

TRANSTORNOS RELACIONADOS AOS HORMÔNIOS DA TIREÓIDE*

Introdução

A regulação da integração do metabolismo nos mamíferos é mediada por mensageiros químicos produzidos em um órgão endócrino, transportados pelo sangue e que irão atuar em um outro órgão, denominados hormônios. A palavra hormônio vem do grego, onde está relacionada a excitar; assim como endocrinologia, também do grego, significa: *endo* – dentro, e *krinein* – liberar.

Aristóteles (322 a.C.) verificou os efeitos da castração no homem e nas aves; a partir daí, Von Haller (1766) propôs o conceito de “órgão endócrino”, com a secreção liberada para o sangue e, De Bourdeu (1775), observou secreções necessárias para a integridade do organismo, assim como a presença dos testículos e sua importância nas modificações do organismo no macho. Por fim, Hunter (1786) iniciou a endocrinologia experimental, através do transplante de testículos em aves.

Os hormônios se dividem em 4 grupos químicos, sendo: os peptídios, os esteróides, as aminas e os eicosanóides. Dentro das aminas, se encontram as catecolaminas (adrenal e células nervosas) e as iodotironinas, derivadas do aminoácido tirosina, produzidas exclusivamente pela tireóide, com mecanismos de ação semelhante aos esteróides. Os hormônios tireoidianos exercem seus efeitos sobre praticamente todos os sistemas e órgãos do corpo.

A glândula tireóide

Inicialmente a tireóide foi relacionada à funções de lubrificação da laringe, tendo sido posteriormente a primeira glândula endócrina descrita. Em 1850, pacientes sem tireóide foram descritos como portadores de uma forma de retardo mental e do crescimento, o “cretinismo”. Em 1891, pacientes em estado semelhante, quando tratados com extratos não purificados da tireóide, apresentaram melhora, numa espécie de reposição hormonal.

A denominação da glândula vem da união das palavras *thyreos* – escudo oblongo e *eidos* – forma. É uma glândula bilateral presente em todos os vertebrados,

* Seminário apresentado na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela aluna DIEGO MOREIRA DE AZEREDO, no primeiro semestre de 2004. Professor responsável pela disciplina: Félix H.D. González.

com a característica de captar iodo. Geralmente é bilobulada, estando localizada lateralmente sobre a traquéia e imediatamente abaixo da laringe. Pesa cerca de 21-36 gramas no bovino e aproximadamente 4 gramas no cão.

O istmo conecta os dois lóbulos, e cerca de 50% dos cães adultos têm tireóides acessórias no tecido adiposo sobre a aorta pericárdica, em número de 1 a 5 com 1-2 mm de diâmetro, que respondem a estímulos para secreção e são completamente funcionais.

A unidade anatômica e funcional da tireóide é o folículo tireoidiano, tendo em seu interior o colóide com tireoglobulina. A tireoglobulina é uma glicoproteína formada por oligossacarídeos, como hexosamina, galactose e manose, e aminoácidos iodados ou iodotironinas (MIT, DIT), triiodotironina e tiroxina, sendo os dois últimos hormônios tireoidianos. Entre os folículos, além do parênquima, estão as células parafoliculares ou células C, responsáveis pela secreção da calcitonina, um hormônio envolvido com o metabolismo do cálcio. O colóide tireoidiano é sintetizado pelas células foliculares, ricas em grânulos citoplasmáticos. Inseridas na tireóide estão as glândulas paratireóides, que secretam o paratormônio (PTH).

A ausência da tireóide pode provocar reduções da ordem de 40% no metabolismo basal, e sua atividade excessiva pode provocar aumentos de 60 a 100% neste metabolismo. Distúrbios da tireóide atingem cerca de 4-5% da população dos EUA, podendo estes números serem superiores em regiões onde há deficiência de iodo.

Importância do iodo para a tireóide

O iodo é um mineral essencial para os animais, não sendo para as plantas, podendo haver com certa frequência deficiências suas na alimentação baseada em pastagens. Sua importância está no fato de ser um componente dos hormônios tireoidianos.

A concentração plasmática de iodo no organismo animal está na faixa de 5-20 mg/dl, com requerimentos de 0,03-0,05 ppm na matéria seca da dieta. A principal fonte de iodo fornecida na dieta dos animais é o iodeto de potássio, encontrado no sal comum iodado. Entretanto, na suplementação dos animais com iodo, deve ser observada a estabilidade dos compostos iodados, a qual é fator importante na escolha da fonte. O iodeto de potássio e o iodeto de sódio, por serem voláteis, são muito instáveis. O iodato de cálcio, o iodato de potássio (59% de I) e o iodo estearato de cálcio (29,5%) são fontes de iodo que apresentam melhor estabilidade, sendo por isso, as mais recomendadas na elaboração das misturas minerais.

