sinais e expressões clinicamente discerníveis em indivíduos apresentando tanto hipertireoidismo quanto hipotireoidismo evidentes derivam da intensificada ou diminuída ação do hormônio tireoidiano no coração e no sistema vascular, respectivamente, assim como de perturbações circulatórias relacionadas. Nesse contexto, nas últimas décadas, surgiu a constatação de que a disfunção tireoidiana subclínica pode impactar o sistema cardiovascular, potencialmente aumentando o risco cardiovascular **Metodologia:** A pesquisa fundamenta-se em fontes autênticas, como literatura acadêmica, ensaios científicos e dissertações, para realizar uma análise aprimorada e abrangente sobre a relação entre os hormônios tireoidianos e os sistemas cardiovascular e neurológico no contexto do hipotireoidismo. **Resultados e Discussão:** A glândula tireoide está submetida ao complexo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A estimulação ocorre sequencialmente, com a liberação do hormônio hipotalâmico TRH (hormônio liberador de tireotropina), instigando a hipófise a secretar o TSH (hormônio tireoestimulante), o qual, por sua vez, impulsiona a tireoide a produzir os hormônios T3 e T4. A insuficiência na secreção de qualquer desses hormônios culmina no desenvolvimento do hipotireoidismo. As alterações neuromusculares, sejam de natureza central ou generalizada, surgem devido à falta dos hormônios tireoidianos, afetando a síntese da molécula adenosina trifosfato (ATP), comprometendo a eficácia da bomba sódio-potássio, resultando em uma redução na velocidade de condução dos impulsos nervosos. Como consequência do desenvolvimento dessa condição, podem ocorrer mudanças cardiovasculares que têm um impacto adverso na atividade elétrica, na contratilidade miocárdica, na frequência cardíaca e na função diastólica. **Considerações Finais:** A investigação aprofunda o complexo entre as disfunções tireoidianas como o hipotireoidismo no complexo cardiovascular e sistema neural. Exige explorar com mais profundidade os estudos relacionados ao hipotireoidismo e seus desdobramentos, visando aprimorar os diagnósticos no âmbito das instituições veterinárias.

**Palavras Chaves:** cardiologia; deficiência hormonal; sistema nervoso.

# ABSTRACT

**Objective:** A number of clinically discernible signs and expressions in individuals presenting with both overt hyperthyroidism and hypothyroidism derive from the intensified or diminished action of thyroid hormone on the heart and vascular system, respectively, as well as from related circulatory disturbances. In this context, in recent decades, it has become apparent that subclinical thyroid dysfunction can impact the cardiovascular system, potentially increasing cardiovascular risk. **Methodology**: The research is based on authentic sources, such as academic literature, scientific essays and dissertations, in order to carry out an improved and comprehensive analysis of the relationship between thyroid hormones and the cardiovascular and neurological systems in the context of hypothyroidism. **Results and Discussion:** The thyroid gland is subject to the hypothalamic-pituitary-thyroid axis complex. Stimulation occurs sequentially, with the release of the hypothalamic hormone TRH (thyrotropin-releasing hormone), instigating the pituitary gland to secrete TSH (thyroid-stimulating hormone), which in turn drives the thyroid to produce the hormones T3 and T4. Insufficient secretion of either of these hormones culminates in the development of hypothyroidism. Neuromuscular alterations, whether central or generalized, arise due to a lack of thyroid hormones, affecting the synthesis of the molecule adenosine triphosphate (ATP), compromising the effectiveness of the sodium-potassium pump, resulting in a reduction in the conduction speed of nerve impulses. As a consequence of the development of this condition, cardiovascular changes can occur which have an adverse impact on electrical activity, myocardial contractility, heart rate and diastolic function. **Final Considerations:** This research delves into the complex between thyroid dysfunctions such as hypothyroidism in the cardiovascular complex and the neural system. There is a need to explore in greater depth the studies related to hypothyroidism and its consequences, with a view to improving diagnoses in veterinary institutions.

