

EFFETTI INDOTTI DA DIVERSI FARMACI SULLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA DEL CANE*

KEVEN P. GULIKERS, DVM, MS
DAVID L. PANCIERA, DVM, MS, DACVIM
Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine
Blacksburg, Virginia

Riassunto

Numerosi farmaci alterano i test di funzionalità tiroidea e alcuni inducono stati di ipotiroidismo clinicamente rilevabili. Fra i principi attivi comunemente utilizzati, i sulfamidici sono probabilmente quelli dotati dei più potenti effetti antitiroidei e, se somministrati in dosi elevate per periodi prolungati, possono portare all'ipotiroidismo. Glucocorticoidi, fenobarbital e clomipramina sono altri agenti di uso comune che interferiscono con i test di funzionalità tiroidea e possono indurre alla formulazione di diagnosi errate di ipotiroidismo spontaneo. Fra i composti che si sono dimostrati in grado di alterare la funzione tiroidea nel cane rientrano anche i FANS, i mezzi di contrasto radiografici e l'amiodarone; pertanto, nei soggetti trattati con uno qualsiasi di questi agenti, i risultati dei test di funzionalità tiroidea vanno interpretati con cautela.

Summary

Many drugs alter thyroid function tests, and some cause clinical hypothyroidism. Sulfonamides are probably the most potent antithyroid drugs commonly used, and administration at a high dose for a prolonged period can result in hypothyroidism. Glucocorticoids, phenobarbital, and clomipramine are other commonly used drugs that alter thyroid function tests and may lead to a misdiagnosis of spontaneous hypothyroidism. NSAIDs, radiographic contrast agents, and amiodarone are among the drugs that have been shown to alter thyroid function in dogs. Caution should be exercised when interpreting thyroid function tests in dogs receiving any of these agents.

Nel cane, la valutazione della funzionalità tiroidea può essere complicata da diversi fattori. In primo luogo, l'ipotiroidismo spesso provoca la comparsa di segni clinici vaghi. Inoltre, non esiste alcun test di funzionalità tiroidea che risulti completamente affidabile da solo. L'abbassamento dei livelli sierici totali di tiroxina (T_4) sembra essere un indice molto sensibile (0,89) di ipotiroidismo, ma è dotato di bassa specificità (0,82).¹ I livelli di tiroxina libera (fT_4), se misurati mediante dialisi all'equilibrio, sono più specifici (0,93) di quelli di T_4 totale¹, ma possono essere alterati da alcuni fattori non tiroidei. Il test di misurazione della tireotropina sierica (ormone tireostimolante [TSH]) ha dimostrato minore accuratezza di quelli sopracitati, con un grado di sensibilità compreso fra 0,63 e 0,87 (fino al 37% di risultati falsamente negativi) e specificità compresa fra 0,82 e 0,93 (fino al 18% di risultati falsamente posi-

tivi).¹⁻⁴ La misurazione dei livelli sierici di triiodotironina (T_3) riveste raramente utilità clinica poiché la percentuale di cani ipotiroidei in cui i livelli dell'ormone risultano normali può arrivare al 90%.¹

Infine, altri fattori come la somministrazione di farmaci o la presenza di malattie sistemiche (c.d. sindrome da affezione non tiroidea, anche detta *sindrome dell'eutiroido malato*) sono in grado di alterare notevolmente la funzione ghiandolare ed i relativi test di funzionalità. Sono noti farmaci capaci di influire sulla funzione tiroidea a tutti i livelli dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. La conoscenza di quest'ultimo, unitamente a quella del meccanismo di sintesi degli ormoni tiroidei, è essenziale per comprendere gli effetti dei vari farmaci.

FISIOLOGIA DELLA TIROIDE

La sintesi dell'ormone tiroideo inizia con l'assorbimento dello ioduro introdotto con la dieta, che successivamente viene trasportato nel plasma verso la tiroide (Fig. 1). Qui

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 24, N. 7, luglio 2002, 511. Con l'autorizzazione dell'Editore.

lo ioduro viene sottoposto a ossidazione ad opera della perossidasi tiroidea per formare iodio, che si lega ai residui di tirosina sulla molecola di tireoglobulina. Questo meccanismo comporta la produzione di mono- e diiodotirosina che infine vanno incontro ad una reazione di accoppiamento catalizzata dalla perossidasi tiroidea per formare T_3 o T_4 sulla tireoglobulina. L'ormone viene secreto quando il colloide, che contiene la tireoglobulina, viene prelevato dal lume follicolare mediante endocitosi. Nella cellula tiroidea, la tireoglobulina va incontro a proteolisi all'interno di un fagolisosoma per rilasciare T_3 e T_4 , che poi vengono secreti quando il fagolisosoma si fonde alla membrana cellulare. Nel cane, T_4 e T_3 vengono secrete dalla tiroide secondo il rapporto di 4:1.⁵ Negli animali ipotiroidei, tale rapporto diminuisce quando la tiroide viene stimolata dal TSH poiché per mantenerne i livelli sierici viene rilasciato preferibilmente T_3 .^{6,7}

I processi di sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei sono controllati da un complesso sistema di feedback negativo che origina a livello ipotalamico con la produzione dell'ormone tireotropino-rilasciante (TRH). Questo viene riversato nel sistema portale ipofisario dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo⁸ ed esercita un effetto di stimolazione diretta sulla secrezione di TSH da parte dell'ipofisi anteriore (Fig. 2). Il TSH, che viene prodotto dagli elementi tireotropi dell'ipofisi anteriore, stimola i processi di sintesi e secrezione di T_4 da parte della ghiandola tiroidea. La secrezione tireotropica di TSH è regolata dai livelli di ormone tiroideo circolante attraverso un sistema diretto di feedback negativo.⁸ La sensibilità di tale sistema è modulata dal TRH.⁸ Inoltre, è stato dimostrato che anche i glucocorticoidi, l'ormone della crescita, la somatostatina, la dopamina e gli androgeni diminuiscono la secrezione di TSH.^{8,9}

Dopo essere stati rilasciati nel plasma, T_4 e T_3 si legano immediatamente ad un certo numero di proteine plasmatiche, fra cui la globulina legante la tiroxina, la prealbumina legante la tiroxina e l'albumina. Il 99,9% circa della tiroxina è legata alle proteine plasmatiche. Soltanto la frazione non legata (o libera) lascia il circolo ematico per esercitare gli effetti cellulari degli ormoni tiroidei. Benché T_4 rappresenti il principale prodotto di secrezione della tiroide, T_3 risulta più efficace nel legarsi ai recettori degli ormoni tiroidei a livello del nucleo cellulare e nell'attivarli. I tessuti periferici (ad es. fegato, reni) deiodizzano T_4 per formare T_3 (deiodizzazione-5') oppure T_3 inversa, metabolicamente inattiva (rT_3 ; deiodizzazione-5). Inoltre, gli ormoni tiroidei vanno incontro a glucuronidazione (a livello epatico e renale) e solfatazione (attraverso le fenosulfotransferasi epatiche) prima di essere escreti attraverso il sistema biliare o le urine.^{8,10}

Data la complessità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, è possibile che le alterazioni farmacologiche dei livelli sierici di ormone tiroideo appaiano preoccupanti e inducano a formulare una diagnosi errata di ipotiroidismo. Ciò potrebbe portare ad instaurare trattamenti inadeguati, con effetti dannosi per l'animale. Sia nel ratto che nell'uomo, sono stati segnalati numerosi farmaci capaci di alterare la funzionalità tiroidea modificando la sintesi, la secrezione, il trasporto o il metabolismo degli ormoni prodotti dalla ghiandola. Inoltre, alcuni agenti sono in grado di inibire l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Gli effetti antitiroidei in-