O metabolismo do iodo está estreitamente relacionado com a tireóide, pois é o único órgão que pode acumular iodo em elevadas quantidades e incorporá-lo aos hormônios tireoidianos, de fato, sua única função no organismo. As glândulas mamárias, placenta, glândulas salivares e estômago podem também concentrar iodo.

Os níveis de iodeto orgânico presentes na tireóide são altamente variáveis, de 10-40 mg/100 g de tecido, na forma de moniodotironina (MIT), diiodotironina (DIT), triiodotironina (T3) e tiroxina (T4).

Desde o século passado foi observado que o iodo prevenia e curava o “bócio”, estando sua incidência endêmica inversamente relacionada com os níveis de iodo no solo e água, embora ainda não fossem conhecidas a estrutura e funções dos hormônios tireoidianos. A concentração de iodo é elevada nas algas marinhas e reduzida nas plantas terrestres, havendo amplas regiões do planeta com incidência de bócio. Atualmente com a iodação do sal, diminuiu sua frequência tanto nos animais como no homem. O iodo é incorporado ao sal comum (NaCl) entre 10-100 ppm, principalmente através de iodetos de potássio, sódio e cálcio, que podem entretanto, ser lixiviados e evaporados na mistura de sal em condições de elevadas temperatura e umidade. Por isso, não é rara a ocorrência de baixa concentração de iodo no sal.

Os requerimentos de iodo variam desde 35 microgramas por kg de peso vivo, para adultos, até 70 microgramas por kg de peso vivo, para neonatos, ao dia. O leite contribui com somente 5% dos requerimentos dos animais. A recomendação para o teor de iodo na dieta de bovinos é de 0,8-1 mg/kg de matéria seca, para vacas prenhes ou em lactação, e 0,1-0,3 mg/kg para vacas secas e terneiros. O iodo pode ser absorvido no intestino, em qualquer das formas encontradas como iodeto inorgânico, iodatos (IO_4^-), ou bem unido à formas orgânicas. Nos bovinos, 80% da absorção se dá no rúmen e 10% no omaso. Cerca de 25-30% do iodo da dieta é captado pela tireóide onde ingressa pela “bomba de iodeto”, catalisada por uma enzima que requer oxigênio, onde também participa uma Na-K-ATPase dependente de ATP, portanto num processo onde ocorre gasto de energia. O iodo restante segue para os rins onde será eliminado em maior proporção.

A captação de iodo pela bomba de iodeto é estimulada pelo hormônio tireoestimulante, ou TSH, e inibida por íons que concorrem com o iodeto, como o tiocianeto (SCN^-), perclorato (ClO_4^-) e nitrato (NO_3^-). Esta inibição pode ser revertida por altas dosagens de iodeto, mas o excesso de iodeto pode também inibir sua própria captação.

As células foliculares têm alta capacidade de hipertrofia compensatória quando há deficiência de iodo, podendo levar ao aparecimento do bócio. A relação de iodo tireóide/plasma é de 20, podendo elevar-se para 500 por um estímulo do TSH ou reduzir-se para 1 por inibidores tireoidianos que concorrem com o iodo pelos mecanismos de transporte. O iodeto no sangue circula livre ou unido à proteínas, e sob níveis normais de ingestão de iodo, a concentração de iodeto orgânico no plasma do cão é de 5-10 microgramas/dl. O excesso de iodo é excretado, como já comentado, principalmente pela urina e leite, e em menor proporção, pela saliva, lágrimas e suor. Entretanto, nos ruminantes, a excreção é maior através das fezes.

Para se avaliar o *status* de iodo no organismo, pode-se medir sua concentração no sangue, através de potenciometria, na urina ou no leite. Na vaca, uma taxa inferior a 8 microgramas/dl no leite pode significar deficiência de iodo. Entretanto, a forma mais prática de avaliação consiste na dosagem dos hormônios tireoidianos no plasma sanguíneo. Na deficiência de iodo, os sintomas são semelhantes aos do hipotireoidismo primário, com redução na taxa metabólica. O bócio está caracterizado por uma hiperplasia com dilatação não neoplásica e não inflamatória da tireóide.

Síntese dos hormônios tireoidianos

Na tireóide são sintetizados 3 hormônios: T3, T4 ou tiroxina e calcitonina. Os dois primeiros têm a ver com a regulação do metabolismo de glicídios, lipídios e proteínas, bem como com o crescimento e diferenciação celular, enquanto a calcitonina tem a ver com o controle hormonal da calcemia.

Depois que o iodeto é captado pela tireóide, este é oxidado pela célula folicular. A oxidação do iodeto é realizada pela enzima peroxidase, com um grupo heme, e requer peróxido de hidrogênio como oxidante. Este é produzido por uma enzima NADPH-dependente. A oxidação é estimulada por TSH e inibida por compostos tireotóxicos como a tiouréia e o tiouracilo. Altos níveis de iodeto também inibem a bomba de iodeto, num processo conhecido como efeito Wolff-Chaikoff.

