

ARTUR JORGE SANTOS MARTINS

**ESTUDO DE INCIDÊNCIA DE
HIPERTIROIDISMO FELINO**

ORIENTADOR: DR. HUGO VILHENA

CO-ORIENTADOR: PROFESSORA DOUTORA ANA GODINHO

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

LISBOA

2012

ARTUR JORGE SANTOS MARTINS

**ESTUDO DE INCIDÊNCIA DE
HIPERTIROIDISMO FELINO**

Dissertação apresentada para obtenção do
Grau de Mestre em Medicina Veterinária no
Curso de Mestrado em Medicina Veterinária
conferido pela Faculdade de Medicina
Veterinária da Universidade Lusófona de
Humanidades e Tecnologias

Orientador: Dr. Hugo Vilhena

Co-Orientador: Prof. Doutora Ana Godinho

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

LISBOA

2012

AGRADECIMENTOS

Quero deixar o meu sincero Obrigado a todos aqueles que de alguma forma me ajudaram a nível profissional ou emocional, tornando possível a finalização desta última etapa de estudante, Muito Obrigado!

Por tornarem possível a realização desta tese, quero agradecer toda a disponibilidade, preocupação e ajuda, assim como a possibilidade de realização de estágio no Hospital Veterinário de Baixo de Vouga à Dr.^a Sónia Miranda e ao Dr. Artur Alves e a todo o corpo clínico do Hospital, aos recepcionistas, as enfermeiras e aos estagiários pelo Profissionalismo, Qualidade e Apoio que recebi, o meu Obrigado!

Ao Dr. Hugo Vilhena por ter aceitado ser meu orientador, pela sua disponibilidade, dedicação e compreensão. Obrigado!

Pelo seu apoio, ajuda, sabedoria, disponibilidade e compreensão o meus agradecimentos ao Dr. Pedro Almeida.

Por ter aceitado ser minha co-orientador, à Professora Doutora Ana Godinho.

Ao Professor Mauro Bragança, pela sua disponibilidade, compreensão e sabedoria.

Pela amizade, apoio e paciência, quero agradecer, ao José Miguel e ao Luís Taleigo.

A minha família, Sr. Manuel e a D. Luísa, por todo o apoio, amor, carinho e sacrifício feito, tornando esta etapa possível de realizar, e finalmente à Luísa pelo enorme papel que têm na minha vida. Muito Obrigado

RESUMO

O Hipertiroidismo Felino é uma endocrinopatia emergente em felinos geriátricos nos últimos 20 anos. É caracterizada pela elevada produção de hormonas tiróideias, originando sinais clínicos multisistémicos por vezes inespecíficos, tornando o seu diagnóstico um desafio. O diagnóstico é estabelecido maioritariamente com base no aumento da concentração sérica de tiroxina (T_4) total e no quadro clínico. O tratamento pode ser realizado através de três modalidades distintas, o manejo médico, a tiroidectomia e a radioterapia.

A sua etiologia permanece desconhecida, sendo considerada actualmente uma doença multifactorial, com elevada incidência e prevalência em diversos Países, como EUA, Reino Unido e Alemanha. A sua incidência em Portugal é desconhecida. Actualmente os factores de risco mais preponderantes são a idade geriátrica, e o contacto com químicos goitrogénicos presentes no alimento ou no ambiente. A raça europeu comum apresenta maior predisposição para o desenvolvimento da doença, as raças Himalaia e Siâmes apresentam menor risco.

O presente estudo foi realizado com os objectivos de determinar a incidência de hipertiroidismo felino na região de Aveiro entre Outubro de 2010 e Janeiro de 2012 e os seus potenciais factores de risco. A incidência de hipertiroidismo em animais com idade ≥ 8 anos foi 7,69% e 9,84% em animais com idade ≥ 10 anos. Gatos mais geriátricos, assim como animais do sexo masculino apresentam maior predisposição ao desenvolvimento da doença.

Palavras-chave: Hipertiroidismo; Tiróide; Tiroxina; Felino; Incidência

ABSTRACT

The Feline Hyperthyroidism is an endocrinopathy emerging in geriatric cats in the last 20 years. It is characterized by increased production of thyroid hormones, resulting in a diversity of clinical signs, often nonspecific, that can make the diagnostic difficult a challenge. The diagnosis is made mainly based on the increase in serum thyroxine (T4) and total clinical picture. The treatment can be performed through three distinct modes, the medical management, thyroidectomy and radiotherapy.

