

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**ALOPECIA DIFUSA E ATROFIA DA TIREOIDE ASSOCIADAS À
DEFICIÊNCIA DE ZINCO E SELÊNIO EM OVINOS**

Rubia Avlade Guedes Sampaio

Médica Veterinária

AREIA - PB

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**ALOPECIA DIFUSA E ATROFIA DA TIREOIDE ASSOCIADAS À
DEFICIÊNCIA DE ZINCO E SELÊNIO EM OVINOS**

Rubia Avlade Guedes Sampaio

Orientador: Prof. Dr. Franklin Riet-Correa

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Barbosa de Lucena

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

AREIA - PB

2019

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S192a Sampaio, Rubia Avlade Guedes.

Alopecia difusa e atrofia da tireoide associadas à
deficiência de selênio e zinco em ovinos. / Rubia
Avlade Guedes Sampaio. - Areia, 2019.

38f. : il.

Orientação: Franklin Riet-Correa. Coorientação:
Ricardo Barbosa de Lucena. Dissertação (Mestrado)
UFPB/CCA.

1. Dermatoses. 2. Hipotireoidismo. 3. Doença
Endrócina. 4. Deficiência Mineral. 5. Ruminantes. I.
Riet-Correa, Franklin. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA


RUBIA AVLADE GUEDES SAMPAIO

**ALOPECIA DIFUSA E ATROFIA DA TIREOIDE ASSOCIADAS À
DEFICIÊNCIA DE ZINCO E SELÊNIO EM OVINOS**


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal. Área de Concentração Saúde Animal do Brejo Paraibano.

APROVADA EM 25/02/2019

BANCA EXAMINADORA



Dr. RICARDO BARBOSA DE LUCENA
UFPB
Co-orientador



Dra. SARA VILAR DANTAS SIMÕES
Examinadora



Dr. TEMÍSTOCLES SOARES DE OLIVEIRO NETO
Examinador

Por Deus ter sido meu auxílio e fortaleza e por todas
as maravilhas que Ele já fez na minha vida,
A Ele, a mamãe e a papai,
Dedico.

AGRADECIMENTOS

Eu não sei o que seria de mim sem a mão de Deus na minha vida. Não somente por ter me dado um pai e uma mãe tão presentes, mas por todos os livramentos, pela provisão e por todo o amor em forma de uma vida na minha vida.

Agradeço aos meus pais, Dária e Ruben, por terem sido meu suporte, a representação de Deus na minha vida, por todo o amor, paciência e cuidado.

Aos meus familiares, em especial a Maria Costa, Claudia Costa, Felinto Félix, Tula Sucupira e Everton Fernandes por todo cuidado, atenção e carinho.

Aos meus amigos queridos Veronica e Geneton, Jefferson Martins, Perseu Padre, Rute Drebes, Elayne Cristina, Pamela Lima, Gustavo Henrique, Karen Tavares, Jessyca Pinheiro, Elisama Lima, Xavier, Jonatas Lima, Elioenai Lima, Josehyres (que não preciso nem colocar o sobrenome porque só tem esse nome na terra), por me serem suporte, edificação e por todo o carinho. A Gloria Georgia, Vivianny Duarte, Israel Bilro, Danielly Santos, Camilla Ingrid, Yanna Nascimento, Summer Stewart, Patrícia Lucena, Francisca Barbosa, Thiane Rodrigues, Odete Bezerra, Genecy Bezerra, como sou grata a Deus por ter colocado vocês em minha vida, sou muito grata a vocês por tudo. A Neto Ferreira, Romulo Soares, Daniela Dantas, Fátima Souza, Amabile Arruda, por toda a ajuda, suporte e força durante essa etapa. Todos vocês foram os meus presentes.

Aos colegas do Laboratório de Patologia Animal e do Hospital Veterinário de Areia, Paraíba, pela ajuda e pelos ensinamentos.

Agradeço também ao meu orientador, Ricardo Barbosa de Lucena, pela confiança, paciência e orientação. Agradeço a todos os meus professores, a quem também dedico este trabalho, porque sou fruto do ensinamento e da dedicação de cada um deles.

Como diz Cris Pizzimenti em seu poema Retalhos, “Sou feita de retalhos. Pedacinhos coloridos de cada vida que passa pela minha e que vou costurando na alma. [...] Em cada retalho, uma vida, uma lição, um carinho, uma saudade... Que me tornam mais pessoa, mais humana, mais completa. E penso que é assim mesmo que a vida se faz: de pedaços de outras gentes que vão se tornando parte da gente também.”

A todos vocês, meu muito obrigada.

Sumário

CONSIDERAÇÕES GERAIS	12
----------------------------	----

CAPÍTULO I

ALOPECIA DIFUSA E ATROFIA DA TIREOIDE ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE ZINCO E SELÊNIO EM OVINOS.....	18
Abstract.....	19
1. Introduction.....	20
2. Material and methods.....	21
2.1 Animal ethics	21
2.2 Animal population studied.....	21
2.3 Determination of serum thyroid hormone concentration and serum and hepatic mineral levels.....	22
2.4 Pathology.....	22
3. Results.....	22
3.1 Clinical evaluation	22
3.2 Serum concentrations of thyroid hormones and minerals.....	23
3.3 Pathologic alterations.....	23
4. Discussion.....	24
5. Conclusion.....	26
Reference.....	27
Anexos.....	30
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
REFERÊNCIAS.....	44

"É do buscar e não do achar
que nasce o que eu não conhecia."
Clarice Lispector.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I – ALOPECIA DIFUSA E ATROFIA DA TIREOIDE ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE ZINCO E SELÊNIO EM OVINOS

Figura	Legenda	Pág.
Figura 1.	Alopecia difusa em ovelha adulta associada a distúrbio da tireoide em ovelha adulta.	30
Figura 2.	Micrografia da tireoide e da pele de ovino com hipotireoidismo.	30

ALOPECIA DIFUSA E ATROFIA DA TIREOIDE ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE ZINCO E SELÊNIO EM OVINOS

RESUMO GERAL – Os distúrbios da tireoide afetam substancialmente a qualidade de vida, pois estão associados a uma ampla gama de distúrbios em diferentes órgãos. Dentre os fatores que predispõem à disfunção da tireoide, estudos relatam que altas ou baixas quantidades de ingestão de zinco (Zn) e a deficiência de selênio (Se) podem desencadear o desenvolvimento do hipotireoidismo em decorrência da diminuição da produção dos hormônios produzidos pela tireoide. A deficiência de Zn e Se resulta em lesões cutâneas diretas e indiretas, tanto pela ação dos radicais livres na pele quanto pela disfunção tireoidiana. Objetivou-se nesse estudo descrever casos naturais de alopecia difusa e alterações da tireoide em ovinos com deficiência de Se e Zn. Cinco ovinos adultos acometidos por uma síndrome sistêmica associada à alopecia foram atendidos no Hospital Veterinário. Foram feitos exames clínicos e coleta de sangue para determinar os níveis sanguíneos dos hormônios tireoidianos e dos elementos selênio e zinco. Foram determinadas as concentrações de triiodotironina total (T3), tiroxina total (T4), dos níveis de selênio e zinco no soro, assim como os níveis de ferro, cobalto, cobre, molibidênio, selênio e zinco no fígado. Os ovinos apresentavam acentuada alopecia multifocal a coalescente pelo corpo, pelos ressecados e quebradiços. A pele estava espessada, recoberta por crostas e com marcada descamação. As concentrações séricas de T3 e T4 estavam abaixo dos valores de referência. A quantidade de Zn e Se estavam baixos tanto no soro quanto no fígado. Durante a necropsia foi constatada caquexia associada à atrofia serosa da gordura, além de marcada atrofia da glândula tireoide. Microscopicamente, a tireoide apresentou atrofia multifocal a coalescente, folículos atrofiados e dilatados, infiltração de macrófagos e presença de tecido conjuntivo fibroso. A pele revelou hiperqueratose, edema e ectasia das glândulas sudoríparas. Conclui-se que a doença da tireoide afeta diretamente a pele em decorrência dos hormônios da tireoide possuírem receptores cutâneos, interferindo diretamente na biologia da epiderme, derme e pelos, bem como da importância da suplementação mineral para a homeostase corporal.