**Keywords:** cardiology; hormone deficiency; nervous system.

# INTRODUÇÃO

Diversos sintomas e manifestações clinicamente identificáveis em indivíduos manifestando hipertireoidismo e hipotireoidismo patentes derivam da exacerbada ou diminuída atuação do hormônio tireoidiano no órgão cardíaco e no sistema vascular, respectivamente, bem como de perturbações hemodinâmicas correlatas. Nesse cenário, nas últimas décadas, emergiu a constatação de que a disfunção tireoidiana subclínica pode exercer influência sobre o sistema cardiovascular, acarretando um potencial incremento no risco cardiovascular (Fazio *et al.,* 2004).

A glândula tireoide está sob o domínio do intricado eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A estimulação desencadeia-se, sequencialmente, mediante a secreção do hormônio hipotalâmico TRH (hormônio de liberação da tireotropina), instigando a hipófise a liberar o TSH (hormônio tireoestimulante), o qual, por sua vez, impulsiona a tireoide a sintetizar os hormônios T3 e T4. A hipofunção na secreção de qualquer desses hormônios culmina no desenvolvimento do hipotireoidismo (Cruz e Manoel, 2015).

As modificações neuro-musculares, quer sejam de natureza central ou generalizada, manifestam-se devido à insuficiência dos hormônios tireoidianos, afetando a síntese da molécula adenosina trifosfato (ATP), o que compromete o desempenho da bomba sódio-potássio, resultando em uma diminuição na velocidade de condução dos impulsos nervosos (Scott-Moncrieff, 2007; Giza *et al*., 2016).

 Em decorrência do desenvolvimento desta patologia, podem surgir alterações cardiovasculares que exercem um impacto adverso na atividade elétrica, na contratilidade miocárdica, na frequência cardíaca e na função diastólica (Scott-Moncrieff, 2007; Guptill-Yoran, 2000).

O diagnóstico do hipotireoidismo pode apresentar uma complexidade intrínseca devido às particularidades inerentes à patologia, bem como à carência de métodos de avaliação da funcionalidade tireoidiana completamente eficazes. Desta forma, a eficácia no diagnóstico repousa sobre uma análise apropriada da anamnese, manifestações sintomáticas, exames sanguíneos e avaliações da funcionalidade tireoidiana (Seita, 2009).

O propósito do tratamento reside em restabelecer a homeostase no eixo tireoidiano e normalizar a concentração circulante de T4. Recomendam-se doses de reposição de levotiroxina com a intenção de restituir o estado eutireoideo sem provocar a supressão do referido eixo. O alvo é atingir a normalização dos níveis de TSH e T4, sendo crucial que os níveis deste último se aproximem do limiar superior, prevenindo assim intervalos de baixa concentração de T4 entre as administrações (Castillo, 2011).

# METODOLOGIA

A pesquisa concentrou-se em identificar queimadura em cães devido a acidentes com incêndios, utilizando os descritores quais sejam: *“Cardiologia”, “Deficiência hormonal”, “Sistema nervoso”*, e explorados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e bases de dados presentes no deCS, LILACS, *SciELO* e PUBVET.

A coleta de artigos ocorreu de agosto a dezembro de 2023, totalizando 214 estudos inicialmente avaliados e reduzidos para 85. Após critérios de inclusão e exclusão, foi finalizado com 21 fontes, excluindo duplicatas. As etapas seguiram definição do tema, formulação de hipóteses, critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão de estudos, definição de descritores, busca na literatura, coleta de dados, tradução, análise crítica, discussão dos resultados e apresentação dos resumos. A presente investigação teve como fundamento fontes autênticas, tais como literatura acadêmicas, ensaios científicos e dissertações, viabilizando uma análise mais aprimorada e ampla acerca da pesquisa concernente aos hormônios tireoidianos e sua interação com os sistemas cardiovascular e neurológico em instâncias de hipotireoidismo.

# RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em cães, o hipotireoidismo ostenta maior incidência, com a tireoidite linfocítica emergindo como a etiologia preponderante do hipotireoidismo primário. A ocorrência congênita do hipotireoidismo pode derivar da disgenia tireoidiana, dis-hormoniogênese, anomalias no transporte do T4, bociogênese ou, em situações excepcionais, por deficiência de iodo. O hipotireoidismo secundário, por sua vez, pode resultar como um efeito colateral de tumores hipofisários, exposição à radioterapia ou administração de glicocorticoides, tanto endógenos quanto exógenos. O hipotireoidismo terciário, seja adquirido, mediante tumores hipotalâmicos, ou congênito, proveniente de deficiências no TRH ou em seus receptores, configura-se como uma contingência possível (Cunningham, 2021).