O produto da oxidação é um radical livre (I-) que se une aos resíduos fenila das tirosinas da tireoglobulina nas posições 3 e 5, para formar MIT ou DIT que representam 70% do iodo tireoidiano. O acoplamento, que vem a seguir, se dá por condensação oxidativa, onde duas DIT formam a tiroxina ou uma MIT e uma DIT formam T3. Esta reação requer energia e ocorre na interface colóide-membrana da célula folicular, podendo ser inibida por sulfas, tiouréia e ácido para-amino butírico (PABA). A reação

de formação da tiroxina é mais rápida que a do T₃, havendo portanto maior formação de produto. A relação T₄/T₃ em condições normais é de 4 a 7, podendo ser menor na deficiência de iodo.

A tireoglobulina, com 660 Kda e composta por 140 resíduos de tirosina, é sintetizada exclusivamente pelas células foliculares tireoidianas. Sua liberação é via aparelho de Golgi por exocitose para o colóide. A tireoglobulina volta para dentro da célula por pinocitose, estimulada pelo TSH, sendo hidrolisada por proteinases nos lisossomos para liberar MIT, DIT, T₃ e T₄. A MIT e a DIT são deiodadas, pela enzima deiodase, para a reciclagem do iodo na glândula, enquanto T₃ e T₄ saem para a corrente circulatória por difusão simples. Os hormônios tireoidianos armazenados na tireoglobulina são suficientes para atender as necessidades orgânicas por 2 a 3 meses.

A T₄ é predominante, entretanto, a T₃ é o hormônio biologicamente ativo. Do total de hormônio liberado, 90% é T₄ e 10% é T₃. Existe alguma deiodação de T₄ na tireóide para formar T₃ reversa (rT₃), inativa, mas a maior deiodação de T₄ se dá nas células alvo dos hormônios tireoidianos.

Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos

A secreção dos hormônios tireoidianos é estimulada pelo hormônio estimulante da tireóide ou TSH (tireotropina) da adenohipófise. A liberação do TSH é estimulada pelo hormônio liberador de tireotropina ou TRH hipotalâmico, via sistema porta hipotalâmico-hipofisário. A homeostase da secreção tireoidiana obedece regulação por *feedback* negativo mediante inibição exercida sobre a secreção hipotalâmico-hipofisária pelos hormônios tireoidianos livres, principalmente o T₃.

O TRH é um tripeptídeo que carece de especificidade, sendo seus efeitos mais notórios sobre a liberação que sobre a síntese de TSH, visto que os efeitos não são modificados pela presença de inibidores da síntese protéica. A ação do TRH sobre as células hipofisárias se estende à secreção de GH (hormônio de crescimento) e prolactina, por estimulação do sistema adenil-ciclase-cAMP e promoção da entrada de cálcio. A somatostatina, peptídeo hipotalâmico que inibe a secreção de GH, também inibe a secreção de TSH. É provável que o estímulo à secreção de TRH seja produzido pelo frio, estresse ou ritmo circadiano do TSH, tendo a noradrenalina como neurotransmissor.

O TSH é um hormônio glicoprotéico que ativa a tireóide, aumenta a captação de iodeto, a iodação da tirosina e a hidrólise da tireoglobulina. O TSH promove a

elongação das microvilosidades e formação de pseudópodos das células foliculares, que se estendem para dentro do colóide para fagocitar gotas coloidais que se fundem aos lisossomos, onde atuam enzimas proteolíticas liberando iodotironinas da tireoglobulina.

O TSH aumenta a síntese de tireoglobulina e, portanto, de T3 e T4, acompanhando um aumento no consumo de oxigênio, aumento da glicólise, aumento no conteúdo de RNA e produção de CO₂ e lactato nas células foliculares. A administração prolongada de TSH aumenta o número e tamanho das células foliculares, aumentando também a vascularização da tireóide. Embora o TSH estimule os níveis de cAMP, não se pode afirmar que este seja mediador da ação do TSH, pois quando se aplica cAMP em células hipofisárias *in vitro*, não são reproduzidas as ações deste hormônio.

A resposta da tireóide ao TSH é modificada pelos níveis de iodo. Quando o consumo de iodo é elevado, a ação do TSH é inibida, diminuindo o tamanho e resposta ao TSH das células tireoidianas. Quando o consumo de iodo é baixo, ocorre hipertrofia compensatória da glândula, aumentando o número, tamanho e resposta ao TSH das células. Existem dois mecanismos de *feedback* negativo de alça longa dos hormônios tireoidianos sobre a secreção de TSH: um lento sobre o hipotálamo e outro rápido sobre a hipófise. Também existe um mecanismo de alça curta onde o TSH inibe a secreção de TRH, bem como uma auto-regulação do TSH e TRH sobre suas próprias secreções (alça ultracurta).