Palavras Chave: dermatoses, *hipotireoidismo*, *doença endócrina*, *deficiência mineral*, *ruminantes*.

DIFFUSE ALOPECIA AND THYROID ATROPHY ASSOCIATED WITH ZINC AND SELENIUM DEFICIENCY IN SHEEP

ABSTRACT – Thyroid disorders substantially affect quality of life, as they are associated with a wide range of disorders in different organs. Among the factors that predispose to thyroid dysfunction, studies report that high or low amounts of zinc intake (Zn) and selenium deficiency (Se) may trigger the development of hypothyroidism due to the decrease in the production of hormones produced by the thyroid. Zn and Se deficiency results in direct and indirect cutaneous lesions, both by the action of free radicals on the skin and by thyroid dysfunction. The objective of this study was to describe natural cases of diffuse alopecia and thyroid alterations in sheep with Se and Zn deficiency. Five adult sheep affected by a systemic syndrome associated with alopecia were treated at the Veterinary Hospital. Clinical examinations and blood collection were performed to determine blood serum levels of selenium, zinc and thyroid hormones. Concentrations of total triiodothyronine (T3), total thyroxine (T4), serum levels of selenium and zinc, as well as levels of iron, cobalt, copper, molybdenum, selenium and zinc of the liver were determined. The sheep had pronounced multifocal to coalescent alopecia, with dry and brittle hair. The skin was thick, covered with scabs and with marked scaling. Serum T3 and T4 concentrations were below the reference values. The amount of Zn and Se were low in both serum and liver. Necropsy showed cachexia associated with serous fat atrophy, in addition to marked atrophy of the thyroid gland. Microscopically, the thyroid presented multifocal to coalescent atrophy, atrophied and dilated follicles, infiltration of macrophages and presence of fibrous connective tissue. The skin revealed hyperkeratosis, edema and ectasia of the sweat glands. It is concluded that thyroid disease directly affects the skin as a result of thyroid hormones possessing skin receptors, directly interfering in the biology of the epidermis, dermis and hairs, as well as the importance of mineral supplementation for body homeostasis.

Key words: Dermatoses; Hypothyroidism; Endocrine disease; Mineral deficiency; Ruminants.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os distúrbios da tireoide afetam a qualidade de vida de seres humanos e animais e estão associados a uma ampla gama de distúrbios auto-imunes de órgãos específicos e órgãos não específicos, bem como outras doenças, incluindo déficits neuropsicológicos/psiquiátricos, diminuição do desempenho ventricular esquerdo, distúrbios do intestino, problemas de saúde reprodutiva, fibromialgia, entre outros (OTT *et al.*, 2011).

Numerosos estudos descreveram os efeitos sistêmicos da disfunção da tireoide em pessoas e animais. No entanto, todas as causas e os patomecanismos envolvidos no hipotireoidismo ainda não estão totalmente esclarecidos. Dentre os fatores que predis põem à disfunção da tireoide, estudos relatam que altas ou baixas quantidades de ingestão de zinco podem desencadear o desenvolvimento do hipotireoidismo em decorrência da diminuição da produção dos hormônios produzidos pela tireoide (MEZZOMO; NADAL, 2016). Isso porque o zinco além de ser encontrado na estrutura de numerosos receptores hormonais, é um mineral que medeia os efeitos de muitos hormônios e sua deficiência desencadeia vários problemas funcionais no equilíbrio hormonal. Sendo assim, os hormônios tireoidianos, que tem importante atividade no metabolismo e alimentação, estão significativamente relacionados ao zinco (BALTAÇI; MOGULKOC, 2017).

O selênio é outro importante elemento que participa ativamente da homeostase da glândula tireoide. Uma vez que esse mineral constitui a selenocisteína, um aminoácido semelhante a cisteína, porém com um átomo de Se no lugar do enxofre. A selenocisteína, por sua vez, é um cofator para as 5'-deiodinases, enzimas que agem no fígado, convertendo o T4 em T3r ou em T3 ativo. Se há deficiência de selênio, a atividade das deiodinases (ID) será prejudicada e ocorre hipotireoidismo.

Muitos são os fatores que afetam a maneira como os nutrientes são absorvidos e utilizados pelos animais (SUTTLE, 2010). O desenvolvimento da deficiência depende tanto de sua concentração na dieta como das concentrações dos antagonistas que interferem com sua absorção e a subsequente utilização para os processos metabólicos (RIET-CORREA, 2004), por isso torna-se necessário conhecer as interações dos minerais sobre a saúde do organismo.

A importância do Zinco e do Selênio nas Funções Orgânicas

O zinco (Zn) e o selênio (Se) são elementos essenciais na nutrição e fundamentais para a saúde dos animais e pessoas. Isso, porque, ambos os elementos, protegem o organismo das injúrias oxidativas (BERRA; RIZZO, 2009). A deficiência desses micronutrientes pode resultar em graves danos para diferentes órgãos e tecidos, principalmente para a glândula tireoide e a pele (BERRA; RIZZO, 2009; IBRAHIM et al., 2016; VENTURA et al., 2017). Os hormônios da tireoide, por sua vez, são importantes reguladores da homeostase da epiderme (SAFER, 2011). Desta forma, a deficiência de Zn e Se resulta em lesões cutâneas diretas e indiretas, tanto pela ação dos radicais livres na pele, quanto pela disfunção tireoidiana (BERRA; RIZZO, 2009).

O Zn participa da catalise, constituição ou regulação das funções de mais de 300 metaloenzimas identificadas nos sistemas biológicos, envolvidas no metabolismo de ácidos nucléicos e proteínas e na produção de energia (MCCALL et al., 2000; MARET, 2013). Esse microelemento tem ainda função de manter a integridade das membranas biológicas, protegendo-as da injúria oxidativa (BERRA; RIZZO, 2009; MARET, 2013).