Its etiology remains unknown, being currently considered a multifactorial disease with high prevalence in several countries such as USA, UK and Germany. Its prevalence is unknown in Portugal. Currently the most prevalent risk factors are geriatric age and the contact with goitrogenic chemistries in the food and the environment. The European Common breed is more predisposed to developing the disease, the Himalayan and Siamese breeds have a lower risk.

This study was conducted with the objective of determining the prevalence of feline hyperthyroidism in the region of Aveiro between October 2010 and January 2012 and their potential risk factors. The prevalence of feline hyperthyroidism in animals with aged ≥ 8 years was 7.69% and 9.84% in animals with aged ≥ 10 years. More geriatric cats and male animals have a higher predisposition to disease development.

Keywords: Hyperthyroidism, Thyroid, Thyroxine, Feline; Incidence

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%: Percentagem

µg: Micrograma

$^{99m}\text{TcO}_4^-$: Pertecnetato radioactivo

α: alfa

β: Beta

γ: Gamma

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

BID: Duas vezes ao dia

BFR: Retardantes Brominados de Chama

BUN: Ureia (Blood urea nitrogen)

Ca^{2+} : Cálcio

cAMP: Concentração de adenosina monofosfato cíclica

CMD: Cardiomiopatia Dilatada

CMH: Cardiomiopatia Hipertrófica

CRE: Creatinina

DIT: diiodotirosina

dl: decilitro

EC: Europeu Comum

EUA: Estados Unidos América

FA: Fosfatase Alcalina

G: Proteína Guanina

G_i : Acção Inibidora da Proteína Guanina

G_{i1} : Subunidade 1 da acção Inibidora da Proteína Guanina

G₁₂: Subunidade 2 da acção Inibidora da Proteína Guanina

G₁₃: Subunidade 3 da acção Inibidora da Proteína Guanina

G_s: Acção Estimuladora da Proteína Guanina

GI: Gastrointestinal

HF: Hipertiroidismo Felino

HVBV: Hospital Veterinário de Baixo de Vouga

I¹³¹: Iodo radioactivo

I⁻: Iodeto

I₂: Iodo

IC: Intervalo Confiança

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IRC: Insuficiência Renal Crónica

L: Litro

LDH: Lactato desidrogenase

mCi: MiliCurie

mm: milímetro

mm³: milímetro cúbico

MIT: Monoiodotirosina

nmol: Nanomol

O₂: Oxigénio

PBDE: Éter de Difenil Polibromado

PD: Polidipsia

PLO: Organogel Pluránico de Lecitina

PO: Via oral (per os)

PU: Poliúria

RAAS: Sistema Renina-angiotensina-aldosterona

RR: Risco Relativo

RVS: Resistência Vascular Sistêmica

Rx: Raio-X

SID: Uma vez ao dia

SNS: Sistema Nervoso Simpático

T₃: Triiodotironina

T₄: Tiroxina

TFG: Taxa de filtração glomerular

TG: Tiroglobulina

TGI: Trato Gastro-Intestinal

TID: Três vezes ao dia

TRH: Hormona Libertadora de Tirotropina

TSH: Hormona Estimuladora da Tiróide

TSI: Imunoglobulina Estimuladora da Tiróide

UI: Unidades Internacionais

ÍNDICE

HIPERTIROIDISMO FELINO.....	11
1. INTRODUÇÃO	11
1.1. FISIOLOGIA.....	11
1.1.1. Síntese das Hormonas da Tiróide	11
1.1.2. Transporte das Hormonas da Tiróides	12
1.1.3. Regulação das Hormonas da Tiróide	12
1.1.4. Resposta da Tiróide a Diferentes Concentrações de Iodo	13
1.2. ETIOPATOGENIA	14
1.3. SINAIS CLÍNICOS.....	21
1.3.1. Sinais Gastrointestinais	23
1.3.2. Poliúria e/ou Polidipsia	24
1.3.3. Sinais Nervosos e Musculares.....	25
1.3.4. Sinais Cardiovasculares.....	26
1.3.5. Bócio da tiróide.....	27
1.3.6. Sinais Respiratórios.....	28
1.3.7. Sinais Dermatológicos	28
1.3.8. <i>Thyroid Storm</i>	29
1.4. DIAGNÓSTICO	30
1.4.1. Hematologia	30
1.4.2. Testes Bíoquímicos	31
1.4.2.1. Enzimas Hepáticas	31
1.4.2.2. Creatinina, Ureia e Taxa de Filtração Glomerular	32
1.4.2.3. Fósforo e Cálcio.....	33
1.4.2.4. Outras Alterações Clinicopatológicas	33
1.4.3. Análise de Urina	34
1.4.4. Testes Imagiológicos.....	34
1.4.4.1. Radiografia	34
1.4.4.2. Ecocardiografia.....	35
1.4.4.3. Ecografia da Tiróide	35
1.4.4.4. Cintigrafia.....	35