O transporte dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos, assim como os esteróides, são transportados no sangue através de proteínas específicas, como por exemplo, a globulina transportadora de tiroxina ou TBG. Esta característica limita sua difusão através dos tecidos, ao mesmo tempo em que os protege da degradação enzimática. Os hormônios devem estar na forma livre para poder entrar nas células alvo, havendo portanto, um equilíbrio entre a forma unida e a forma livre. Além da TBG, T3 e T4 são conjugadas no sangue em menor grau à pré-albumina e à albumina. A forma livre, biologicamente ativa, representa 0,5% dos hormônios tireoidianos na circulação. No plasma sangüíneo são encontrados entre 1 e 1,5 ng/dl de globulina de ligação para T4.

A TBG capta 75% da T4 secretada, sendo estimulada pelos esteróides sexuais e inibida por salicilatos. A afinidade da T3 pela TBG é menor, o que lhe permite maior facilidade de difusão aos tecidos. Cerca de 15% da T4 se une à pré-albumina, que não

transporta T3. Metade da T4 circulante é liberada para os tecidos em 6 dias, e metade da T3 é liberada em 1 dia. A união dos hormônios tireoidianos à proteínas diminui sua perda pelos rins e aumenta sua meia-vida na circulação, sendo importante reservatório de hormônios. Mas, as proteínas por outro lado, têm papel regulador nos níveis hormonais funcionais.

Nas aves, a tiroxina tem menor meia-vida porque a TBG tem menor capacidade de união, e a tiroxina é gasta pelo metabolismo com maior rapidez. Nos gatos, ratos, coelhos e aves, o transporte dos hormônios tireoidianos se dá principalmente pela albumina.

Dentro das células alvo, nos tecidos em que irão atuar, os hormônios tireoidianos sofrem nova ligação à proteínas intracelulares, que podem atuar no armazenamento dos hormônios nestes tecidos.

Ativação hormonal

A transformação da T4 em T3, forma biologicamente ativa dos hormônios tireoidianos, ocorre pela ação de uma enzima deiodase específica, que possui selênio em sua estrutura, e é encontrada no fígado, rins e órgãos alvo. Este fato indica que uma deficiência de selênio, também pode conduzir a distúrbios relacionados aos hormônios da tireóide. A potência da T3 é de 3-4 vezes maior que a T4, sendo seus efeitos metabólicos mais rápidos. A T3 é também, o principal metabólito que controla a secreção do TSH. A meia-vida da T4 é de 7 dias e a da T3 de 2 dias, o que explica a relação T4/T3 no plasma de 20 ou mais.

A inativação das iodotironinas ocorre por deiodação, por conjugação com glicuronato ou sulfato, ou por oxidação, no fígado, e em menor grau, nos rins. A deiodação da T4 nos órgãos alvo ocorre na posição 5, pela enzima 5' deiodase. Este mecanismo pode servir para atenuar os efeitos metabólicos dos hormônios tireoidianos, na subnutrição, doença febril, dano hepático ou renal e em neonatos. Dependendo da necessidade, a T4 deiodada pode formar T3 reversa (rT3), que como já comentado, é inativa.

Os receptores nucleares nas células alvo têm maior capacidade de união a T3 que T4. Uma vez, formado o complexo hormônio-receptor, há um estímulo para a enzima RNA polimerase DNA-dependente aumentar a síntese de mRNA e de proteínas, que na sua maioria são enzimas específicas envolvidas com o metabolismo orgânico.

Funções dos hormônios tireoidianos

As principais funções dos hormônios tireoidianos T3 e T4 estão relacionadas à regulação da taxa metabólica e à produção de calor. Os hormônios atuam através de receptores protéicos específicos, presentes unicamente nas células alvo em uniões de alta especificidade e afinidade. Existem estruturas análogas que se unem ao receptor ocasionando efeitos iguais aos do hormônio, chamados de agonistas. Quando estas estruturas produzem bloqueio do efeito hormonal, são denominadas antagonistas.

Os hormônios tireoidianos, assim como os esteróides, podem atravessar a membrana plasmática das células por difusão simples, por serem lipofílicos, indo de encontro a seus receptores no núcleo, onde alteram a transcrição de genes específicos, o que requer tempo para a síntese de mRNA e proteínas no núcleo. Este tempo que pode ser de horas ou dias, é longo, se comparado aos efeitos dos hormônios peptídicos, por exemplo, de segundos ou minutos. Os receptores nucleares têm domínios que interatuam com elementos da transcrição, afetando a velocidade da ação hormonal. Os receptores protéicos possuem uma estrutura chamada “dedo de zinco”, onde se unem 2 íons de zinco, estabilizando sua ligação ao DNA.

Os hormônios tireoidianos controlam o consumo de oxigênio e a geração de calor, especialmente nos animais homeotérmicos. O aumento no metabolismo basal provoca maior consumo de oxigênio nos tecidos cardíaco, hepático, muscular, renal, glândulas salivares, pâncreas e nos leucócitos. Talvez por um estímulo na bomba de sódio, bem como da ATPase da membrana celular, porque tal consumo é bloqueado *in vitro* pela ouabaína, composto inibidor da bomba de sódio. Inibidores da síntese de proteínas ou de mRNA também causam redução no consumo de oxigênio.