A predominância dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes aos impactos cardiovasculares do hormônio tireoidiano foi elucidada. O hormônio tireoidiano pode desencadear tanto efeitos genômicos quanto não genômicos nas células musculares do coração. Os efeitos genômicos desse hormônio são mediados pela ativação ou repressão transcricional de genes-alvo específicos que codificam tanto proteínas estruturais quanto funcionais (Dillmann, 1990).

De acordo com Everts *et al.* (1996) esse procedimento tem início com a introdução da triiodotironina (T3), o hormônio tireoidiano biologicamente ativo, nas células cardíacas por meio de proteínas de transporte específicas situadas na membrana celular.

Até o presente momento, não há evidências inequívocas de uma conversão biologicamente significativa da tiroxina (T4) para T3 nas células cardíacas (Everts *et al.,* 1996).

Após adentrar a célula cardíaca, o T3 penetra o núcleo e interage com ativadores (receptor nuclear 1) ou repressores (receptor nuclear 2) transcricionais específicos. A ocupação desses receptores pelo T3, em conjunto com cofatores recrutados, possibilita que o complexo hormônio tireoidiano-receptor se conecte (receptor nuclear -1) ou libere (receptor nuclear -2) sequências específicas de DNA (elementos responsivos à tireoide) que, por sua vez, agindo como reguladores cis ou trans, alteram a taxa de transcrição de genes-alvo específicos (Brent, 1994).

A mensuração do índice de desempenho do miocárdio (IPM), índice ecocardiográfico da função global do miocárdio em cães eutireoideos e com hipotireoidismo primário antes e pós suplementação com tiroxina, verificou-se alterações eletromecânicas cardíacas nos hipotireoideos, porém, se tornam leves e reversíveis com suplementação de tiroxina [(Guglielmini](#_bookmark14) [*et al.*, 2019](#_bookmark14)).

Os impactos cardiovasculares decorrentes da insuficiência de hormônio tireoidiano se contrapõem aos provocados pelo excesso do mencionado hormônio. Contudo, a apresentação clínica do hipotireoidismo manifesto não é imediatamente perceptível, sendo que a maioria dos pacientes exibe escassos sintomas e sinais (Klein e Ojamaa, 2000).

 Bradicardia e hipertensão sistêmica, caracterizadas por uma estreita pressão de pulso e um ligeiro aumento na pressão arterial média, associadas a algum grau de comprometimento no desempenho físico, constituem-se como as constatações mais comuns em pacientes com hipotireoidismo manifesto (Mcallister *et al.,* 1995; Klein e Ojamaa, 2000).

O hipotireoidismo pode afetar os sistemas nervosos periférico e central. A neuropatia periférica surge como a manifestação neurológica mais minuciosamente delineada, com sinais de maior frequência incluindo intolerância ao exercício, fraqueza generalizada, ataxia e tetraparesia ou paralisia (Indrieri *et al*., 1987; Panciera, 1994).

Diversos fenômenos neurológicos foram previamente delineados, abarcando neuropatias cranianas, manifestações no sistema nervoso central e neuropatias periféricas generalizadas, com destaque para a neuropatia periférica, relatada com maior recorrência (Vitale, 2007).

Chastain e Panciera (1997) acrescentam ainda que um estado de deficiência cognitiva, resultante da interseção de aterosclerose, mixedema cerebral ou presença de tumor hipotalâmico ou hipofisário, pode configurar-se como um sinal proeminente para o surgimento do hipotireoidismo. A decadência mental também pode manifestar-se devido à deterioração metabólica no sistema nervoso central ou em decorrência da diminuição da atividade da Na-K ATPase. Frequentemente, observa-se uma melhoria nos indicadores neurológicos após a instituição do tratamento com levotiroxina.

O sistema nervoso autônomo (SNA) interfere de maneira intricada no sistema cardiovascular assim como os hormônios tireoideanos. A depressão dos receptores β adrenérgicos em miocárdiocitos em hipotireoidismo reduz a atividade simpática, proporcionando assim um sistema parassimpático predominante. Esse quadro pode ser avaliado pelo Eletrocardiograma de Longa Duração (Sistema Holter) (Costa *et al.,* 2019). Alterações cardíacas de hipotireoidismo podem ser revertidas por meio de tratamento apropriado (Paik *et al*., 2016; Panciera, 1994).