1.4.5.	Testes Endócrinos.....	36
1.4.5.1.	Concentração Total das Hormonas da Tiróide	36
1.4.5.2.	Concentração Basal de Tiroxina Livre	37
1.4.5.3.	Teste de supressão com Triiodotironina	38
1.4.5.4.	Teste de estimulação com hormona libertadora de Tirotropina	40
1.4.5.5.	Teste de estimulação com hormona estimuladora da Tiróide	40
1.5.	TRATAMENTO	42
1.5.1.	Médico	42
1.5.1.1.	Metimazol	43
1.5.1.2.	Carbimazol	45
1.5.1.3.	Propanolol e Atenolol	45
1.5.1.4.	Iodo estável	46
1.5.1.5.	Ipodato de Cálcio ou Ácido Ipanóico	46
1.5.2.	Cirúrgico	46
1.5.3.	Radioactivo	48
1.5.4.	Injecção percutânea de Etanol e Termoterapia	48
1.5.5.	Efeito do tratamento na função renal.....	49
1.6.	OBJECTIVO.....	50
2.	MATERIAS E MÉTODOS	51
2.1.	Recolha de Dados para o Estudo	51
2.2.	CrITÉrio de Inclusão ou Exclusão.....	51
2.3.	Colheita de Amostras.....	51
2.4.	CrITÉrio de Diagnóstico de Hipertiroidismo	52
2.5.	Estatística.....	52
3.	RESULTADOS.....	54
4.	DISCUSSÃO.....	58
5.	CONCLUSÃO	61
	BIBLIOGRAFIA.....	62
	APÊNDICE 1:	I

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. SINAIS CLÍNICOS OBSERVADOS PELOS PROPRIETÁRIOS DE GATOS HIPERTIROIDEUS .	22
TABELA 2. ALTERAÇÕES OBSERVADAS AO EXAME FÍSICO DE GATOS HIPERTIROIDEUS	23
TABELA 3. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA, RELATIVAMENTE AOS DIVERSOS FACTORES DE RISCO.....	54
TABELA 4. DESCRIÇÃO E VALORES LABORATORIAIS DOS 6 GATOS HIPERTIROIDEUS.....	55
TABELA 5. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS BINÁRIAS PARA O HIPERTIROIDISMO FELINO.....	56
TABELA 6. MOTIVO DA CONSULTA.....	56
TABELA 7. ALTERAÇÕES AO EXAME FÍSICO	57

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. BOX-PLOTS: MEDIANA DE IDADE DOS ANIMAIS COM OU SEM HIPERTIROIDISMO	55
FIGURA 3. IMAGEM ECOGRÁFICA DO LÓBULO ESQUERDO DA TIRÓIDE DO CASO 2	57
FIGURA 2. HIPERPLASIA DA TIRÓIDE	57

HIPERTIROIDISMO FELINO

1. INTRODUÇÃO

1.1. FISIOLOGIA

A Tiróide é constituída por diversos folículos, que por sua vez possuem no interior uma substância de coloração homogénea denominada colóide, onde são armazenadas as hormonas da tiróide. No espaço intersticial encontram-se as células parafoliculares ou células C, responsáveis pela secreção de calcitonina, importante na regulação do Cálcio (Ca^{2+}) (Cunningham & Klein, 2007). A glândula paratireóide encontra-se dividida em glândulas paratireóides externas e internas. As glândulas paratireóides externas situam-se caudalmente a tiróide, enquanto as internas estão embutidas no parênquima da tiróide, próximas da superfície medial (König & Liebich, 2004). As glândulas paratireóides, secretam a paratormona responsável pela regulação do cálcio no sangue (Mooney 2010).