A idéia dos hormônios tireoidianos aumentarem o consumo de oxigênio e a produção de calor por desacoplamento da fosforilação oxidativa na mitocôndria, apresenta algumas evidências em contrário. Primeiro, porque outros desacopladores como o 2,4 DNP, carecem das ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos; em segundo lugar, os inibidores da síntese protéica como a puromicina inibem a ação de produção de calor dos hormônios tireoidianos, o que sugere que esta ação é mediada por enzimas; e, finalmente, pelo fato de o efeito desacoplador só ser observado em altas concentrações, não fisiológicas, de hormônio tireoidianos *in vitro*.

Os hormônios tireoidianos incrementam a utilização de glicose pelas células, melhorando a absorção de glicose desde o lúmen intestinal e aumentando a glicemia. No hipertireoidismo, a hiperglicemia decorrente provoca hipersecreção de insulina, levando

a um esgotamento das células beta do pâncreas e posterior diabetes. Na diabetes, os hormônios tireoidianos agravam a situação, não somente por elevar a absorção de glicose, mas porque incrementam a glicogenólise no fígado e a glicólise.

A síntese protéica também é estimulada pelos hormônios tireoidianos. Porém, em quantidades excessivas eles podem inibi-la provocando aumento do catabolismo protéico e aumento da excreção de nitrogênio na urina. No hipotireoidismo ocorre efeito anabolizante, particularmente sobre as proteínas tissulares e plasmáticas, com efeito catabolizante sobre as demais proteínas.

As secreções tireoidianas também têm influência tanto sobre os processos de biossíntese como de modificação e degradação dos triglicerídios (TAG). Um aumento nos hormônios tireoidianos aumenta a degradação lipídica, diminuindo os depósitos graxos e os níveis plasmáticos de TAG, fosfolipídios e colesterol. Ocorre um aumento na secreção e perda de colesterol pelas fezes, assim como uma maior concentração de ácidos graxos livres na circulação.

Os hormônios tireoidianos, junto com a somatotropina e a insulina, são essenciais para o crescimento e desenvolvimento. Atuam também em sinergia com o hormônio de crescimento. A barreira placentária permite a passagem dos hormônios tireoidianos, não precisando o feto produzi-los, e sendo dependente da fonte materna. Nos neonatos a concentração de T4 é maior que nos adultos, o que sugere uma hiperatividade funcional. Nos vertebrados de sangue quente, os hormônios tireoidianos são considerados pré-requisitos para o crescimento normal. Embora o papel principal para esta função seja atribuído à somatotropina, os hormônios tireoidianos têm efeito sobre o crescimento máximo.

As iodotironinas estimulam específica e irreversivelmente a maturação esquelética. A sensibilidade entre os diferentes ossos aos hormônios da tireóide é muito variável, ao ponto de que um excesso destes hormônios pode causar uma desmineralização óssea considerável.

A atividade tireoidiana é importante na aclimação dos homeotérmicos, diante de extremos de temperatura ambiental. Em condições de frio, aumenta a secreção de TRH e conseqüente liberação de TSH, para a manutenção da temperatura corporal. No hipotireoidismo, os animais ficam mais sensíveis ao frio, ocorrendo hipertrofia da glândula. Talvez essa mudança expresse modificações dos requerimentos calóricos para conseguir maior eficiência na regulação térmica. Na adaptação ao frio é observado um aumento na interconversão de T4 em T3 nos tecidos periféricos, o que permite dispor

com maior rapidez do hormônio biologicamente ativo para compensar os requerimentos de calor.

O processo de hibernação tem um componente tireoidiano em seu controle, diminuindo o metabolismo basal. O aumento na produção de calor pelo frio também pode ser provocado pela ação das catecolaminas e hiperatividade muscular. É possível que os hormônios tireoidianos não iniciem o fenômeno, mas atuem de modo permissivo sobre as catecolaminas.

Os glicocorticóides inibem a atividade tireoidiana. Porém, o estresse modifica os diferentes graus da resposta tireoidiana. Assim, se a resposta adrenocortical ao estresse falhar ou for insuficiente, pode ocorrer ativação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide.

Os hormônios tireoidianos provocam manifestações semelhantes à estimulação simpática com taquicardia, hipertensão arterial sistólica, aumento da pressão do pulso e menor tempo de circulação. Nos rins, os hormônios tireoidianos aumentam a taxa de filtração glomerular e os tempos médios de filtração para as diferentes substâncias.