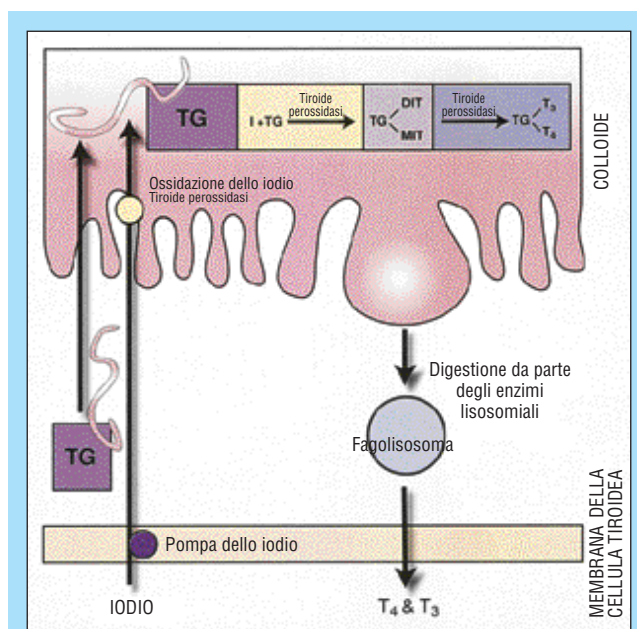


FIGURA 1 - Sintesi dell'ormone tiroideo. Lo ioduro viene prelevato dal plasma attraverso la pompa dello iodio presente sulla membrana basale delle cellule follicolari. Attraverso quindi la cellula e viene ossidato a iodio ad opera della perossidasi tiroidea a livello della membrana cellulare apicale. Lo iodio si lega alla tireoglobulina (TG) mediante la perossidasi tiroidea per formare monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). Questi composti vengono accoppiati dalla tiroide perossidasi per formare T_4 (DIT + DIT) e T_3 (MIT + DIT) e sono poi immagazzinati nel colloide. Quando ne viene stimolata la secrezione, si verifica il fenomeno dell'endocitosi e una goccia di colloide penetra nella cellula dove si fonde con un lisosoma per formare un fagolisosoma. Quindi viene digerita la tireoglobulina e T_4 e T_3 vengono rilasciate e secrete mediante esocitosi.

dotti dai farmaci variano a seconda delle specie animali; tuttavia, nel cane i principi attivi di comune impiego per i quali è nota la capacità di modificare la funzionalità della ghiandola sono il fenobarbital, i glucocorticoidi, i FANS ed i sulfamidici. Nella Tabella 1 viene riportato un elenco dei diversi farmaci che interferiscono con la funzione tiroidea, classificati in base al loro meccanismo d'azione. Sfortunatamente, le conseguenze antitiroidee di molti di questi agenti non sono state sottoposte a verifica nella specie canina. Le differenze esistenti nella fisiologia tiroidea fra roditori, uomo e cane non permettono di estrapolare dati da una specie all'altra. L'evoluzione della medicina veterinaria ha portato ad utilizzare nel cane un numero sempre crescente di farmaci che in altre specie animali modificano la funzione tiroidea; quest'ultima andrà quindi valutata interpretando con cautela i risultati dei test effettuati, tenendo presenti possibili effetti esercitati dai farmaci impiegati nei soggetti in esame.

SULFAMIDICI

Benché il meccanismo esatto dei sulfamidici sulla funzionalità tiroidea sia tuttora poco chiaro, si suppone che questi farmaci agiscano inibendo la perossidasi tiroidea.^{11,12} Poiché questo enzima è deputato a mediare l'ossidazione dello ioduro e la reazione di accoppiamento per formare T_4 e T_3 sulla tireoglobulina, la sua inibizione comporta una minore secrezione di ormone tiroideo nel siero.

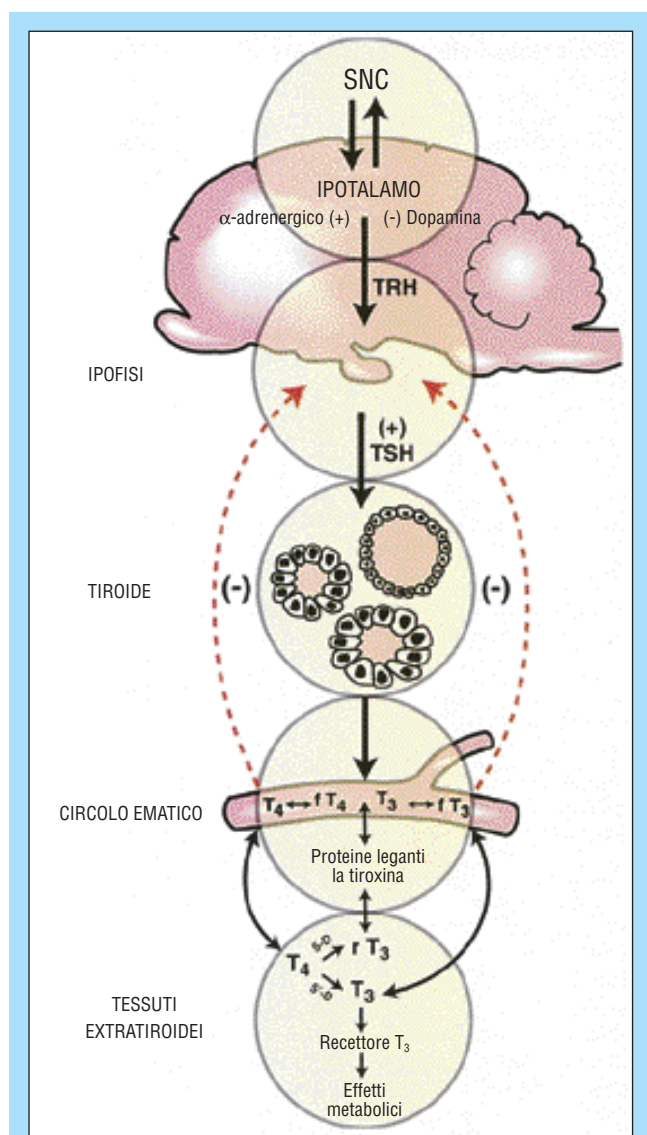


FIGURA 2 - Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Il TRH secreto dall'ipotalamo stimola la secrezione di TSH da parte dell'ipofisi anteriore. Il TSH stimola la produzione ed il rilascio di T_4 da parte degli elementi tireotropi. La secrezione di TSH è controllata attraverso il feedback negativo diretto esercitato dagli ormoni tiroidei circolanti mediante modulazione del TRH. Gli ormoni tiroidei, una volta raggiunto il plasma, si legano alle proteine plasmatiche e soltanto la frazione libera lascia il circolo per esercitare i propri effetti ed essere metabolizzata (dalla 5- e 5' deiodinasi).

Gli elementi tireotropi ipofisari rispondono all'abbassamento dei livelli di ormone tiroideo attenuando l'inibizione esercitata attraverso il feedback negativo, con conseguente aumento della secrezione ipofisaria di TSH.

Gli studi condotti sull'uomo mostrano soltanto leggere diminuzioni di funzionalità tiroidea durante il trattamento con sulfamidici,¹³ in contrasto con le gravi disfunzioni ghiandolari indotte da questi farmaci nel ratto.¹⁴ Diversi studi hanno considerato gli effetti della somministrazione di sulfamidici sulla funzionalità tiroidea nel cane. In un'indagine controllata, il trattamento con trimetoprim/sulfadiazina (15 mg/kg PO ogni 12 ore) in cani normali per un periodo di 4 settimane non comportava alcun effetto significativo sui livelli sierici di T_3 , T_4 e fT_4 o sulla risposta sierica di T_4 alla somministrazione di TSH.¹⁵ Al contrario, la

somministrazione per 6 settimane di trimetoprim/sulfametossazolo (30 mg/kg PO ogni 12 ore) in cani con piodermite induceva abbassamenti significativi dei livelli di T_4 e T_3 con conseguente innalzamento dei livelli di TSH.^{12,16,17} Questi studi indicano che gli effetti dei sulfamidici sulla funzionalità tiroidea dipendono dal dosaggio e dalla durata della somministrazione, benché sia possibile che anche i diversi tipi di sulfamidici utilizzati influiscano sui livelli di ormone tiroideo.