1.1.1. Síntese das Hormonas da Tiróide

Na síntese de hormonas da tiróide são necessárias duas moléculas fundamentais, a tirosina, que faz parte de uma molécula maior denominada tiroglobulina (TG) produzida nas células foliculares e secretada no colóide e o iodo (I_2) que é convertido em iodeto (I^-), no tracto gastrointestinal (TGI) e posteriormente transportada para a tiróide, ocorrendo a sua fixação a tirosina por transporte activo (Cunningham & Klein, 2007). O envolvimento da enzima peroxidase, é essencial na oxidação do I_2 em I^- , assim como, na incorporação do I^- na TG e posterior ligação da molécula de tirosina a moléculas de I^- , originando as hormonas da tiróide (Trepainer, 2007).

A molécula de tirosina pode ligar-se até duas moléculas de I^- designa-se monoiodotirosina (MIT) ou diiodotirosina (DIT), dependendo se ocorre respectivamente ligação de uma ou duas moléculas de I^- . A ligação de duas moléculas de tirosina iodada, originam as hormonas da tiróide. Duas moléculas de DIT originam a hormona T_4 , enquanto uma molécula de DIT e uma de MIT originam a T_3 . Uma vez sintetizadas as hormonas

tiroideias permanecem armazenadas no espaço extracelular até serem libertadas (Cunningham & Klein, 2007).

A endocitose das hormonas tiroideias para o interior das células foliculares e a fusão da TG com os lisossomas, origina o fraccionamento da ligação de tironina e tirosina iodada com a molécula de TG por parte das enzimas lisossomais. A tironina é libertada através da membrana basal da célula, enquanto a T₃ e T₄ são desiodadas pela enzima desiodinase, proporcionando a reciclagem do iodo e da molécula de tirosina para a formação de novas hormonas (Cunningham & Klein, 2007).

1.1.2. Transporte das Hormonas da Tiróides

As hormonas da tiróide são transportadas ao longo do sistema vascular ligadas a proteínas plasmáticas específicas. A proteína mais importante no transporte das hormonas tiroideias é TG, possuindo elevada afinidade para a T₄, no entanto possui pouca capacidade de transporte devido a sua baixa concentração plasmática. A TG foi reportada também como transportadora da hormona T₃ em todos os animais domésticos, excepto em gatos (Cunningham & Klein, 2007).

A albumina, a seguir à TG é a proteína plasmática de maior importância no transporte das hormonas, em grande parte devido a sua elevada concentração plasmática que lhe proporciona uma elevada capacidade de transporte, contrapondo com a sua baixa afinidade pelas hormonas T₃ e T₄. Outra proteína plasmática presente em todas as espécies é a pré-albumina ligadora da tiroxina, específica para a T₄, com uma especificidade e capacidade situada entre a TG e a albumina. A proteína pré-albumina ligadora da tiroxina advém da migração de proteínas durante o decorrer da electroforese, não sofrendo síntese na medula (Cunningham & Klein, 2007).

1.1.3. Regulação das Hormonas da Tiróide

A concentração das hormonas tiroideias é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, através de um efeito de feedback negativo. A hormona libertadora de tirotropina (TRH) secretada no hipotálamo é responsável pela libertação hormona estimuladora da tiróide (TSH) pela hipófise. A tirotropina, estimula síntese e libertação de T₄ em quantidades inferiores a T₃ pela glândula tiróide. Intracelularmente a T₃, derivada da desionização da T₄ na

glândula hipófise, promove a diminuição da concentração da TSH (Scott-Moncrieff & Guphill-Yoran, 2005).

A secreção de TRH crê-se que possa ser influenciada pela concentração de hormonas tiroideias, pois o seu aumento pode levar à diminuição da síntese e secreção de TRH. Outras hormonas capazes de inibir a secreção de TSH incluem a dopamina, somatostatina, serotonina e glucocorticóides, enquanto as prostaglandinas, α -adrenérgicos agonistas e a TRH, aumentam a secreção de TSH (Scott-Moncrieff & Guphill-Yoran, 2005).

1.1.4. Resposta da Tiróide a Diferentes Concentrações de Iodo

Supõe-se que a resposta da glândula tiróide a diferentes concentrações de iodo seja semelhante à que ocorre noutras espécies. Deficiências em I_2 , originam uma estimulação crónica da tiróide para produzir hormonas tiroideias suficientes, levando a hipertrofia e eventual hiperplasia nodular. Em períodos de concentrações excessivas de I_2 , o mesmo é transportado para a tiróide e inibido temporariamente, ao mesmo tempo que ocorre uma diminuição da libertação de hormonas tiroideias por diminuição da estimulação da tiróide através do feedback negativo da glândula hipófise (Edinboro *et al.*, 2010).