A T3 e T4 contribuem para o funcionamento normal do sistema nervoso central (SNC). Na deficiência de hormônios tireoidianos o animal se torna incoordenado, mentalmente deficiente e letárgico. Ocorre diminuição da mielina nas fibras nervosas e menor vascularização do SNC. Nos jovens, os neurônios podem sofrer danos irreversíveis se faltarem T3 e T4. Já o excesso de hormônios tireoidianos causa efeitos estimulantes sobre o SNC, com hiperatividade e irritabilidade.

A ação dos hormônios toda tireóide pode aumentar as necessidades de vitaminas, que atuam como coenzimas para a ação enzimática, levando a sintomas de deficiência de vitaminas.

O hipotireoidismo

Na hipofunção primária de uma glândula endócrina, ocorre secreção subnormal por destruição de células secretoras (doenças imunológicas), falhas no desenvolvimento da glândula ou falha bioquímica na rota biossintética do hormônio, geralmente por falta de alguma enzima. O dano de origem imunológica é relativamente freqüente na tireóide. Inicialmente há tireoidite na maioria dos casos, com deterioração progressiva, fibrose e redução ou ausência de secreção de hormônios.

Em ruminantes, ocorre um defeito congênito na produção de tireoglobulina, proteína armazenadora de hormônios tireoidianos, causando hipotireoidismo. O processo se desenvolve por falhas na transcrição do mRNA da tireoglobulina.

Dentre os transtornos primários mais freqüentes da tireóide estão a atrofia folicular idiopática e a tireoidite linfocitária. A atrofia idiopática é de etiologia desconhecida, mas não envolve a secreção de TSH. Ocorre em cães (Doberman, Pinscher, Beagle e Golden Retriever), com perda progressiva do epitélio folicular e sua reposição por tecido adiposo. Pode ocorrer alguma secreção de hormônios, neste caso com hipotireoidismo leve. Ocorre crescimento progressivo das porções não inflamadas da tireóide em nódulos e destruição das outras partes. Há presença de anticorpos anti-tireoglobulina.

A tireoidite linfocitária nos cães é parecida com a doença de Hashimoto nos humanos, associada a aspectos genéticos. O processo parece envolver uma reação autoimune contra a tireoglobulina e outros antígenos, entre eles um do colóide. Ocorre elevada infiltração de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos, inclusive no lúmen folicular.

No hipotireoidismo primário há abundante secreção de TSH para compensar a falha tireoidiana. O hipotireoidismo também pode ocorrer, com menor freqüência, por tumores tireoidianos bilaterais ou na deficiência de iodo (bócio).

São necessárias cerca de 50 mg de iodo por ano para a formação em quantidades adequadas de hormônios tireoidianos. Em regiões onde o solo carece de iodo desenvolve-se o bócio endêmico. A falta de iodo impede a produção de T3 e T4, mas não de tireoglobulina. Não existe hormônio disponível para inibir a produção de TSH pela hipófise, aumentando a concentração de TSH. Este induz à secreção, pelas células tireoidianas, de elevadas quantidades de tireoglobulina do colóide, aumentando o tamanho da glândula. A tireóide no homem, pode chegar até 300-500 gramas. Este aumento de tamanho da tireóide pode causar dificuldade respiratória e da deglutição, assim como estase sangüínea ao comprimir as veias jugulares.

Algumas substâncias conhecidas como bociogênicas, alteram a síntese, liberação ou ação dos hormônios tireoidianos. Os tiocianetos são produzidos no rúmen pela digestão de plantas com glicosídeos cianogênicos, como trevo branco, gergelim e soja. Plantas crucíferas do gênero *Brassica* (repolho, couve, brócolis) que contêm goitrina, substância bociogênica que inibe a organificação do iodo; a mimosina presente na *Leucaena*, é tóxica para a tireóide; o excesso de iodo, por ingestão de algas secas, causa

bócio porque interfere na biossíntese dos hormônios tireoidianos por inibir a proteólise da tireoglobulina nos lisossomos; o excesso de iodo também inibe a peroxidação do iodeto e a conversão da MIT em DIT. A deficiência de iodo também pode ser provocada pela alta ingestão de cálcio, que diminui sua absorção pelo intestino.

Em alguns casos, a tireóide apresenta anormalidades no sistema enzimático necessário para a síntese dos hormônios tireoidianos, tais como:

- deficiência na captação de iodeto para o interior das células tireoidianas;
- deficiência na peroxidase, que não oxida os iodetos;
- deficiente acoplamento das tirosinas iodadas à tireoglobulina;
- distúrbios na deiodase, sem reciclagem do iodo na glândula e deficiência.

Estas falhas enzimáticas podem ser de origem genética, herdadas, fato que foi observado em humanos, ovinos (Corriedale, Merino, Romney Marsh e Dorset Horn), especialmente na Austrália, caprinos (Saanen) e bovinos (Afrikander). O problema parece ter origem num gene autossômico recessivo.