I sulfamidici, oltre ad alterare i risultati dei test di funzionalità tiroidea, in alcuni soggetti possono portare allo sviluppo di un ipotiroidismo clinicamente manifesto.^{11,16,18} In questi cani, gli esiti dei test di funzionalità tiroidea non differiscono da quelli ottenuti in individui affetti da ipotiroidismo spontaneo. Se disponibile, la scintigrafia tiroidea può facilitare la distinzione fra l'ipotiroidismo endogeno e la forma indotta da sulfamidici. Poiché questi ultimi non inibiscono l'assorbimento dello iodio, nei cani in cui l'ipotiroidismo è dovuto alla loro somministrazione la captazione del pertecnetato da parte della tiroide è normale o aumentata.¹² Al contrario, la stessa risulterà diminuita nei cani con ipotiroidismo spontaneo dovuto ad una tiroidite linfocitaria o un'atrofia tiroidea idiopatica. La scintigrafia tiroidea è raramente indicata quando si sospetta uno stato di ipotiroidismo indotto da sulfamidici. I segni clinici associati alla condizione e l'abbassamento dei livelli di ormone tiroideo si risolvono gradualmente non appena la somministrazione del farmaco viene sospesa. La normalizzazione dei test di funzionalità tiroidea dopo la cessazione della somministrazione di sulfamidici ha richiesto fino a 12 settimane, ma può avvenire anche in appena una settimana.¹⁸

Sembra che gli effetti dei sulfamidici sulla funzionalità tiroidea si manifestino principalmente utilizzando dosi elevate (superiori a 30 mg/kg/die di sulfamidico potenziato) per periodi pari o superiori a 4 settimane. Quando viene effettuata alle dosi consigliate dal produttore (15 mg/kg PO ogni 12 ore) per il trattamento di infezioni a carico del tratto urinario o di altre sedi per periodi pari o inferiori a 4 settimane, la somministrazione di un'associazione di sulfadiazina e trimetoprim non altera i risultati dei test di funzionalità tiroidea nel cane (anche se occorre tenere presente che questo dosaggio è stato valutato in un solo studio).¹⁵ Se l'uso protratto induce la comparsa di segni clinici indicativi di ipotiroidismo, la sospensione del farmaco può essere seguita dalla normalizzazione dei livelli di T_4 in appena 7 giorni e durante questo breve periodo non dovrebbe essere necessario effettuare un'integrazione con levotiroxina.¹¹ La mancata considerazione degli effetti esercitati dai sulfamidici sulla funzionalità tiroidea può portare a formulare diagnosi errate di ipotiroidismo.

Benché sia stato dimostrato un marcato effetto gozzigero dei sulfamidici nei roditori e suinetti neonati, l'influenza degli stessi farmaci sui feti di cane appare irrilevante. In uno studio condotto sui cuccioli nati da quattro cagne trattate con trimetoprim/sulfadiazina (30 mg/kg PO ogni 24 ore) durante la gestazione, non venne rilevato alcun effetto sui livelli sierici di T_4 o di T_3 o modificazione istologica a carico della tiroide, né si notarono aumenti di mortalità, nascita di cuccioli deboli o durata della gestazione fra il gruppo trattato e quello di controllo.¹⁹

Tabella 1
Elenco parziale dei farmaci che influiscono sugli ormoni tiroidei nell'uomo e nel cane

Meccanismo d'azione	Farmaci che agiscono nell'uomo	Farmaci che agiscono nel cane
Diminuita secrezione di TSH	Ciproptadina, dopamina, glucocorticoidi, octreotide, sulfamidici, integrazione con tiroxina, antidepressivi triciclici	Glucocorticoidi, sulfamidici, integrazione con tiroxina, antidepressivi triciclici
Aumentata secrezione di ormone tiroideo	Amiodarone, ioduro	Amiodarone, ioduro
Diminuita secrezione di ormone tiroideo	Amiodarone, aminoglutetimide, calcio bloccanti, ioduro, litio, mezzi di contrasto radiografici (ad es. ipodato), tioamidi, antidepressivi triciclici	Amiodarone, ioduro, mezzi di contrasto radiografici (ad es. ipodato), antidepressivi triciclici
Diminuito assorbimento di T ₄ (soggetti sottoposti a terapia integrativa)	Idrossido di alluminio, solfato ferroso, sucralfato	Nessuno
Alterato trasporto sierico per aumento dei livelli di globulina legante T ₄	Estrogeni, mitotano, tamoxifen	Nessuno
Alterato trasporto sierico per diminuzione dei livelli di globulina legante T ₄	Androgeni, L-asparaginasi, glucocorticoidi	Glucocorticoidi
Spostamento dalle proteine di legame del plasma (ad es. ipodato)	Furosemide, eparina, FANS (ad es. salicilati), fenilbutazone, mezzi di contrasto radiografici (ad es. ipodato)	Furosemide, glucocorticoidi, eparina, FANS (ad es. salicilati), mezzi di contrasto radiografici
Aumentato metabolismo epatico	Carbamazepina, mitotano, fenobarbital, fenitoina, rifampicina	Fenobarbital
Diminuita attività della 5'-deiodinasi (T ₄ si trasforma in T ₃)	Amiodarone, glucocorticoidi, propranololo, propiltiouracile, mezzi di contrasto radiografici (ad es. ipodato), antidepressivi triciclici	Amiodarone, glucocorticoidi, propranololo, mezzi di contrasto radiografici (ad es. ipodato), antidepressivi triciclici

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) alterano i test di funzionalità tiroidea nel ratto e nell'uomo, principalmente disturbando il legame degli ormoni tiroidei con le proteine plasmatiche trasportatrici. Poiché gli ormoni tiroidei circolanti sono altamente legati alle proteine e vari FANS sono in grado di staccarli dalle sedi di legame, ne consegue un innalzamento transitorio dei livelli sierici di fT₄. Ciò determina un feedback negativo a livello di ipotalamo e ipofisi, portando in ultima analisi ad un abbassamento dei livelli sierici di T₄ nonostante i livelli di fT₄ siano normali. Questi animali rimangono eutiroidi, ma le alterazioni dei test di funzionalità della ghiandola possono portare a formulare una diagnosi errata di ipotiroidismo se si misurano unicamente i livelli di T₄. È possibile che si abbia anche una lieve diminuzione del meccanismo di deiodizzazione degli ormoni tiroidei.

Nell'uomo, i salicilati inibiscono il legame di T₄ con tutte le proteine plasmatiche trasportatrici, con conseguente abbassamento dei livelli di T₄ ed innalzamento transitorio dei livelli di fT₄.²⁰ L'uso prolungato di questi farmaci induce un decremento dei livelli di T₄ compreso fra il 20% ed il 40%, ma non altera i livelli di fT₄.^{21,22} Altri studi condotti su diversi FANS (ad es. oxaprozin, ketoprofen, etodolac) somministrati a dosi terapeutiche per periodi superiori

ri a 3 settimane non hanno evidenziato alcuna modificazione dei livelli sierici di T₄, mentre ketoprofen e nabumetone provocavano abbassamenti dei livelli sierici di T₃. Un effetto analogo è stato dimostrato anche utilizzando diclofenac e naproxen.^{22,23} L'abbassamento dei livelli sierici di T₃ che si verifica talvolta in corso di terapia con FANS può essere attribuibile all'alterazione del meccanismo di 5'-deiodizzazione.