1.2. ETIOPATOGENIA

O Hipertireoidismo Felino foi descrito pela primeira vez no gato em 1979. No entanto o seu diagnóstico pode ser um desafio devido ao seu efeito multisistémico. A doença resulta do aumento da produção e secreção de hormonas tiroideias (Feldman & Nelson, 2004).

Supõe-se que o aumento da incidência esteja relacionado com uma maior conhecimento da doença por parte dos médicos veterinários, de meios de diagnóstico mais desenvolvidos, ao aumento da população felina doméstica e da sua maior longevidade de vida ou simplesmente a um aumento da sua incidência da doença

Supõe-se que o aumento da incidência da doença esteja relacionada com o crescimento da população felina doméstica a nível Mundial, a sua maior afluência aos centros de atendimento médico-veterinário e a maior sensibilização dos proprietários para prestar cuidados médicos, levando que os felinos tenham actualmente uma maior longevidade, assim como a um maior conhecimento da doença por parte dos médicos veterinários. Deste modo, as doenças geriátricas têm cada vez mais preponderância na população felina (Martin *et al.*, 2000; Melián & Alenza, 2008; Scherk, 2009).

O hipertireoidismo tornou-se uma doença emergente nas últimas três décadas, sendo hoje considerada a doença endócrina mais frequentemente diagnosticada em felinos geriátricos nos Estados Unidos da América (EUA), Europa, Austrália, Nova Zelândia, Canada e Japão e menos frequente noutras partes do Mundo (Peterson & Ward, 2007; De Wet *et al.*, 2009; Scherk, 2009), levando a ponderar a inserção do teste de medição da concentração sérica de T₄ no painel de saúde geriátrico (Melián & Alenza, 2008). No sul da Europa, nomeadamente na Península Ibérica, a descrição de casos diagnosticados de HF têm apresentado uma incidência com pouca relevância, podendo a razão estar associada a factores genéticos, nutricionais, ambientais, ou a uma menor sensibilização dos clínicos para a doença em todas as suas dimensões (Lobo *et al.*, 2004).

Dois estudos epidemiológicos realizados, um em Hospitais Veterinários da América do Norte e outro na Alemanha vão de encontro ao aumento da incidência desta doença nos últimos anos. No estudo realizado em nove Hospitais da América do Norte a prevalência de hipertiroidismo felino no período de 1978-1982 era de 0,1%, contudo no período de 1993-1997 essa prevalência subiu para 2%. Neste mesmo estudo pode ser verificado que no período de 1978-1998, houve um crescimento significativo da prevalência desta doença, quando comparada com o crescimento ocorrido na prevalência de diabetes mellitus ou insuficiência renal. Neste 20 anos a prevalência de casos HF nos Hospitais Americanos rondou o 2,1%, enquanto o de diabetes mellitus e insuficiência renal, foram 0,7% e 0,25% respectivamente (Edinboro *et al.*, 2004). Na Alemanha o aumento da prevalência da doença foi segundo Kraft, citado por De Wet (2009), 0,2% em 1987-1994 para 2,6% em 1998.

Estudos de prevalência da doença em gatos geriátricos a nível Europeu, foram realizados na Alemanha onde foi reportada uma prevalência de 11,4% em gatos com 8 ou mais anos, estimando-se que a mesma se eleva aos 25%, quando a população felina têm 13 ou mais anos (Sassnau, 2006) e no Reino Unido, onde foi observado em Hospitais de primeira opinião uma prevalência de 16,34% em gatos com 9 ou mais anos, correspondendo a uma incidência anual de 7,4%, confirmando a elevada frequência de HF em gatos geriátricos no Reino Unido (Wakeling *et al.*, 2011). No Japão estima-se que a prevalência de hipertiroidismo em gatos idosos seja de 8,9% (Miyamoto *et al.*, 2002), enquanto em Hong Kong o hipertiroidismo felino é menos frequente em gatos idosos, tendo uma prevalência de 3,93% (De Wet *et al.*, 2009).