O hipotireoidismo secundário a lesões hipotalâmico-hipofisárias é pouco comum, e são observados folículos distendidos, repletos de colóide com células foliculares planas, por não ocorrer endocitose do colóide pela falta de TSH.

Clinicamente os sinais de hipotireoidismo revelam redução na taxa metabólica, com aumento de peso, inatividade, sonolência, incoordenação, letargia, e problemas para suportar o frio, com procura por lugares quentes. Também se observa queda de pêlos em áreas simétricas bilaterais, hiperqueratose e hiperpigmentação nas áreas alopécicas, redução na frequência e débito cardíacos, anemia e, no hipotireoidismo crônico, acúmulo de mucina na epiderme, com engrossamento da pele da face e cabeça. O mixedema nos humanos, ocorre com acúmulo de proteínas misturadas ao ácido hialurônico e condroitinossulfato, aumentando o gel nos espaços intersticiais e aumentando a quantidade total de líquido intersticial, relativamente imóvel, com edema não depressível.

No hipotireoidismo também se observa diminuição da libido e concentração espermática. Nas fêmeas transtornos dos ciclos estrais, com anestro e aciclia, e redução nas taxas de concepção. A carência de iodo em fêmeas prenhes, provoca o aparecimento do bócio congênito, com prolongamento da gestação, nascimento de animais com alopecia parcial ou total e mortalidade neonatal. Observa-se constipação, com a presença de fezes duras e secas. Os níveis plasmáticos caem para menos de 8 ng/ml na T4 e 0,5 ng/ml a T3.

O colesterol plasmático aumenta significativamente, até acima de 500 mg/dl. A hiperlipidemia pode provocar arteriosclerose nos vasos coronários e cerebrais, danos renais e hepatomegalia. Também se observa doença vascular periférica, surdez e morte precoce.

Para diferenciar o hipotireoidismo primário do secundário é útil a realização de uma prova com TSH, administrando-o e observando o efeito sobre a concentração dos hormônios tireoidianos. No cão eutireoidiano e no hipotireoidismo secundário, o nível de T4 deve aumentar em duas vezes o normal em 8 horas, enquanto no primário, o nível de T4 não é afetado. O tratamento do hipotireoidismo é realizado administrando-se tiroxina por via oral (levotiroxina sódica sintética).

O hipertireoidismo

A estimulação prolongada da glândula endócrina e suas células secretoras, predispõe a tumores por clones de células, que crescem mais rapidamente que o resto e são mais suscetíveis à transformação neoplásica. Essas neoplasias são geralmente ativas, secretando hormônios em excesso, continuamente ou em episódios, provocando síndromes clínicas. A tireóide atinge um tamanho duas ou três vezes superior ao normal, com hiperplasia das células foliculares e aumento na velocidade de secreção de 5 a 15 vezes.

As concentrações de TSH circulantes são inferiores ao normal, podendo mesmo ser nulas. Existem substâncias semelhantes ao TSH, anticorpos de imunoglobulina, que se ligam aos mesmos receptores de membrana que fixam o TSH. Estas substâncias induzem à ativação contínua do cAMP e ao hipertireoidismo. Estes anticorpos se desenvolvem em função da autoimunidade contra o tecido tireoidiano, conhecida como doença de Graves. Presumivelmente, em alguma fase da vida houve liberação excessiva de antígenos das células tireoidianas, com produção de anticorpos dirigidos contra a própria glândula.

O hipertireoidismo é mais comum em gatos e muito raro em cães. Está associado a hiperplasia multinodular, adenomas ou adenocarcinomas derivados das células foliculares, com níveis de hormônios tireoidianos muito elevados na circulação, até 500 ng/ml na T4 e 10 ng/ml a T3.

O adenoma de tireóide é raro, e secreta grandes quantidades de hormônios. Não está associado a sinais de doença autoimune. Enquanto há secreção de grandes

quantidades de T3 e T4 pelo tumor, a função da glândula fica quase que totalmente inibida, por depressão da produção de TSH pela hipófise. Para se confirmar um tumor endócrino, devem ser medidos os níveis do hormônio no sangue e urina em nível basal, sob supressão e/ou sob estimulação, durante um período de 24 horas.

O animal hipertireoidiano tem perda de peso acentuada ou leve, apetite voraz, embora também possa haver apetite normal, polidipsia, poliúria, aumento da defecação e do volume das fezes, com diarreias, hiperatividade e inquietação, bem como intolerância ao calor, apresentando sudorese intensa. Há fraqueza muscular e fadiga extrema, com ocorrência de tremores. Outro sintoma que pode estar presente é a exoftalmia, ou protusão dos globos oculares, em um terço dos pacientes, podendo levar à complicações da visão por ressecamento corneal (deficiente lubrificação). Ocorre um aumento do crescimento do esqueleto, com desenvolvimento ósseo mais precoce do que o normal, mas este crescimento pára também mais cedo, não observando-se portanto, diferenças quanto ao tamanho adulto.