Nel cane, i dati riguardanti i FANS sono limitati; tuttavia, la somministrazione di carprofen (da 2,2 a 3,3 mg/kg PO ogni 12 ore) per periodi di 5 settimane ha comportato un abbassamento modesto, ma statisticamente significativo, dei livelli di T₄ (da 20,8 a 17,0 nmol/l) e di TSH (da 0,16 a 0,12 ng/ml) senza alterare i livelli sierici di fT₄.²⁴ In un altro studio, 19 cani sani vennero trattati con etodolac (15 mg/kg PO ogni 12 ore) per 4 settimane senza che venisse rilevata alcuna modificazione significativa nei livelli di T₄, fT₄, T₃ o TSH.²⁵ Studi condotti in vitro hanno dimostrato che il fenilbutazone non esercitava alcun effetto significativo sul legame di T₄ con le proteine sieriche, mentre il flunixin ne provocava la diminuzione con conseguente innalzamento della frazione libera di T₄.²⁶

Benché alcuni FANS inducano l'abbassamento dei livelli sierici di T₄ sia nell'uomo che nel cane, l'entità del calo è solitamente minima e, per quanto è a conoscenza degli autori, non sono mai stati segnalati casi di ipotiroidismo indotti da questi farmaci. Poiché l'effetto principale dei

FANS è rivolto al trasporto plasmatico degli ormoni tiroidei, è improbabile che i livelli sierici di fT_4 e TSH subiscano variazioni sostanziali nel corso di trattamenti a lungo termine. Quando si renda necessario valutare la funzione tiroidea in cani trattati con FANS, è prudente consigliare di sospendere la terapia per 7 - 10 giorni prima di eseguire i test e di provvedere anche alla misurazione dei livelli sierici di fT_4 (mediante dialisi all'equilibrio e TSH) poiché i livelli di T_4 potrebbero non rispecchiare in modo accurato la funzionalità ghiandolare.

GLUCOCORTICOIDI

In diversi studi condotti sull'uomo,^{27,28} è stato dimostrato che i glucocorticoidi endogeni ed esogeni, oltre ad influenzare il metabolismo periferico degli ormoni tiroidei, inibiscono anche direttamente la secrezione di TSH. Una fra le azioni principali dei glucocorticoidi è l'inibizione della 5'-deiodinasi, che diminuisce la conversione di T_4 in T_3 e rallenta il metabolismo di rT_3 .²⁷ I glucocorticoidi riducono il legame di T_4 alla globulina legante la tiroxina e ne aumentano quello con la prealbumina legante la tiroxina; oltre a ciò, sono in grado di alterare il trasferimento dell'ormone tiroideo dal plasma ai vari tessuti.²⁸ Inoltre, la somministrazione di glucocorticoidi nell'uomo altera la secrezione di TSH. Come avviene in diversi casi di alterazioni indotte dai farmaci, gli effetti che questi provocano nel cane dipendono da diverse variabili, quali posologia, durata del trattamento, via di somministrazione e preparazione impiegata.

Nel cane, la terapia con prednisolone (1,1 mg/kg PO ogni 12 ore) ha determinato un abbassamento del 33% dei livelli sierici di T_4 e del 40% di quelli di T_3 a partire dal primo giorno di somministrazione.²⁹ Questa riduzione è stata mantenuta oppure incrementata nelle 3 settimane di terapia. Inoltre, le risposte dei livelli sierici di T_3 e T_4 alla somministrazione di TSH e di TRH sono state attenuate. In uno studio di durata pari al precedente condotto utilizzando prednisone in dosi più elevate (da 1,2 a 2,0 mg/kg PO ogni 12 ore), i livelli sierici di T_4 erano sovrapponibili a quelli di partenza dopo 2 giorni di trattamento, mentre scendevano significativamente al di sotto del 50% dei valori rilevati nei cani di controllo a distanza di 1 e 3 settimane dall'inizio della terapia.³⁰ I livelli sierici di fT_4 misurati mediante dialisi all'equilibrio si abbassavano significativamente dopo 3 settimane di trattamento con prednisone mentre quelli di TSH rimanevano invariati. Al termine delle somministrazioni, i livelli sierici di T_4 e fT_4 tornavano ai valori basali entro una settimana.³⁰ Nei cani ai quali era stata somministrata una singola dose di desametasone (da 0,5 a 0,7 mg/kg PO) dopo 24 ore dall'inizio del trattamento è stato riscontrato un abbassamento significativo dei livelli sierici di T_3 che si è risolto 24 ore più tardi. Mentre i livelli sierici di T_4 non venivano alterati dal desametasone, quelli di rT_3 mostravano un marcato incremento per più di 48 ore.³¹ Il prednisone somministrato alla dose di 2,2 mg/kg IM a giorni alterni abbassava significativamente i livelli sierici di T_3 a distanza di 24 ore dalla prima dose e, benché le misurazioni successive fornissero risultati variabili, erano presenti dei cali dei livelli sierici di T_3 a

distanza di 9 e 11 giorni dall'inizio del trattamento. Le concentrazioni di T_4 erano costantemente diminuite fino a valori pari o inferiori al 50% rispetto a quelli iniziali durante gli 11 giorni di trattamento.³² In uno studio condotto utilizzando il prednisone alla stessa dose e con la medesima via di somministrazione per un periodo di 21 giorni, è stato dimostrato un notevole abbassamento dei livelli sierici di T_4 e di T_3 , oltre alla soppressione della risposta di T_4 al TRH e di T_3 al TSH.³³

Utilizzando prednisone in dosi più basse (0,55 mg/kg PO ogni 12 ore) per 35 giorni, Moore *et al.*³⁴ hanno dimostrato un abbassamento dei livelli sierici di T_3 dopo 2 e 4 settimane, mentre non hanno potuto evidenziare alcuna alterazione a carico dei livelli di T_4 , fT_4 , T_3 libera o rT_3 . I livelli sierici di T_3 rientrarono nella normalità entro 2 settimane dall'interruzione del trattamento. Impiegando la stessa dose di prednisone, Kaptein *et al.*³⁵ hanno valutato gli effetti esercitati dal farmaco sulla cinetica di T_4 e T_3 in cani tiroidectomizzati e sottoposti a terapia sostitutiva con levotiroxina. Il trattamento con prednisone abbassava del 30% la percentuale di frazione libera di T_4 , del 40% quella di T_3 e del 49% quella di T_3 libera, mentre non variavano i livelli di T_4 totale o fT_4 o la percentuale di frazione libera di T_3 . I ricercatori ipotizzarono che le modificazioni rilevate fossero attribuibili a diversi effetti periferici indotti dall'uso cronico di prednisone, fra cui l'aumento del legame di T_4 alle proteine trasportatrici sieriche, l'abbassamento delle percentuali di trasferimento frazionato di T_4 dallo spazio extravascolare al plasma, la redistribuzione degli ormoni tiroidei dal plasma ai muscoli e alla cute e la diminuita conversione di T_4 in T_3 con conseguente abbassamento dei livelli sierici di quest'ultima. Questi riscontri non sono necessariamente correlati alle alterazioni indotte da dosi più elevate di glucocorticoidi in cani con asse ipotalamo-ipofisi-tiroide integro. Benché tutti gli ormoni tiroidei siano influenzati dai glucocorticoidi, sembra che T_3 venga interessato più precocemente e in misura maggiore. Poiché T_3 ha sede principalmente in ambito intracellulare e il 50% circa della frazione circolante deriva dalla deiodizzazione di T_4 , nella maggior parte dei casi la determinazione delle sue concentrazioni sieriche non costituisce una valida misurazione della funzione tiroidea.