Fisiologicamente, o zinco é vital para o crescimento e desenvolvimento orgânico, maturação sexual e reprodução, adaptação da visão, atividade gustativa e olfatória, armazenamento de insulina, e uma variedade de defesas do sistema imune. A deficiência de zinco pode resultar em retardo no crescimento, disfunção imunológica, hipogonadismo, oligospermia, anorexia, diarreia, perda de peso, defeito na formação do tubo neural de fetos, maior risco de aborto, letargia mental, alopecia e outros problemas de pele. Muitas dessas alterações estão relacionadas com os efeitos primários da hipozincemia na tireoide ou na própria pele (VENTURA et al., 2017).

A hiposselenemia, juntamente com a deficiência de vitamina E é comumente relatada na forma de degeneração, necrose e mineralização muscular em animais de produção em fase de crescimento, conhecida como “doença dos músculos brancos” (RODRIGUEZ et al., 2018). Porém, essa deficiência está também associada a outros numerosos distúrbios, incluindo a necrose simétrica do sistema nervoso central de leitões, insuficiência cardíaca em suínos e pessoas, defeitos na espermatogênese, além de falha na contração do músculo liso do útero de vacas, resultando em retenção de placenta (HOSNEDLOVA et al., 2017). Foi visto também que a deficiência de selênio associada ao baixo nível de outros elementos como

zinco, ácido fólico e cromo predispõe a ansiedade e depressão (BURK; LEVANDER, 2006). Baixas quantidades desse grupo de nutrientes estão ainda associadas a estresse oxidativo sistêmico e alteração da microflora intestinal, sendo implicado na patogênese da acne vulgar (KATZMAN; LOGAN, 2007). Sendo assim, os baixos níveis de selênio estão associados ao hipotireoidismo (BERRA; RIZZO, 2009; VENTURA et al., 2017).

A Relação do Zinco com a Pele e a Tireoide

Na pele normal o zinco se concentra principalmente na epiderme (AGREN, 1990), onde se encontram as metalotioneínas (MTs), que têm propriedades antioxidantes e participam no armazenamento e transporte do elemento. Estudos imuno-histoquímicos demonstraram que as MTs se concentram nas células basais e estão reduzidas nas demais camadas da epiderme, comprovando que o zinco está envolvido na proliferação e na maturação do epitélio queratinizado (BERRA; RIZZO, 2009).

Estudos indicam que a deficiência de zinco é uma importante causa de hipotireoidismo subclínico e alopecia em humanos (BETSY et al., 2013). Acredita-se que a deficiência desse mineral é um dos principais problemas de saúde pública em países em desenvolvimento. Os efeitos desse micronutriente sobre os níveis dos hormônios tireoidianos e da glândula tireóide em geral ainda não estão claros (IBRAHIM et al., 2016).

O zinco é um metal essencial para atividades catalíticas de muitas enzimas envolvidas no metabolismo de hormônios. Os efeitos do zinco sobre os hormônios da tireoide são complexos e incluem síntese e modo de ação. Os fatores de transcrição da tiroide, que são essenciais para a modulação da expressão gênica, contêm zinco nos resíduos de cisteína. No entanto, estudos mais aprofundados ainda devem ser realizados para determinar a relação entre os níveis de zinco e a produção hormonal, visto que altos níveis de zinco também podem resultar em queda na produção dos hormônios (BALTAÇI; MOGULKOC, 2017).

Estudos em animais e humanos que mostraram baixos níveis de T3 tinham marcada deficiência de zinco (ARTHUT; BECKETT, 1999). Apesar de alguns estudos evidenciarem a relação entre dermatose e alopecia com a deficiência de zinco em pequenos ruminantes (KRAMETTER-FROETSCHER et al., 2005), tais

estudos não conseguiram definir o mecanismo entre tais alterações, como também, não aventaram para uma relação hormonal. Sendo assim, a associação entre deficiência mineral (zinco), tireoidite linfocítica e alopecia em ovinos nunca foi estudada.

A Relação do Selênio com a Pele e a Tireoide

O selênio é um elemento traço que funciona como um cofator para redução de enzimas antioxidantes como a glutathiona peroxidase e certas formas de tioredoxina redutase. A deficiência de selênio é mais comumente vista em regiões em que esse micronutriente é escasso no solo (BARROS, 2001).

A glândula tireóide é caracterizada como um tecido com alta concentração de selênio (0,2 a 2 µg/g), sendo o órgão com a maior quantidade de selênio por grama de tecido, já que essa glândula contém a maioria das selenoproteínas (VENTURA et al., 2017). Uma vez que o selênio é incorporado a selenoproteínas, que têm uma importante atividade antioxidante, esse micronutriente contribui com a defesa antioxidante na tireóide, removendo radicais livres de oxigênio gerados durante a produção dos hormônios da tireoide. Por outro lado, quando incorporado às enzimas iodotironinas desiodases, o selênio desempenha também um papel essencial no metabolismo dos hormônios tireoidianos (SAFER, 2011), como já visto anteriormente.

Portanto, a deficiência de selênio diminui a síntese de hormônios tireoidianos, já que há uma diminuição da função das selenoproteínas, em especial as iodotironinas desiodinases (DIOs), responsáveis pela conversão de T4 em T3 (HOSNEDLOVA et al., 2017). Esta diminuição da produção de hormônios tireoidianos leva à estimulação do eixo hipotalâmico-hipofisário devido à falta do controle de *feedback* negativo, aumentando a produção de TSH (HOSNEDLOVA et al., 2017; VENTURA et al., 2017). O TSH estimula as DIOs a converter T4 em T3, com consequente produção de peróxido de hidrogênio, o qual não é adequadamente removido pelas glutathiona-peroxidases que estão menos ativas e que se acumula no tecido da tiroide, causando dano tireocitário (inflamação), com fibrose subsequente e atrofia da glândula (VENTURA et al., 2017).

Ação dos Hormônios da Tireoide na Pele

Estudos comprovaram que doença da tireoide afeta diretamente a pele (SAFER, 2011; PIÉRARD et al., 2016; VENTURA et al., 2017), provavelmente devido ao fato de que os hormônios da tireoide possuem receptores cutâneos diretos, interferindo diretamente na biologia da epiderme, derme e pelos (SAFER, 2011). Adicionalmente, a ação dos hormônios tireoidianos em outros sistemas pode ter envolvimento da pele, por exemplo, nas doenças autoimunes, que apresentam alterações cutâneas e em outros órgãos (VENTURA et al., 2017).

Foi comprovado que deiodinases (D3) estão ativas na epiderme de cabras, camundongos (VILLAR et al., 2000) e humanos (SCHRODER-VAN DER ELST et al., 1998). Essas enzimas atuam como conversoras do pró-hormônio T₄ para a forma ativa T₃, portanto, regulam a homeostase epidérmica (SAFER, 2011). Nos casos de hipotireoidismo a pele se torna áspera e recoberta com escamas finas (HODAK et al., 1986; REUTER, 1931; HEYMANN, 1992). Estudos de queratinócitos *in vitro* mostraram que a depleção de T₃ resulta em níveis elevados de transglutaminase, que está envolvido na formação do envelope cornificado. Outras análises *in vitro* sugeriram que os queratinócitos com depleção de T₃ possuem níveis diminuídos de ativador de plasminogênio, uma enzima implicada no processo de perda de corneócitos (ISSEROFF et al., 1989), tendo como consequência a hiperqueratose.