A administração oral de hormônio tireoidiano sintético, levotiroxina sódica, é o tratamento de escolha para o hipotiroidismo primário (Nelson, 2011), começando com dose inicial baixa e aumentando gradualmente até atingir a concentração desejada (Castillo, 2011).

 A levotiroxina sódica é disponível na forma de comprimidos, cápsulas e pó liofilizado para injeção (Oliveira, 2006).

 A levotiroxina eleva os níveis plasmáticos de T4, já que esses produtos podem ser convertidos à forma metabolicamente ativa (T3) pelos tecidos periféricos, e promove a redução dos níveis de TSH pela retroalimentação negativa sobre a hipófise (Nelson, 2011).

A dose inicial de levotiroxina a ser administrada pode seguir diversos protocolos, com doses variando amplamente de 11 a 44 microgramas/kg uma a duas vezes ao dia (Traon, 2010).

Scott-Mongrieff (2010) sugere doses de 20 a 22 microgramas/kg a cada 12 horas. Daminet (2008) preconiza uma dose diária inicial de 20 microgramas/kg, e Castillo (2011) indica doses diárias de 11-22 microgramas/kg para o hipotireoidismo clínico e entre 3 e 10 microgramas/kg para o hipotireoidismo subclínico.

 Todos os autores concordam que a dosagem deve ser ajustada com base na resposta clínica e laboratorial.

# CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa explora a complexa interligação entre os desequilíbrios tireoidianos, o sistema cardiovascular e o sistema nervoso. Enfatiza a crucial importância da detecção precoce e tratamento efetivo do hipotireoidismo, elucidando suas variadas origens, desde fatores congênitos até complicações secundárias. Destaca-se a influência do sistema nervoso autônomo e os benefícios notáveis proporcionados por abordagens terapêuticas específicas, como a levotiroxina, oferecendo uma visão ampla das intricadas relações desses distúrbios em humanos e cães. Sublinha-se a necessidade da abordagem clínica e científica para uma compreensão abrangente dessas condições, alertando os profissionais de saúde sobre a importância de estudos claros em animais afetados por essa condição.

# REFERÊNCIAS

BRENT, G.A *The molecular basis of thyroid hormone action.* ***The New England Journal of medicine***, n. 331, v. 13, p.847–853, 1994. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199409293311306>. Acesso em: novembro. 2023.

CASTILLO, V. LALIA, J.C.; JUNCO, M.; SARTORIO, G.; MARQUEZ, A.; RODRIGUEZ, M.S.; PISAREV, M.A.; Changes in thiroyd function in puppies a hight iodine comercial diet. The Veterinary Journal, v. 21, n.1, p. 1-5, 2011.

CHASTAIN, C.B.; PANCIERA, D.L. In: Ettinger S. J. Tratado de Medicina Interna Veterinária: Moléstias do cão e do gato. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. p. 2054-2071.

COSTA, P. P. C.; ROCHA, D. G.; KAZIMOTO, T. A.; CABRAL, L. A. R.; SANTOS, M. H.; BEZERRA, W. G. A.; SASAHARA, G. L., e HOLANDA, T. M. **Dysautonomia in a Bitch with Hypothyroidism.** *Acta Scientiae Veterinariae*, n.47, v. 1, p. 376, 2019. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/ActaScientiaeVeterinariae/article/view/90025>.. Acesso em: 12 de setembro. 2023.

‌CRUZ, F. G. B.; MANOEL, F. M. T. Hipotireoidismo canino In: **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. 2v. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

CUNNINGHAM, J. (2021). **Tratado de fisiologia veterinária.** 6ed., editora: Guanabara Koogan, 2021, 328p.

DILLMANN, W. H. *Cellular action of thyroid hormone on the heart.* ***American Thyiroid Association****,* v.12. n. 6. San Diego, California, p. 447-452, 2002. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/105072502760143809>. Acesso em: 13 de outubro. 2023.