O diagnóstico, além dos sinais clínicos, também pode ser realizado através da dosagem de T3 e/ou T4 livre no plasma, por radioimunoensaio. Também pelos níveis metabólicos, concentração plasmática de TSH, que deve estar baixa, e concentração de anticorpos tireo-estimulantes (TSAbs), elevados na tireotoxicose e baixos no adenoma de tireóide.

O tratamento é cirúrgico por tireoidectomia, com extração da tireóide ou maior parte dela. Para isto o paciente deve ser preparado anteriormente com aplicações de propiltiouracil, para normalizar o metabolismo basal. A seguir, administram-se iodetos em elevadas concentrações por 1 ou 2 semanas antes da cirurgia, para a redução de tamanho da glândula e de seu suprimento sangüíneo. Até 80 a 90% de uma dose injetada de iodeto são absorvidos pela glândula hiperplásica em um dia. Se o iodeto for radioativo ele pode destruir as células secretoras da tireóide. As aplicações são utilizadas até a normalização do estado tireoidiano.

A importância da calcitonina

A calcitonina apresenta efeitos fracos sobre a calcemia, opostos ao paratormônio, com redução da concentração de cálcio no sangue. Nos peixes, anfíbios, répteis e aves é secretada pelas glândulas ultimobranquiais, desempenhando importante papel na concentração sangüínea de cálcio quando estes animais mudam de ambiente,

da água doce para a salgada, onde há excesso de cálcio. Sua concentração nestas glândulas é extremamente elevada.

As células C ou parafoliculares, localizadas no tecido intersticial entre os folículos tireoidianos, são remanescentes das glândulas ultimobranquiais, representando 0,1% do volume da tireóide.

A calcitonina é um grande polipeptídeo com 32 aminoácidos. Em animais jovens a calcitonina diminui rapidamente a concentração de cálcio no sangue, minutos após sua injeção, em oposição ao efeito do paratormônio, e mais rapidamente que este. São duas as formas de redução do cálcio sangüíneo:

- imediata, com redução da atividade absorviva dos osteoclastos, e o efeito osteolítico da membrana osteocítica no osso, com desvio do equilíbrio em favor da deposição de cálcio no compartimento permeável de sais de cálcio no osso. Este efeito é especialmente significativo em animais jovens, devido ao rápido intercâmbio do cálcio absorvido e depositado;
- o segundo efeito, mais prolongado, reduz a formação de novos osteoclastos e osteoblastos, e após um longo período de tempo, acentuada redução da atividade osteoclástica e osteoblástica. O efeito sobre o cálcio plasmático é transitório, por horas ou dias.

Também há efeitos menores no processamento do cálcio nos túbulos renais e intestino, opostos ao paratormônio, mas com pouca importância. No humano adulto há pouco efeito da calcitonina sobre a calcemia, porque qualquer que seja esta redução, em poucas horas há um poderoso estímulo de secreção de paratormônio, que sobrepõe este efeito. No adulto, a velocidade diária de absorção e deposição de cálcio é baixa, mesmo quando a absorção é baixa e a deposição alta pela calcitonina.

Em animais jovens, um aumento de 10% na concentração de cálcio plasmático eleva a velocidade de secreção de calcitonina em 2 a 6 vezes. Mas ao longo do tempo, é o paratormônio quem ajusta o nível de íons cálcio no líquido extracelular. À curto prazo, com ingestão elevada de cálcio, a calcitonina age mais rápido. Sem a tireóide e, conseqüentemente a calcitonina, não há alteração na calcemia à longo prazo, sendo o paratormônio mais importante para esta regulação.

Há relatos da ocorrência de hipercalcitonismo, por tumor das células C da tireóide, produzindo osteosclerose em bovinos.

Referências

Referências de Internet

- BLEICH, I.M. O que você precisa saber sobre o hipotireoidismo. www.saudeanimal.com.br/artig136.htm. Acessado em 20/07/2004.
- CARVALHO, L.A. Hipertireoidismo felino. www.veterinariaonline.com.br/especialidade.php.cd_artigo=52. Acessado em 20/07/2004.
- Thyroid Disorders. www.merck.com/pubs/mmanual/section2/chapter8 . Acessado em 10/07/2004.

Referências bibliográficas

- CONSTANZO, L.S. **Fisiologia**. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ. p. 307-360, 1999.
- GONZÁLEZ, F.D.; SILVA, S.C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 198 p., 2003.
- DUKES. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11^a edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ. 1996.
- GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ. p. 731-738, 1992.
- HUTYRA, F.; MAREK, J.; MANNIGER, R. **Patología y Terapéutica Especiales de los Animales Domésticos**. 11^a edição. Editorial Labor S.A., Barcelona, Espanha. Tomo II, p. 695-697, 1973.
- TIMM, C.D. Carências Minerais. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; MÉNDEZ, M. del C. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. Editora Universitária/UFPel, Pelotas, RS. p. 505-512, 1998.