A ausência da glândula tireoide em ratos resulta em perda da síntese de esterol epidérmico, interferindo na síntese da vitamina D (ROSENBERG et al., 1986). O hipotireoidismo também pode afetar o desenvolvimento dos grânulos lamelares (Corpos de Odland), que são vitais no estabelecimento de um estrato córneo normal (HANLEY et al., 1997).

Na derme os efeitos do hipotireoidismo tendem a resultar em palidez, devido às mucopolissacaridoses, e aumento do conteúdo dermal (edema) (SAFER, 2011).

No hipotireoidismo, o pelos podem estar secos, ásperos, frágeis e com crescimento lento. Da mesma forma, as unhas podem estar engrossadas, frágeis e apresentarem retardo no crescimento (MULLIN; EASTERN, 1986). Alopecia difusa ou parcial pode ser observada juntamente com a perda do terço lateral da sobrancelha (madarose) em pessoas. A alopecia associada ao hipotireoidismo pode ser mediada por efeitos hormonais tanto na fase inicial quanto na fase de desenvolvimento do pelo (SAFER, 2011).

Pacientes com hipotireoidismo podem sofrer foliculite por *Candida*. Tem sido teorizado que no hipotireoidismo as glândulas sebáceas secretam menor quantidade de sebo, enquanto que os folículos pilosos podem desenvolver uma flora com

menos organismos lipofílicos, que são substituídos por *Candida albicans* (DEKIO et al., 1987).

A *secura* da pele hipotireoidea resulta da diminuição da secreção glandular écrina. O mecanismo para diminuição da sudorese não está clara, embora o glândulas hipotireoideanas estejam atroficas no exame histopatológico (MEANS; DOBSON, 1963). O hipotireoidismo tem sido ainda relatado como uma causa de aumento de eletrólitos no suor, requerendo diferenciação da fibrose cística (SQUIRES; DOLAN, 1989).

CAPÍTULO I

DIFFUSE ALOPECIA AND THYROID ATROPHY ASSOCIATED WITH SELENIUM AND ZINC DEFICIENCY IN SHEEP

Domestic Animal Endocrinology

ARTIGO

Diffuse alopecia and thyroid atrophy associated with selenium and zinc deficiency in sheep

R.A.G. Sampaio^a, F. Riet-Correa^b, F.M.S. Barbosa^a, D.D. Gois^a, R.C. Lima^a, S.V.D. Simões^a,
R.B. Lucena^{a*}

^aVeterinary Hospital, Universidade Federal da Paraíba, Areia, Paraíba, Brazil

^bNational Institute for Agricultural Research (INIA), La Estanzuela, Colonia, Uruguay

*Corresponding author: Veterinary Hospital, Department of Veterinary Sciences,
Universidade Federal da Paraíba, 58397-000, Areia, Paraíba, Brazil. Tel/Fax.: +55-83-
33621700.

Email address: lucena.rb@gmail.com/ ricardolucena@cca.ufpb.br (R.B. Lucena)

Abstract

Thyroid dysfunction substantially affects quality of life due to its association with a wide range of disorders in different organs. Low intake of selenium (Se) and zinc (Zn) can predispose to thyroid alterations, which may result in hypothyroidism. Deficiency of Se and Zn causes direct and indirect skin lesions, both by the action of free radicals on the skin and by thyroid dysfunction. The aim of this study was to describe natural cases of diffuse alopecia and thyroid abnormalities in sheep with Se and Zn deficiency. Five adult sheep presented marked and diffuse alopecia, and the residual hairs were dry and brittle. The skin was thick and crusty, with marked peeling. T3 and T4 serum concentrations were below reference values for the species. Zn and Se concentrations were low in both serum and liver. During necropsy, cachexia associated with serous fat atrophy was observed, and the thyroid glands showed marked atrophy. Microscopically, the thyroid presented multifocal to coalescent atrophy, with atrophied and dilated follicles, macrophage infiltration and the presence of

fibrous connective tissue. The skin revealed hyperkeratosis and edema. It is concluded that thyroid atrophy, alopecia and hyperkeratosis are associated with low serum and liver concentrations of zinc and selenium.

Keywords: Dermatoses; Hypothyroidism; Endocrine disease; Mineral deficiency; Ruminants

1. Introduction

Thyroid hormones activate the nuclear transcription of many genes in practically all cells, influencing the functional activity of the entire organism [6]. Approximately 93% of secreted thyroid hormones consist of thyroxine (T₄), and 7% are triiodothyronine (T₃). However, all thyroxine is eventually converted by deiodinases into triiodothyronine in tissues, so both are functionally important [11].

Thyroid hormone production may be affected by different factors, including mineral deficiencies such as selenium and zinc [17], as these microelements are important for thyroid gland homeostasis. Selenium is stored in the thyroid and is incorporated into selenoproteins, which protect the gland from oxidative injuries during hormone production. Along with zinc, selenium also acts as a cofactor for deiodination reactions, which turn T₄ into T₃. Therefore, in selenium and zinc deficiency, the deionization process is impaired, and hypothyroidism occurs [27].

Thyroid hormones, zinc and selenium also influence epidermal homeostasis. Thyroid hormones interfere directly with the biology of the epidermis, dermis and hair due to direct effects on skin receptors in epidermal keratinocytes, fibroblasts, dermis muscles, sebaceous glands, vascular endothelial cells, Schwann cells and various types of cells that compound the hair follicle [22]. Zinc is essential for the catalytic, structural and regulatory functions of proteins and/or enzymes involved in skin morphogenesis, defense and repair processes [21].

Selenium is present as part of thioredoxin reductase and glutathione peroxidase, which share a major role in cell defense against oxidative stress in the skin and other organs [21].

Among all endocrinopathies, thyroid disorders are not well known in farm animals [15]. To our knowledge, the interaction between selenium and zinc deficiencies in the development of sheep thyroid and skin changes has not been studied. This study aimed to describe natural cases of diffuse alopecia and thyroid alterations in sheep with Se and Zn deficiency.

2. Material and methods

2.1 Animal ethics

This research involved venipuncture blood for hormonal dosages and tissue collection obtained at autopsy of sheep that died spontaneously. The project was approved by the Animal Use Ethics Committee of the Federal University of Paraíba (Approval No. 6983140418).

2.2 Animal population studied

Between 2016 and 2018, a total of 150 sheep were submitted to autopsy. Among these, five sheep (three ewes and two rams) had a history of diffuse skin disease. The sheep were of the Santa Inês breed and were crossbred from Santa Inês and Dorper, belonging to three farms located in the Brejo region of the state of Paraíba, Brazil. Due to the seasonal variability of precipitation in the semiarid region, within each year there are two distinct periods, a wet period from February to August and a dry period from September to January.

2.3 Determination of serum thyroid hormone concentration and serum and hepatic mineral levels

Serum concentrations of total triiodothyronine (T3) and total thyroxine (T4) hormones were measured by chemiluminescence assay (Immulite, 2000; Diagnostic Products Corp, Los Angeles, CA).

The quantitative atomic spectrometry method was used to determine serum levels of selenium, zinc, iron, cobalt and copper. This technique was also used to determine the levels of selenium, zinc, iron, cobalt and copper in liver samples collected during necropsies.