EVERTS, M.E.; VERHOEVEN, F.A.; BEZSTAROSTI, K.; MOERINGS, E.P. HENNNEMANN, G.; VISSER, T.J., e LAMERS, J.M. Uptake of thyroid hormone in neonatal rat cardiac myocytes. Endocrinology n.137, v. 10, p.4235–4242, 1996. Disponível em: <https://academic.oup.com/endo/article/137/10/4235/3037091>. Acesso em: 22 de setembro. 2023.

FAZIO, S.; PALMIERI, E.A.; LOMBARDI, G., e BIONDI, B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. **Recent progress in hormone research**, v. 59, p. 31–50, 2004. Disponível em: <https://www.endocrine.org/~/media/endosociety/files/ep/rphr/59/rphr_vol_59_ch_03_effects_of_thyroid_hormone.pdf>. Acesso em: 08 de outubro. 2023.

GIZA, E.G.; NICPO`N, M.P.J.M.; WRZOSEK, M.A. Electrodiagnostic studies in presumptive primary hypothyroidism and polyneuropathy in dogs with reevaluation during hormone replacement therapy. *Acta Veterinaria Scandinavica,* n.58, v.32, 2016. Disponível em: <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-016-0212-9>. Acesso em: 14 de outubro. 2023.

GUGLILMINI, C.; BERLANDA, M.; FRACASSI, F.; POSER, H.; KOREN, S., e TOALDO, M. B. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation in dogs with hypothyroidism before and after levothyroxine supplementation: A prospective controlled study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.33, v.5, p.1935–1942, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.15600>. Acesso em: 23 de Agosto. 2023.

INDRIERI, R.; WHALEN, L.; CARDINET, G.; HOLLIDAY, T. *Neuromuscular abnormalitie associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in three dogs.* ***Journal of the American Veterinary Medical Association****.* v. 190, p. 544-548, 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558092/>. Acesso em: 14 de dezembro. 2023.

KLEIN, I., e OJAMAA, K. Thiroyd hormone and the cardiovascular system In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner e Ingbar’s The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, edit. 8. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, **National Library of Medicine**, n. 344, v. 7 p.777–782. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11172193/>. Acesso em: 16 de Agosto. 2023.

MC ALLISTER, R.M.; DELP, M.D.; LOUGHLIN, M.H. 1995 Thyroid status and exercise tolerance. Cardiovascular and metabolic consideration. Sport Med, n.20, v.3, p.189–198, 1995.Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00007256-199520030-00005>. Acesso em: 07 de setembro. 2023.

PAIK, J.; KANG, J.H., CHANG, D., e YANG, M.P. *Cardiogenic pulmonary edema in a dog following initiation of therapy for concurrent hypoadrenocorticism and hypothyroidism.* ***Journal of the American Animal Hospital Association***, n.52, v.6, p.378–384, 2016. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article-abstract/52/6/378/170639/Cardiogenic-Pulmonary-Edema-in-a-Dog-Following?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 09 de outubro. 2023.

PANCIERA, D. L. *An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs.* ***J Am Vet Med Assoc.*** v. 205, p.996- 1000, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7852177/>. Acesso em: 03 de novembro. 2023.

RAMOS, P. V. **Hipotireoidismo canino: revisão bibliográfica**. Trabalho de conclusão de curso de medicina veterinária pela Universidade de Brasília-DF, 4 jul. 2017. Disponível em: <https://bdm.unb.br/bitstream/10483/17970/1/2017_PatriciaVieiraRamos_tcc.pdf>. Acesso em: 20 de novembro. 2023.

‌SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R.; GUPTILL-YORAN, L. ***Hypothyroidism. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. eds. Textbook of veterinary internal medicine.*** 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 1419-1429, 2000.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C. Clinical signs and concurrent diseases of hipothyroidism in dog and cats. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 709-22, Jul. 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561607000344?via%3Dihub>. Acesso em: 07 de dezembro. 2023.

‌

SEITA, R.P.A. **Hipotiroidismo canino**. 2009. Trabalho de Dissertação de mestrado em medicina veterinária pela Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária. Disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/1327/1/Hipotiroidismo%20canino.pdf>. Acesso em: 02 de dezembro. 2023.

VITALE, C. L.; OLBY, N. J. Neurological Dysfunction in Hypothyroid, Hyperlipidemic Labrador Retrievers. Journal of Veterinary Internal Medicine, n. 6, v.21, p.1316–1322, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196742/>. Acesso em: 08 de outubro. 2023.