La somministrazione di prednisone non sembra comportare effetti sostanziali sui livelli sierici di TSH sia nei cani eutiroidei che in quelli con ipotiroidismo.^{30,36} Tuttavia, soggetti eutiroidei trattati con prednisone presentavano abbassamenti dei livelli di T_4 e di fT_4 che avrebbero dovuto indurre innalzamenti dei livelli sierici di TSH dato il ridotto feedback negativo di questi ormoni sugli elementi tireotropi ipofisari. Il mancato aumento di TSH può indicare una certa compromissione della funzionalità dell'ipofisi.

In base ai dati disponibili, è possibile concludere che i glucocorticoidi somministrati per via orale in dosi immunodepressive (da 1 a 2 mg/kg ogni 12 ore) provocano abbassamenti rapidi, costanti e sostanziali dei livelli sierici di T_4 , fT_4 e T_3 . Quando venga impiegato prednisone in dosi moderatamente immunodepressive per periodi pari o inferiori a 3 settimane, i livelli sierici di T_4 e fT_4 si devono normalizzare entro 1 settimana dal termine del trattamento. Terapie più prolungate possono essere causa di una sop-

pressione tiroidea di maggiore durata. Poiché i glucocorticoidi comportano l'abbassamento dei livelli sia di fT_4 che di T_4 , alcuni cani trattati vanno incontro a ipotiroidismo. In questi casi, gli autori sconsigliano di intraprendere una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei poiché la fine del trattamento è seguita dal ripristino dello stato eutiroideo.

FARMACI ANTICONVULSIVANTI

Fenobarbital

Studi condotti sull'uomo e sul ratto hanno dimostrato che il fenobarbital altera i test di funzionalità tiroidea stimolando il metabolismo epatico di T_4 secondariamente a induzione degli enzimi microsomiali epatici.¹⁰ Questo meccanismo intensifica l'eliminazione periferica di T_4 attraverso una maggiore deiodizzazione degli ormoni tiroidei che esita in un calo delle concentrazioni di T_4 circolante. L'aumento dell'escrezione biliare e fecale degli ormoni tiroidei dopo la glucuronidazione contribuisce probabilmente in misura considerevole ad abbassarne i livelli sierici.³⁷⁻³⁹ Questo aspetto assume particolare importanza nel cane, poiché il 50% circa di T_4 e il 30% di T_3 vengono escreti per via fecale.⁸

Nel cane, la somministrazione a lungo termine di fenobarbital ha invariabilmente indotto un calo dei livelli sierici di T_4 e di fT_4 ed un incremento dei livelli di TSH.⁴⁰⁻⁴⁴ In alcuni cani trattati con questo farmaco, i livelli sierici di T_4 e di fT_4 possono risultare al di sotto dei limiti normali mentre quelli di TSH possono superare i limiti di riferimento.^{40,41,43,44} Gli abbassamenti dei livelli ormonali si possono riscontrare già dopo 3-5 settimane dall'inizio del trattamento.^{40,41} L'innalzamento dei valori di TSH si è verificato soltanto dopo un periodo di terapia pari o superiore a 6 mesi.^{40,41} Uno studio condotto in vitro circa gli effetti svolti dal fenobarbital e dalla fenitoina sul legame di T_4 nel siero canino ha dimostrato che il primo non induce alterazioni a questo livello, mentre la seconda riduce il legame di T_4 con le proteine plasmatiche trasportatrici.²⁶

Alla luce dei dati attualmente disponibili, il fenobarbital è in grado di alterare notevolmente la funzionalità tiroidea nel cane, inducendo abbassamenti dei livelli sierici di T_4 e di fT_4 , talvolta accompagnati da leggeri innalzamenti di TSH nel siero. Questi riscontri sono compatibili con la diagnosi di ipotiroidismo. Data l'analogia fra segni clinici di questa malattia e gli effetti indesiderati della somministrazione del fenobarbital (ad es. letargia, aumento di peso), la valutazione accurata della funzionalità tiroidea nei cani che assumono il farmaco comporta delle difficoltà. Di conseguenza, è necessario interpretare con cautela i risultati dei test di funzionalità tiroidea nei soggetti sottoposti a terapia anticonvulsivante con fenobarbital. La funzionalità tiroidea si normalizza entro 4 settimane dalla sospensione del trattamento;⁴² pertanto, soltanto dopo tale periodo è opportuno ricontrollare l'attività ghiandolare. Tuttavia, l'interruzione del trattamento con fenobarbital può comportare dei rischi tali da rendere inadatta questa indicazione. Quindi, quando le manifestazioni cliniche e gli esiti dei test di funzionalità tiroidea sono compatibili con la diagnosi di ipotiroidismo, può essere necessario ricorrere ad un tentativo terapeutico con levotiroxina.

Bromuro di potassio

Nel trattamento dell'epilessia canina viene ampiamente utilizzato il bromuro di potassio (KBr) quale terapia alternativa o associata al fenobarbital. Questo farmaco è in grado di alterare la funzionalità tiroidea poiché il bromuro è un alogenuro simile allo ioduro. Nel ratto, la somministrazione di bromuro di potassio provoca lo sviluppo del gozzo.⁴⁵ Nell'ambito di uno studio limitato condotto in cani epilettici trattati con KBr per un periodo mediano di 14,5 mesi non sono state riscontrate alterazioni nei risultati dei test di funzionalità tiroidea.⁴⁴ Questi rilievi sono stati confermati in uno studio recentemente condotto su cani sani che avevano assunto il farmaco per 6 mesi e la cui funzionalità tiroidea (livelli di T_4 , TSH e fT_4) era rimasta invariata.⁴⁶ Pertanto, sembra che la somministrazione di bromuro di potassio non interferisca in modo significativo con la funzionalità tiroidea nel cane quando viene effettuata ai dosaggi appropriati.

PROPRANOLOLO

Nei pazienti umani trattati con un agente di blocco β -adrenergico, il propranololo, sono state osservate alterazioni nel metabolismo degli ormoni tiroidei. Sono presenti leggeri abbassamenti dei livelli sierici di T_3 dovuti a diminuita attività della 5' -deiodinasi.³⁹ Nell'unico studio pubblicato in letteratura, condotto su cani beagle sani trattati con propranololo (20 mg PO ogni 8 ore per 2 settimane, aumentando poi a 40 mg PO ogni 8 ore per altre 2 settimane), i livelli di ormone tiroideo e gli esiti del test di stimolazione con TSH non sono risultati alterati.⁴⁷ Pertanto, è improbabile che la somministrazione di propranololo in cani eutiroidei alteri i test di funzionalità della ghiandola nel corso di trattamenti a breve termine, ma gli effetti della somministrazione protratta non sono noti.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

È stato ampiamente documentato che nell'uomo e nel ratto la somministrazione di antidepressivi triciclici altera la funzionalità tiroidea attraverso il legame con lo iodio (che viene reso non disponibile), l'inibizione della perossidasi tiroidea (diminuendo la produzione di ormone tiroideo), la stimolazione dell'attività della deiodinasi (aumentando la degradazione di T_4) o l'interferenza diretta con l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (tramite la modificazione dei sistemi noradrenergico e serotoninergico che interagiscono con l'ipotalamo aumentando o diminuendo direttamente il rilascio di TRH a seconda delle condizioni in cui viene condotto lo studio).⁴⁸ L'uso degli antidepressivi triciclici nella clinica dei piccoli animali è in aumento, soprattutto dopo la recente introduzione della clomipramina per il trattamento dell'ansia da separazione. Uno studio recente relativo alla somministrazione a lungo termine della clomipramina in cani eutiroidei ha indicato un calo statisticamente significativo, del 30% circa, dei livelli sierici di T_4 , fT_4 e rT_3 .⁴⁹ Una diminuzione di tale entità può essere clinicamente importante perché gli animali con livelli di ormone tiroideo ai limiti inferiori della norma possono andare incontro ad un ipotiroidismo clinica-

mente manifesto. Inoltre, è possibile che l'effetto della clomipramina sui test di funzionalità tiroidea porti a formulare una diagnosi errata di ipotiroidismo se il test viene eseguito durante l'assunzione del farmaco. Non si conosce la durata del periodo di sospensione necessario a garantire la validità degli esiti degli esami.