2.4 Pathology

The five sheep died spontaneously, and samples were collected during necropsy from the skin of the limbs, trunk, and head; the thyroid gland; all internal organs; the brain; and bones (femur, rib and vertebrae). Samples were placed in 10% buffered formaldehyde, fixed for 48 hours, routinely processed in paraffin-embedded alcohols and xylols, and cut at 4 μm . The slides were stained with hematoxylin and eosin (HE) for histopathological analysis.

3. Results

3.1 Clinical evaluation

The animals were between three and five years old. They were raised with extensive grazing in the Caatinga, a semiarid region. They did not receive supplementary food and mineral supplementation; iodized salt only. The main complaints were hair loss and progressive weight loss. The cases always occurred from September to November, during the dry period. Sheep deaths have been reported from flocks, affecting only adult sheep; on one farm, these deaths affected 10% (1 out of 10); on another, 30% (3 out of 10); and on another, 40% (3 out of 12). All the animals affected died.

General physical examination revealed apathy, weight loss, hypothermia, weakness and bradycardia. Dermatological evaluation of the five adult sheep (three females and two male sheep) identified diffuse alopecia (Figure 1A). The few areas of the skin that were not

alopecic had dry and brittle hair. The skin was thickened, crusted and markedly peeling (Figure 1B).

3.2 Serum concentrations of thyroid hormones and minerals

T3 concentration ranged from 2.01 to 2.03 nmol / L, and T4 concentration ranged from 40.55 to 45.08 nmol / L. The reference values for the species were 2.04-5.85 nmol / L and 49.68-146.46 nmol / L, respectively [18, 20] (Table 1). Serum and liver zinc and selenium concentrations were low. Serum and hepatic concentrations of copper, cobalt and iron were within normal ranges (Tables 2 and 3).

3.3 Pathologic alterations

During necropsy, the main findings were cachexia, serous fat atrophy, and marked thyroid gland atrophy. Additional changes included periodontitis and mandibular abscess in a crossbred ram, liver abscess in a crossbred ewe, and endometritis and placental retention in a Santa Inês ewe.

Histopathological evaluation of the thyroid revealed multifocal to coalescent atrophy (Figure 2A), characterized by small follicles lined by flattened cells, with little or no colloid inside. On the other hand, some follicles were dilated (Figure 2B). In some areas, there was rupture of the follicle wall, with macrophage infiltration (Figure 2C). In other areas, there was abundant fibrous connective tissue surrounding the atrophic follicles. Microscopic evaluation of the skin revealed hyperkeratosis and marked acanthosis in the epidermis and inside the follicles (Figure 2D).

4. Discussion

Serum thyroid hormone concentrations (TH) below the reference values for the species [20] confirmed hypothyroidism in sheep. Reductions in T3 and T4 levels were

associated with thyroid atrophy, observed during autopsy and histological evaluation of the gland. Thus, it can be considered that the identified hypothyroidism was primary, which occurs when the thyroid tissue is no longer able to produce its hormones [23].

Signs of apathy, hypothermia, bradycardia and skin alterations identified in animals are associated with hypothyroidism. Thyroid hormones influence the metabolic activity of many tissues [11]. Thus, a decreased metabolic rate leads to hypothermia and cold intolerance [9]. Bradycardia is related to the fact that the myocardium is the tissue that has the majority of the body's thyroid hormone receptors, which affects the frequency and duration of action potential of cardiac myocytes [26]. Low T3 levels reduce the rate of systolic depolarization and diastolic repolarization and increase the duration of the action potential and refractory period of the atrioventricular node [19]. Regarding skin changes, *in vitro* studies have suggested that keratinocytes with T3 depletion have decreased levels of plasminogen activator, an enzyme implicated in the loss of corneocytes [14], resulting in hyperkeratosis, a lesion observed in all five sheep affected by thyroid atrophy.

Analysis of serum and hepatic mineral levels showed a significant reduction in selenium and zinc levels, with zinc deficiency being more pronounced, since zinc levels were even more than 50% lower than those found normally in the species. Deficiency of these micronutrients can result in severe damage to different organs and tissues, especially the thyroid gland and skin [7, 13, 27].

The thyroid gland is characterized as a tissue with high selenium concentration, being the organ with the highest amount of selenium per gram of tissue [27]. Selenium depletion can compromise the action of selenoproteins, which remove oxygen free radicals generated during the production of thyroid hormones. Atrophic and fibrotic histological changes identified in the thyroid indicated that the gland had been affected by a chronic process, suggesting that the tissue had suffered slow oxidative damage, as these minerals act in organ defense against radicals [12, 21].

The effects of zinc depletion on the thyroid gland are not yet well understood [13]. It is known that this mineral is a part of and modulates the function of structural proteins [21]. In humans, the relationship between zinc and thyroid function is increasingly evident. People with low levels of this mineral, when given zinc in their diet along with thyroxine treatment, showed considerable improvement in mental depression, as well as regression of skin lesions and hair loss, as well as improved appetite and taste [8].

The changes identified in the skin are also associated with the effect of Se and Zn deficiencies in the skin. Zinc is mainly concentrated in the basal cells of the epidermis [2], where proteins that store this element have antioxidant properties, called metallothioneins (MTs). Deficiency of this element results in MT dysfunction and alterations in the proliferation and maturation of the keratinized epithelium [7]. Zinc deficiency in sheep and goats causes diffuse alopecia, thickening and marked hyperkeratosis and/or parakeratosis in the epidermis and interior of the follicles [16, 24, 25], which are similar to the lesions observed in sheep in this research. However, these studies did not report thyroid lesions. Selenium, in turn, is present in the skin as part of glutathione peroxidase and thioredoxin reductase, which participate in the cellular defense against oxidative stress [12, 21].

The severe disease observed in sheep suggests that the interaction between zinc and selenium deficiency results in more serious injuries than in cases where these deficiencies occur in isolation. Zinc deficiency not associated with selenium deficiency causes diffuse alopecia in goats, called zinc-responsive dermatopathy [24]. In goats, this deficiency is limited to a dermatological condition, and this disease shows a good response to supplementation [16]. In our study, the animals were not supplemented.

In addition to skin lesions caused by mineral deficiency, dermatopathy can be aggravated by deficiency of thyroid hormones. Thyroid hormones act on epidermal homeostasis, and in sheep, mineral deficiencies and hypothyroidism are interrelated conditions [22]. Studies have shown that Zn deficiency can decrease the amount of T3 in

animal and human plasma [3] and that supplementation with this mineral can elevate thyroid hormones [4]. In contrast, thyroid failure may further compromise zinc deficiency, as its hormones are essential for absorption of this mineral. In other words, primary zinc failure will compromise thyroid function, and thyroid failure will secondarily impair absorption of this mineral [5, 8, 10].

The deficiencies may result from deficits in pastures, resulting from low concentrations in the soil (primary deficiency), or from interactions between minerals that modify the soil absorption (secondary deficiency). Zinc deficiency, for example, may result from competition with other nutrients, such as copper and iron [1]. However, in the present study, despite low selenium and zinc levels, the serum concentrations of Cu, Mo, Co and Fe and the liver concentrations of Cu were within normal values for the species, suggesting the occurrence of primary selenium and zinc deficiency in the region.