FUROSEMIDE

Nell'uomo, la somministrazione di furosemide in dosi elevate induce il calo dei livelli sierici di T_4 e l'aumento di quelli di fT_4 , compatibile con un'alterazione del legame di T_4 con le proteine plasmatiche.⁵⁰⁻⁵² Uno studio condotto in vitro sul siero di cane ha dimostrato che la furosemide determina una marcata compromissione di questo legame.²⁶ Si suppone che ciò comporti un analogo innalzamento dei livelli di fT_4 e un abbassamento dei livelli di T_4 , analogamente a quanto viene descritto nella letteratura medica umana, ma nella specie canina non sono ancora stati portati a termine altri studi di valutazione dei test di funzionalità tiroidea. Nell'attesa di questi risultati, è prudente interpretare con cautela i livelli di ormone tiroideo negli animali sottoposti a terapie di mantenimento a lungo termine.

STANZOLOLO

Nell'uomo, gli ormoni androgeni inducono abbassamenti notevoli dei livelli sierici di T_4 e T_3 diminuendo la capacità di legame o i livelli circolanti della globulina legante T_4 ,⁵³ mentre l'azione su fT_4 e TSH risulta variabile. Gli effetti specifici variano in base alla composizione dello steroide anabolizzante e alla dose in cui è stato somministrato. Nell'unico studio condotto nel cane noto agli autori,⁵⁴ sei cani sani sono stati trattati per 3 settimane con uno steroide anabolizzante, lo stanozololo (2 mg PO ogni 12 ore), senza notare alcun effetto a carico dei livelli sierici di T_4 , T_3 o fT_4 . Pertanto, è possibile dedurre che il farmaco, impiegato per periodi pari o inferiori a 3 settimane, eserciti sui test di funzionalità tiroidea un'azione di minima entità.

AMIODARONE

L'amiodarone è un derivato benzofuranico strutturalmente simile a T_4 e contenente iodio in misura pari al 37% in peso.⁵⁵ Si tratta di un farmaco antiaritmico di classe III che è stato utilizzato nel cane. Nell'uomo, l'amiodarone è in grado di alterare i test di funzionalità tiroidea e talvolta di indurre stati di ipertiroidismo oppure ipotiroidismo.⁵⁵ Altera la funzionalità tiroidea inibendo l'attività della 5' -deiodinasi e la penetrazione di T_4 nei tessuti, entrando in competizione con il legame di T_3 ai recettori dell'ormone tiroideo, attenuando la risposta al TSH da parte delle cellule tiroidee e diminuendo la sintesi e la secrezione di TSH a livello ipofisario.⁵⁵ Il possibile sviluppo di ipotiroidismo è secondario al peggioramento di stati preesistenti di tiroidite o all'incapacità della ghiandola tiroidea di sottrarsi agli effetti depressivi dell'eccesso di iodio sulla sintesi e secrezione di ormone tiroideo (effetto di Wolff-Chaikoff). Si ritiene che la tireotossicosi dipenda da un ef-

fetto citotossico diretto dell'amiodarone o che derivi dall'iperproduzione di ormoni tiroidei indotta dalla gran quantità di iodio rilasciata dal farmaco.⁵⁵

La somministrazione di amiodarone (da 22 a 36 mg/kg/die per 4 settimane) in cani normali ha indotto un innalzamento dei livelli sierici di T_4 superiore al 50% senza alcuna alterazione dei livelli di T_3 .⁵⁶ In questi cani, i livelli sierici di amiodarone erano da 2,5 a 3 volte superiori a quelli consigliati per ottenere gli effetti clinici desiderati. Questi riscontri sono compatibili con la diminuzione dell'attività della 5' -deiodinasi. Un ulteriore studio⁵⁷ condotto per valutare gli effetti esercitati in vitro dall'amiodarone sulla secrezione tiroidea nel cane ha dimostrato che il farmaco inibisce la secrezione ormonale indotta da TSH. In questa specie, rimangono da determinare gli effetti dell'amiodarone somministrato in dosi terapeutiche. Nell'attesa, nei soggetti che assumono il farmaco è consigliabile effettuare periodicamente il monitoraggio dei test di funzionalità tiroidea, poiché gli stati di iper- e di ipotiroidismo comportano effetti indesiderati a carico dell'apparato cardiovascolare.

CITOCHINE

Sia in medicina umana che veterinaria si ricorre con frequenza crescente all'immunoterapia nel trattamento delle neoplasie e di alcune malattie infettive. Citochine e interferone sono molecole che modulano la risposta immunitaria. Due fra gli agenti più comunemente utilizzati a questo scopo sono l'interleukina-2 (IL-2) e l'interferon- α (benché siano stati impiegati anche altri tipi di citochine e di interferon). Questi agenti possono indurre disfunzioni tiroidee, sia provocando la progressione di preesistenti affezioni autoimmuni della ghiandola che provocando le alterazioni osservate nella sindrome dell'eutiroidismo malato.⁵⁸ L'unico studio⁵⁹ condotto per valutare gli effetti dell'immunoterapia sui test di funzionalità tiroidea nel cane ha preso in considerazione la risposta alla somministrazione di IL-2 in dosaggi elevati. Nel corso dell'infusione è stato notato un abbassamento dei livelli sierici di T_4 e T_3 al di sotto del 50% dei valori basali.⁵⁹ Poiché in nessun cane sono stati rilevati anticorpi antitireoglobulina dopo somministrazione di IL-2, è probabile che l'assunzione del farmaco a breve termine non induca fenomeni di autoimmunità tiroidea nella specie canina. Si consiglia di non valutare la funzionalità tiroidea nei cani sottoposti a terapia immunitaria e di rimandare l'esame al termine del trattamento.

MEZZI DI CONTRASTO RADIOGRAFICI

È stato dimostrato che gli agenti di contrasto orali per l'esecuzione di colecistografie, quali ipodato e acido iopanoico esercitano diverse azioni sulla tiroide, fra cui una potente inibizione della 5' -deiodinasi a cui consegue un notevole abbassamento dei livelli sierici di T_3 , sia nei pazienti umani che nei gatti affetti da ipertiroidismo.^{60,61} In tiroidi canine isolate è stata dimostrata l'inibizione della deiodizzazione e in cani normali sono stati notati innalzamenti dei livelli sierici di T_4 e abbassamenti dei livelli di T_3 , pari a circa il 50% del valore basale per almeno 48 ore dopo la somministrazione di una singola dose pari a 6 g di

prodotto.^{31,62} L'ipodato provoca inoltre lo spostamento del T_4 dai siti di legame negli epatociti e dalle proteine trasportatrici ed è possibile che l'eccesso di iodio rilasciato dal farmaco blocchi la secrezione tiroidea dell'ormone.⁶³ La funzionalità della ghiandola non deve essere valutata nei cani che hanno recentemente assunto per via orale un mezzo di contrasto per colecistografia.

EPARINA

Studi condotti in medicina umana hanno evidenziato un innalzamento transitorio dei livelli sierici di fT_4 in seguito a somministrazione di eparina.⁶⁴ In base a studi eseguiti in vitro, il fenomeno è stato correlato ad un'inibizione del legame di T_4 con le proteine plasmatiche imputabile agli acidi grassi generati in seguito ad attivazione della lipoproteina lipasi da parte dell'eparina.⁶⁵⁻⁶⁷ Benché nel cane non siano stati condotti studi in vivo sull'effetto dell'eparina sulla funzionalità tiroidea, un'indagine sugli effetti esercitati in vitro sul legame di T_4 con le proteine plasmatiche ha dimostrato un aumento dello stesso. Questa modificazione prevedibilmente comporta l'innalzamento dei livelli sierici totali di T_4 e l'abbassamento dei livelli di fT_4 .²⁶ Gli effetti dell'eparina sui livelli di ormone tiroideo possono essere importanti negli animali ospedalizzati con cateteri endovenosi permanenti, all'interno dei quali il farmaco viene iniettato con una certa frequenza, oppure in qualsiasi soggetto sottoposto a terapia eparinica a scopo anticoagulante. In attesa di ulteriori ricerche, è opportuno rimandare i test di funzionalità tiroidea al termine della terapia.

INTEGRAZIONE CON TIROXINA

Una situazione di comune riscontro nella pratica clinica è la valutazione della funzionalità tiroidea in un animale trattato empiricamente con levotiroxina in assenza di esami appropriati per la valutazione di ipotiroidismo. La somministrazione di levotiroxina in soggetti eutiroidei provoca una diminuzione della secrezione di TSH e, di conseguenza, una minore secrezione endogena di ormone tiroideo. Il trattamento prolungato induce un'atrofia degli elementi tireotropi ipofisari e della tiroide. Dopo 8 settimane di somministrazione di una dose sostitutiva di levotiroxina, l'attività tiroidea viene soppressa per almeno 4 settimane.⁶⁷ Prima di valutare la funzionalità della ghiandola negli animali che hanno assunto levotiroxina si consiglia attualmente di sospendere il trattamento e misurare i livelli di T_4 , fT_4 e TSH dopo 8 settimane. Se l'integrazione ormonale si è protratta per molti mesi, è possibile che gli elementi tireotropi siano andati incontro ad atrofia significativa e che il ripristino dell'asse ipofisi-ipotalamo-tiroide richieda un periodo di tempo superiore alle 8 settimane. Nell'uomo, il recupero in seguito a somministrazione protratta di levotiroxina talvolta richiede più di un anno, durante il quale possono svilupparsi stati di ipotiroidismo clinicamente manifesti.⁶⁸ Pertanto, nei cani che assumono il farmaco per periodi pari o superiori a un anno occorre valutare con attenzione i vantaggi che comporta interrompere la terapia e ripristinare uno stato funzionale normale della tiroide piuttosto che proseguire l'integrazione con levotiroxina.

Nell'uomo, la somministrazione di alcuni farmaci può ridurre l'assorbimento della levotiroxina assunta per via orale. È stato segnalato uno scarso assorbimento del farmaco in pazienti umani ipotiroidei che assumevano contemporaneamente idrossido di alluminio, solfato ferroso o sucralfato.⁶⁹ È possibile che questi composti esercitino gli stessi effetti nel cane, benché manchino studi specifici. Se un cane con ipotiroidismo sottoposto ad integrazione con levotiroxina viene trattato con uno di questi farmaci, è opportuno distanziare le somministrazioni di alcune ore per assicurare un assorbimento adeguato. Inoltre, è consigliabile tenere sotto controllo i livelli sierici di T_4 e TSH per stabilire se sia necessario modificare i dosaggi di levotiroxina.

CONCLUSIONE

I test di funzionalità tiroidea vengono influenzati da numerosi farmaci di diverso tipo. La lista degli agenti che modificano la funzione della tiroide nell'uomo è molto più lunga di quelli sottoposti a valutazione nel cane (Tab. 1). La conoscenza degli agenti farmacologici che modificano i livelli di ormone tiroideo o che innalzano quelli di TSH favorisce un'interpretazione più accurata degli esiti dei test e permette di evitare diagnosi errate di ipotiroidismo e, di conseguenza, il ricorso a trattamenti non necessari.

Come per i risultati di qualsiasi esame di laboratorio, il riscontro di livelli anomali di ormone tiroideo deve essere interpretato alla luce dei dati anamnestici e clinici compatibili con i valori riscontrati. I risultati dei test di funzionalità tiroidea devono essere esaminati con attenzione quando venga riferito l'uso di farmaci, in particolare glucocorticoidi, FANS, fenobarbital, sulfamidici, furosemide o clomipramina. Come per qualsiasi farmaco, è fondamentale tenere conto di posologia e durata del trattamento. Infine, è importante rendersi conto che i diversi meccanismi attraverso cui questi farmaci alterano la funzionalità tiroidea nel cane non sono stati completamente chiariti e che rimangono da valutare gli effetti esercitati a tale livello da numerosi altri prodotti farmacologici.

Bibliografia

- Peterson ME, Melian C, Nichols R: Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *JAVMA* 211:1396-1402, 1997.
- Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME: Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid, and hypothyroid dogs. *J Small Anim Pract* 38: 540-545, 1997.
- Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bruner JM, et al: Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *JAVMA* 212:387-391, 1998.
- Dixon RM, Graham PA, Mooney CT: Serum thyrotropin concentrations: A new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet Rec* 138: 594-595, 1996.
- Laurberg P: Iodothyronine release from the perfused canine thyroid. *Acta Endocrinol Suppl* 236:1-50, 1980.
- Wu SY: Thyrotropin-mediated induction of thyroidal iodothyronine monodeiodinases in the dog. *Endocrinology* 112:417-424, 1983.
- Laurberg P: Iodothyronine release from the perfused canine thyroid following cessation of stimulation: Rapid decline of triiodothyronines in comparison with thyroxine. *J Clin Invest* 65:488-495, 1980.
- Panciera DL: Canine hypothyroidism. Part 1: Clinical findings and control of thyroid hormone secretion and metabolism. *Compend Cont Educ Pract Vet* 12:689-701, 1990.