5. Conclusion

Our study showed that alopecic and hyperkeratotic dermatopathy, associated with systemic weakness and high mortality in sheep in Northeast Brazil, is associated with low concentrations of selenium and zinc in serum and liver and with hypothyroidism. The investigation and development of appropriate control and prevention measures of pasture and soil should be conducted.

Acknowledgments

The authors would like to thank the farmers and the Federal University of Paraíba.

Funding: This work was supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development [grant numbers Universal 429862/2016-4]

Declarations of interest: None.

References

- [1] Abdel-mageed AB, Oehme FW. A review of the biochemical roles, toxicity and interactions of zinc, copper and iron: I. Zinc. *Vet Hum Toxicol*. 1990; 32(1): 34-39.
- [2] Ågren MS. Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatol*. 1990; 180(1): 36-39.
- [3] Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid function. *Br Med Bull*. 1999; 55(3):658-668.
- [4] Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicol*. 2004; 195(1): 69–75.
- [5] Baltaci AK, Mogulkov R. Leptin, NPY, Melatonin and Zinc Levels in Experimental Hypothyroidism and Hyperthyroidism: The Relation to Zinc. *Biochem Genet*. 2017; 55(3) :1-11.
- [6] Bassett JHD, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2003; 213(1): 1-11.
- [7] Berra B, Rizzo AM. Zinc, Selenium and Skin Health: Overview of Their Biochemical and Physiological Functions. In: *Nutritional Cosmetics*. William Andrew Publishing. 2009.
- [8] Betsy A, Binitha MP, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Intern j trichol*. 2013; 5(1): 40-42.
- [9] Catharine RJ, Scott M, Yoran LG. Hipotireoidismo. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. *Tratado de medicina interna veterinária*. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- [10] Chen Shu-Ming, Kuo Cheng-Deng, Ho Low-Tone, Liao Jyh-Fei. Effect of Hypothyroidism on Intestinal Zinc Absorption and Renal Zinc Disposal in Five-Sixths Nephrectomized Rats. *Jap J Physiol*. 2005; 55(4): 211-219.
- [11] Hall JE, Guyton AC. *Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

- [12] Ibiebele T, Pols J, Hughes M, Marks G, Williams G, Green A. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(5):1401-1408.
- [13] Ibrahim HS, Rabeh NM, Elden AAS. Effect of Selenium and Zinc Supplementation on Hypothyroidism in Rats. *J Nut Growth.* 2016; 2(2): 16-27.
- [14] Isseroff RR, Chun KT, Rosenberg RM. Triiodothyronine alters the cornification of cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 1989; 120(4): 503–510.
- [15] Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical Biochemistry of domestic animals.* 5th ed. Academic Press, San Diego, 1997.
- [16] Krametter-Froetscher R, Hauser S, Baumgartner W. Zinc-responsive dermatosis in goats suggestive of hereditary malabsorption: two field cases. *Vet Derm.* 2005; 16(4): 269 –275.
- [17] Mezzomo TR, Nadal J. Efeito dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo. *Demetra.* 2016; 11(2): 427-443.
- [18] Nazifi S, Saeb M, Abangah E, Karimi T. Studies on the relationship between thyroid hormones and some trace elements in the blood serum of Iranian fat-tailed sheep. *Vet Arh.* 2008; 78(2): 159–65.
- [19] Olshausen KV, Bischoff S, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Beyer J, Meyer J. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol.* 1989; 63(13): 930–933.
- [20] Paulíková I, Seidel H, Nagy O, Tóthová C, Kováč G. Concentrations of thyroid hormones in various age categories of ruminants and swine. *Acta Vet Beograd.* 2011; 61(5-6): 489–503.
- [21] Richelle M, Sabatier M, Steiling H, Williamson G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc and selenium. *Br J Nutr.* 2006; 96, 1: 227-38.
- [22] Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Derm endocrinol.* 2011; 3(3): 211-215.

- [23] Sales P, Halpern A, Cercato C. O Essencial em Endocrinologia. 1th ed. Rio de Janeiro: Roca, 2018.
- [24] Singer LJ, Herron A, Altman N. Zinc Responsive Dermatopathy in Goats: Two Field Cases. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2000; 39(4):32-35.
- [25] Suliman HB, Abdelrahim AI, Zaeia AM, Shommein AM. Zinc deficiency in sheep: field cases. *Trop An Health Prod.* 1988; 20(1): 47-51.
- [26] Sun ZQ, Ojamaa K, Coetzee WA, Artman M, Klein I. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278(2):302-307.
- [27] Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Intern J endocrinol.* 2017: 1-9.

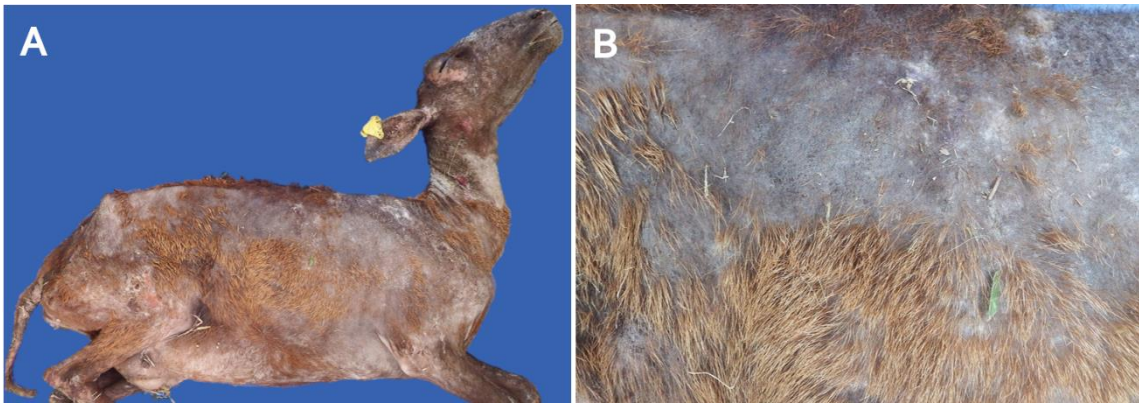


Figure 1. Diffuse alopecia associated with thyroid disorder in adult sheep. (A) Diffuse alopecia in adult sheep. (B) Hyperkeratosis and hyperpigmentation of the skin.

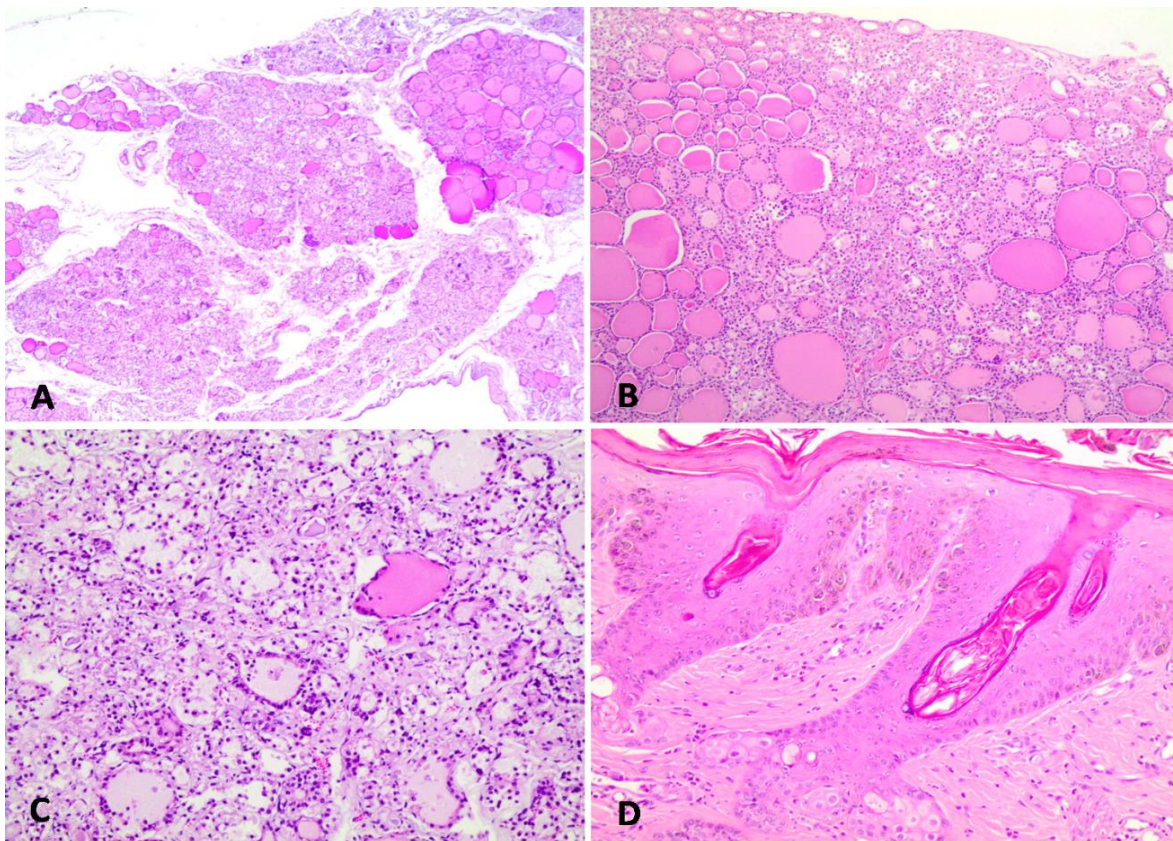


Figure 2. Thyroid and skin micrographs of sheep with hypothyroidism. (A) The architecture of the thyroid gland is markedly altered due to inflammatory infiltration of lymphocytes and replacement of follicles with fibrous connective tissue. HE, obj. 10x. (B) Follicles with an initial colloid degeneration process are noted. HE, obj. 40x. (C) There is marked inflammation and destruction of thyroid follicles. HE, obj. 20x. (D) Degenerated follicles, with vacuolated epithelium and absence of colloid, are observed; in addition, there is marked fibrosis surrounding the follicles. HE, obj. 40x.

Table 1

Thyroid hormone (T3 and T4) levels in sheep with a history of diffuse alopecia and thyroid atrophy.

Hormone(nmol/L)	Sheep					Normal* (nmol/L)
	1	2	3	4	5	
T3	2.23	NA	2.01	2.05	2.03	2.04-5.85
T4	40.58	NA	40.55	45.08	41.03	49.68-146.46

Table 2

Serum mineral levels in sheep with a history of diffuse alopecia and thyroid atrophy.

Minerals(μ g/ mL)	Sheep					Normal* (μ g/mL)
	1	2	3	4	5	
Co	1,1	NA	1,4	1,2	0,7	0.18-2.0
Cu	0.8	NA	0.99	1.3	0.8	0.75-1.7
Fe	1.03	NA	1.35	1.43	1.55	0.9-2.7
Mo	3.04	NA	3.9	3.04	3.65	1.0-5.0
Se	40	NA	50	20	25	60-200
Zn	0.35	NA	0.30	0.20	0.18	0.55-1.2

Co: cobalt; Cu: copper; Fe: iron; Mo: molybdenum; Se: selenium; Zn: zinc; NA: not evaluated.

Table 3

Mineral levels in mg/kg (ppm) in the liver of sheep with a history of diffuse alopecia and thyroid atrophy submitted to autopsy.

Minerals (µg/mL)	Sheep					Normal* (µg/mL)
	1	2	3	4	5	
Cu	168	187	194	233	124	135-500
Fe	288	302	204	244	344	181-380
Zn	34,6	55,4	60,0	32,1	29,8	101-200

Cu: copper; Fe: iron; Zn: zinc; NA: not evaluated.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os distúrbios da tireoide afetam a qualidade de vida de seres humanos e animais e estão associados a muitos distúrbios de órgãos específicos e órgãos não específicos. Altas ou baixas quantidades de zinco predispõem à disfunção da tireoide podendo desencadear o desenvolvimento do hipotireoidismo em decorrência da diminuição da produção dos hormônios produzidos pela tireoide, isso ocorre devido o zinco estar na estrutura de numerosos receptores hormonais e mediar efeitos de muitos hormônios. Sua deficiência desencadeia vários problemas funcionais no equilíbrio hormonal. Por isso, os hormônios tireoideanos estão significativamente relacionados ao zinco.

O selênio é outro importante elemento que participa ativamente da homeostase da glândula tireoide por atuar nas deiodinases que convertem o T4 em T3, e por seu armazenamento na tireoide. Muitos são os fatores que afetam a maneira como os nutrientes são absorvidos e utilizados pelos animais. O desenvolvimento da deficiência depende tanto de sua concentração na dieta como das concentrações dos antagonistas que interferem com sua absorção e a subsequente utilização para os processos metabólicos, por isso torna-se necessário conhecer as interações dos minerais sobre a saúde do organismo.

A doença da tireoide afeta diretamente a pele, provavelmente devido ao fato de que os hormônios da tireoide possuem receptores cutâneos diretos, interferindo diretamente na biologia da epiderme, derme e pelos. Adicionalmente, a ação dos hormônios tireoideanos em outros sistemas pode ter envolvimento da pele, por exemplo, nas doenças autoimunes, que apresentam alterações cutâneas e em outros órgãos.

REFERÊNCIAS

ÅGREN, M. S. Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatology*, v. 180, n. 1, p. 36-39, 1990.

ARTHUR, J.R.; BECKETT, G.J. Thyroid function. *British Medical Bulletin*, V.55: 658-668. 1999.

BALTACI, A.K.; MOGULKOC, R. Leptin, NPY, Melatonin and Zinc Levels in Experimental Hypothyroidism and Hyperthyroidism: The Relation to Zinc. *Biochemical Genetics* 2017:1-11.

BARROS, C.S.L. 2001 Deficiência de Selênio e vitamina E, p.312-320. In: RIET-CORREA, F., SCHILD, A.L., MENDEZ, M.C. & LEMOS, R.R.A. (ED.). *Doenças de ruminantes e equinos*. Vol. 2. 2ª ed. Editora Varela, São Paulo.

BERRA, B.; RIZZO, A.M. Zinc, Selenium and Skin Health: Overview of Their Biochemical and Physiological Functions. In: *Nutritional Cosmetics*. William Andrew Publishing, 2009. p. 139-158.