9. Morley JE: Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev* 2:396-436, 1981.
10. Curran PG, DeGroot LJ: The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocr Rev* 12:135-150, 1991.
11. Torres SM, McKeever PJ, Johnston SD: Hypothyroidism in a dog associated with trimethoprim-sulphadiazine therapy. *Vet Dermatol* 7:105-108, 1996.
12. Hall IA, Campbell KL, Chambers MD, et al: Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *JAVMA* 202:1959-1962, 1993.
13. Cohen HN, Beastall GH, Ratcliffe WA, et al: Effects on human thyroid function of sulphonamide and trimethoprim combination drugs. *Br Med J* 281:646-647, 1980.
14. Cohen HN, Fyffe JA, Ratcliffe WA, et al: Effects of trimethoprim and sulphonamide preparations on the pituitary-thyroid axisofrodents. *J Endocrinol* 91:299-303, 1981.
15. Panciera DL, Post K: Effect of oral administration of sulfadiazine and trimethoprim in combination on thyroid function in dogs. *Can J Vet Res* 56:349-352, 1992.
16. Campbell KL, Nachreiner RF, Schaeffer DJ, et al: Effects of trimethoprim/sulfamethoxazole on endogenous thyroid stimulating hormone concentration in dogs. *World Congr Vet Dermatol* 29, 1996.
17. Campbell KL, Chambers MD, Davis CA: Effects of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid physiology in dogs. *Congr Am Coll Vet Dermatol*:55-56, 1995.
18. Gookin JL, Trepanier LA, Bunch SE: Clinical hypothyroidism associated with trimethoprim-sulfadiazine administration in a dog. *JAVMA* 214:1021, 1028-1031, 1999.
19. Post K, Panciera DL, Clark EG: Lack of effect of trimethoprim and sulfadiazine in combination in mid to late gestation on thyroid function in neonatal dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 47: 477-482, 1993.
20. Larsen PR: Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest* 51:1125-1134, 1972.
21. McConnell RJ: Changes in thyroid function tests during short-term salicylate use. *Metabolism* 48:501-503, 1999.
22. Bishnoi A, Carlson HE, Gruber BL, et al: Effects of commonly prescribed nonsteroidal antiinflammatory drugs on thyroid hormone measurements. *Am J Med* 96:235-238, 1994.
23. Carlson HE, Kaell AT, Schulman PE, et al: Effects of several nonsteroidal antiinflammatory drugs on thyroid function tests. *J Rheumatol* 26:1855-1856, 1999.
24. Ferguson DC, Moore GE, Hoenig M: Carprofen lowers total T_4 and TSH, but not free T_4 concentrations in dogs (abstract). *J Vet Intern Med* 13:243, 1999.
25. Panciera DL, Johnston SA: Effect of etodolac administration on tests of thyroid function in the dog (abstract). *J Vet Intern Med* 16:374, 2002.
26. Ferguson DC: Influence of common drugs on the free thyroxine fraction in canine serum (abstract). *J Vet Intern Med* 3:120, 1989.
27. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, et al: Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T_3). *J Clin Endocrinol Metab* 41:911-920, 1975.
28. Werner SC, Platman SR: Remission of hyperthyroidism (Graves' disease) and altered pattern of serum-thyroxine binding induced by prednisone. *Lancet* 2:751-755, 1965.
29. Torres SM, McKeever PJ, Johnston SD: Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. *Am J Vet Res* 52:416-421, 1991.
30. Daminet S, Paradis M, Refsal KR, et al: Short-term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs. *Can Vet J* 40:411-415, 1999.
31. Laurberg P, Boye N: Propylthiouracil, ipodate, dexamethasone, and periods of fasting induce different variations in serum rT_3 in dogs. *Metabolism* 33:323-325, 1984.
32. Woltz HH, Thompson FN, Kempainen RJ, et al: Effect of prednisone on thyroid gland morphology and plasma thyroxine and triiodothyronine concentrations in the dog. *Am J Vet Res* 44:2000-2003, 1983.
33. Kempainen RJ, Thompson FN, Lorenz MD, et al: Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. *J Endocrinol* 96:293-302, 1983.
34. Moore JE, Ferguson DC, Hoenig M: Effects of oral administration of antiinflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 54:130-135, 1993.
35. Kaptein EM, Moore GE, Ferguson DC, et al: Effects of prednisone on thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine metabolism in normal dogs. *Endocrinology* 130:1669-1679, 1992.
36. Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF: Oral prednisone did not suppress serum thyrotropin in radiothyroidectomized beagles (abstract). *J Vet Intern Med* 12:242, 1998.
37. Goldstein JA, Taurog A: Enhanced biliary excretion of thyroxine glucuronide in rats pretreated with benzpyrene. *Biochem Pharmacol* 17:1049-1065, 1968.
38. Oppenheimer JH, Bernstein G, Surks MI: Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J Clin Invest* 47:1399-1406, 1968.
39. Cavalieri RR, Pitt-Rivers R: The effects of drugs on the distribution and metabolism of thyroid hormones. *Pharmacol Rev* 33:55-80, 1981.
40. Gaskill CL, Burton SA, Gelens HC, et al: Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year. *J Vet Pharmacol Ther* 23:243-249, 2000.
41. Muller PB, Wolfsheimer KJ, Taboada J, et al: Effects of long-term phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. *J Vet Intern Med* 14:157-164, 2000.
42. Gieger TL, Hosgood G, Taboada J, et al: Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Intern Med* 14:277-281, 2000.
43. Gaskill CL, Burton SA, Gelens HC, et al: Effects of phenobarbital treatment on serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs. *JAVMA* 215:489-496, 1999.
44. Kantrowitz LB, Peterson ME, Trepanier LA, et al: Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonvulsants. *JAVMA* 214:1804-1808, 1999.
45. Velicky J, Titlbach M, Lojda Z, et al: Long-term action of potassium bromide on the rat thyroid gland. *Acta Histochem* 100: 11-23, 1998.
46. Paull LC, Scott-Moncrieff JC, DeNicola DB, et al: Effect of potassium bromide (KBr) at anticonvulsant dosages on thyroid function and morphology in dogs (abstract). *J Vet Intern Med* 14:376, 2000.
47. Center SA, Mitchell J, Nachreiner RF, et al: Effects of propranolol on thyroid function in the dog. *Am J Vet Res* 45:109-111, 1984.
48. Sauvage MF, Marquet P, Rousseau A, et al: Relationship between psychotropic drugs and thyroid function: A review. *Toxicol Appl Pharmacol* 149:127-135, 1998.
49. Gulikers KP, Panciera DL: Effect of clomipramine on the canine pituitary-thyroid axis (abstract). *J Vet Intern Med* 16:361, 2002.
50. Stockigt JR, Topliss DJ: Assessment of thyroid function during high-dose furosemide therapy. *Arch Intern Med* 149:973, 1989.
51. Stockigt JR, Lim CF, Barlow JW, et al: Interaction of furosemide with serum thyroxine-binding sites: In vivo and in vitro studies and comparison with other inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 60:1025-1031, 1985.
52. Newnham HH, Hamblin PS, Long F, et al: Effect of oral frusemide on diagnostic indices of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:423-431, 1987.
53. Enbring NH, Engstrom WW: Effects of estrogen and testosterone on circulating thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 19:783-796, 1959.
54. Carr AP, Panciera DL: Hemostatic and endocrine effects of stanozolol on healthy dogs (abstract). *J Vet Intern Med* 11:144, 1997.
55. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al: The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rel* 22:240-254, 2001.
56. Liu PM, Zhang XM, Wu W, et al: Comparison of cardiac electrophysiologic effects of experimental hypothyroidism and chronic oral amiodarone administration in dogs. *Chin Med J (Engl)* 107:375-379, 1994.
57. Laurberg P: Amiodarone inhibits T_4 and T_3 secretion but does not affect T degradation to T_4 in perfused dog thyroid lobes. *Thyroidology* 1-4, April 1988.
58. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, et al: Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol* 138:603-614, 1998.
59. Panciera DL, Helfand SC, Soergel SA: Acute effects of continuous infusions of human recombinant interleukin-2 on serum thyroid hormone concentrations in dogs. *Res Vet Sci* 58:96-97, 1995.
60. Murray LA, Peterson ME: Iodate treatment of hyperthyroidism in cats. *JAVMA* 211:63-67, 1997.
61. Beddows SA, Page SR, Taylor AH, et al: Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol* 38:4397-4403, 1989.
62. Laurberg P: The effect of some iodine-containing radiocontrast agents on iodothyronine secretion from the perfused canine thyroid. *Endocrinology* 111:1904-1908, 1982.
63. Braga M, Coopet DS: Clinical review 129: Oral cholecystographic agents and the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1853-1860, 2001.
64. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, et al: Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 65:1259-1264, 1987.
65. Mendel CM, Frost PH, Cavalieri ER: Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: The role of albumin. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1394-1399, 1986.
66. Hollander CS, Scott RL, Burgess JA, et al: Free fatty acids: A possible regulator of free thyroid hormone levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 27:1219-1223, 1967.
67. Panciera DL, MacEwen EG, Atkins CE, et al: Thyroid function tests in euthyroid dogs treated with L-thyroxine. *Am J Vet Res* 51:22-26, 1990.
68. Berthezene F, Chavrier B, Riou JP, et al: Thyrotropin deficiency after prolonged high levels of plasma thyroid hormones. *Biomedicine* 24:259-264, 1976.
69. Surks MI, Sievert R: Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 333:1688-1694, 1995.