BETSY, A.; BINITHA, M. P.; SARITA, S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *International journal of trichology*, v. 5, n. 1, p. 40, 2013.

BURK, R.F; LEVANDER, O.A. Selenium. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th Edition. Shils M.E., et al. (eds.). Lipincott, Williams and Wilkins, 2006; 312-25.

DEKIO, S.; IMAOKA, C.; JIDOI, J. Candida folliculitis associated with hypothyroidism. *British Journal of Dermatology*, v.117:663–664. 1987.

FLEMING, J.; GHOSE, A.; HARRISON, P.R. Molecular mechanisms of cancer prevention by selenium compounds. *Nutr Cancer* 40: 42–49. 2001.

(HOFFMANN, P.R. Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Arch Immunol Ther Exp* 2007;55:289-97.

HANLEY, K.; DEVASKAR, U.P.; HICKS, S.J.; JIANG, Y.; CRUMRINE, D.; ELIAS, P.M.; WILLIAMS, M. L.; FEINGOLD, K.R. Hypothyroidism delays fetal stratum corneum development in mice. *Pediatric Research*, v. 42.p:610. 1997.

HEYMANN, W.R. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v.26. p:885. 1992.

HERDT, T.H.; HOFF, B. The Use of Blood Analysis to Evaluate Trace Mineral Status in Ruminant Livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal*, v.27, p255–283. 2011.

HODAK, E.; DAVID, M.; FEUERMAN, E.J. Palmoplantar keratoderma in association with myxedema. *Acta Dermato-Venereologica (Stockh)*, v.66. p:354–357. 1986

HOSNEDLOVA, B.; KEPINSKA, M.; SKALICKOVA, S.; FERNANDEZ, C.; RUTTKAY-NEDECKY, B.; MALEVU, T.D.; SOCHOR, J.; BARON, M.; MELCOVA, M.; ZIDKOVA, J.; KIZEK, R. A summary of new findings on the biological effects of selenium in selected animal species—a critical review. *International journal of molecular sciences*, v. 18, n. 10, p. 2209, 2017.

IBRAHIM, H.S.; RABEH, N.M.; ELDEN, A.A.S. Effect of Selenium and Zinc Supplementation on Hypothyroidism in Rats. *ARC Journal of Nutrition and Growth (AJNG)*, v.2. P.16-27. 2016.

ISSEROFF, R.R.; CHUN, K.T.; ROSENBERG, R.M. Triiodothyronine alters the cornification of cultured human keratinocytes. *British Journal of Dermatology*, V.120. P:503–510. 1989.

KATZMAN, M.; LOGAN, A.C. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Medical hypotheses*, v. 69, n. 5, p. 1080-1084, 2007.

MARET, W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Advances in nutrition*, v. 4, n. 1, p. 82-91, 2013.

MARQUES, A.V.S.; SOARES, P.C.; RIET-CORREA, F.; MOTA, I.O.; SILVA, T.L.A.; BORBA NETO, A.V.; SOARES, F.A.P.; ALENCAR, S.P. Teores séricos e hepáticos de cobre, ferro, molibdênio e zinco em ovinos e caprinos no estado de Pernambuco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.31, n.5. p:398-406. 2011.

MCCALL, K.A.; HUANG, C.; FIERKE, C.A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *The Journal of nutrition*, v. 130, n. 5, p. 1437-1446, 2000.

MCKENZIE, R.C. Selenium, ultraviolet radiation and the skin. *Clin Exp Dermatol* 25: 631–636. 2000.

MEANS, M.A.; DOBSON, R.L. Cytological changes in the sweat gland in hypothyroidism. *JAMA*, v.186. p:113. 1963.

MEZZOMO, T. R.; NADAL, J. Efeito dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo. *Demetra*, v.11, n.2. p. 427-443. 2016. doi: 10.12957/demetra.2016.18304

MULLIN, G.E.; EASTERN, J.S. Cutaneous signs of thyroid disease. *American Family Physician*, v.34. p:93–98. 1986.

OTT, J.; PROMBERGER, R.; KOBER, F.; NEUHOLD, N.; TEA, M.; HUBER, J. C.; HERMANN, M. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case–control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid*, v.21.p 161-167. 2011.

PIÉRARD, G.E.; PIÉRARD-FRANCHIMONT, C.; HERMANNNS-LÊ, T. Hormones and the skin. P. 107-11, 2016. In: ANDRE, P.; HANEKE, E.; MARINI, L.; ROWLAND, C.P. (eds) *Cosmetic Medicine and Surgery*, CRC Press, Boca Raton, Flórida.

REUTER, M.J. Histopathology of the skin in myxedema. *Arch Dermatol Syphilol*, v.24. p:55–71. 1931.

RICHELE, M.; SABATIER, M.; STEILING, H.; WILLIAMSON, G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc and selenium. *British Journal of Nutrition*, V.96, 227–238. 2006.

RIET-CORREA, F. *Suplementação mineral em pequenos ruminantes no Semi-Árido*. *Ciência Veterinária Tropical*, Recife, 2004. v. 7, n. 2/3, p. 112-130.

RODRIGUEZ, A.M.; SCHILD, C.O.; CANTÓN, G.J.; RIET-CORREA, F.; ARMENDANO, J.I.; CAFFARENA, R.D.; BRAMBILLA, E.C.; GARCÍA, J.A.; MORRELL, E.L.; POPPENGA, R.; GIANNITTI, F. White muscle disease in three selenium deficient beef and dairy calves in Argentina and Uruguay. *Ciência Rural*, v. 48, n. 5, 2018.

SAFER, J.D. Thyroid hormone action on skin. *Dermato-endocrinology*, v. 3, n. 3, p. 211-215, 2011.

SCHRODER-VAN der Elst JP, van der Heide, D.; de Escobar GM, Obregon MJ. Iodothyronine deiodinase activities in fetal rat tissues at several levels of iodine deficiency: a role for the skin in 3,5,30-triiodothyronine economy? *Endocrinology*, v.139. p:2229–2234. 1998.

SQUIRES, L.; DOLAN, T.F. Abnormal sweat chloride in auto-immune hypothyroidism. *Clinical Pediatrics*, v.28. p:535–536. 1989.

SUTTLE, N.F. *Mineral Nutrition of Livestock*. 4 ed. CABI Publishing, Oxfordshire. 2010. 587p.

TOKARNIA, C.H.; DOBEREINER, J.; MORAES, S.S.; PEIXOTO, P.V. Deficiências e desequilíbrios minerais em bovinos e ovinos revisão dos estudos realizados no Brasil de 1987 a 1998. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 19, n.2, p:47-62. 1999

VENTURA, M.; MELO, M.; CARRILHO, F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *International journal of endocrinology*, v. 2017, 2017.

VILLAR, D.; NICHOLS, F.; ARTHUR, J.R. ; DICKS, P. ; CANNAVAN, A.; KENNEDY, D.G.; RHIND, S.M. Type II and type III monodeiodinase activities in the skin of untreated and propylthiouracil-treated cashmere goats. *Research in Veterinary Science*, V.68:119–123. 2000.