O Hipertiroidismo Felino afecta maioritariamente animais de idade média a avançada, sendo a idade média ao diagnóstico entre os 12 a 13 anos. Contudo os casos reportados abrangem uma faixa etária dos 4 aos 22 anos de idade, tendo apenas 5% dos animais idade inferior a 10 anos na altura do diagnóstico (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005; Melián & Alenza, 2008). No entanto o HF não pode ser considerado uma doença exclusiva de animais geriátricos, tendo sido recentemente reportado um caso de um hipertiroidismo juvenil num gato de 8 meses, no entanto e devido ao seu diferente aspecto histopatológico, semelhante a uma hiperplasia difusa da tiroide, típico de casos de hipotiroidismo, foi considerado tratar-se de uma possível doença de etiologia distinta (Gordon *et al.*, 2003).

As alterações patológicas observadas em gatos hipertiroídeos são maioritariamente benignas, com a hiperplasia adenomatosa ou o adenoma presente em 98-99% dos casos (Peterson & Ward, 2007; Scherk, 2009). O HF encontra-se com maior frequência associado à presença de uma hiperplasia funcional adenomatosa de um lobo tiróideo (30%), ou mais frequentemente de ambos os lobos (70%), provocando uma secreção excessiva das hormonas tiroideias (Mooney, 2005), que em condições normais seriam reguladas pela acção directa da hormona estimuladora da tiróide, libertada pela hipófise. Menos de 2% dos gatos apresentam carcinoma da tiróide, presumindo-se que este tipo de tumor maligno possa ter uma etiopatogenia distinta das lesões benignas observadas mais frequentemente (Peterson & Ward, 2007). Apesar de na maioria dos casos ambos os lobos da tiróide estarem afectados, não existe qualquer relação física entre ambos, sugerindo a existência de algum factor de circulação interna ou externa que possa influenciar o desenvolvimento da afecção em ambos lobos tiróideos (Feldman & Nelson, 2004).

A sua etiologia permanece desconhecida, apesar dos diversos estudos epidemiológicos realizados até ao momento em diversos países. Nenhum estudo foi capaz de determinar isoladamente um factor dominante responsável pelo desenvolvimento da doença, supondo o HF uma doença multifactorial. Actualmente os principais factores que aparentam ter um papel preponderante na patogenia do hipertiroidismo é o contacto com um ou vários químicos goitrogénicos presentes na alimentação ou ambiente, em detrimento das concentrações elevadas de iodo na alimentação. Mutações a nível dos genes receptores da hormona estimuladora da tiróide ou das proteínas guanosina trifosfato (proteína G) aparentam ter também um papel importante na patogenia da doença, ao contrário dos factores auto-imunes ou circulatórios (Peterson & Ward, 2007).

Devido ao facto de a maioria dos casos de hipertiroidismo felino afectarem ambos os lóbulos da tiróide, especulou-se que esta doença fosse similar a doença de Graves, a etiologia mais frequente do hipertiroidismo humano (Mooney & Peterson, 2004; Peterson & Ward, 2007). A Doença de Graves é uma doença auto-imune em que as imunoglobulinas se ligam aos receptores de membrana da TSH, induzindo uma contínua produção e secreção das hormonas pela glândula tiróide (ou seja, os anticorpos desempenham uma função idêntica à TSH). Os primeiros estudos realizados sugeriram como principal etiologia para o HF a presença de imunoglobulinas estimuladoras da tiróide (TSI) (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005; Peterson & Ward, 2007). Estudos posteriores e mais recentes, efectuados em

gatos hipertiroídeos, foram incapazes de detectar a presença de TSI (Mooney, 2005). Contudo, foram verificados valores elevados de imunoglobulinas estimuladores do crescimento, no entanto a sua função na patogenia do hipertiroidismo continua por determinar (Feldman & Nelson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

Em termos clínicos e histopatológicos a HF é muito semelhante ao bócio adenomatoso tóxico, a segunda causa principal de hipertiroidismo humano (Melián & Alenza, 2008). O tecido tiróideo adenomatoso dos felinos mantém a sua aparência histológica e continua a desenvolver-se quando transplantado para ratos de laboratórios, sucedendo o mesmo quando cultivado em meio livre de TSH (Mooney, 2005; Peterson & Ward, 2007).

Aparentemente o bócio adenomatoso tóxico humano apresenta uma etiologia multifactorial, podendo dever-se a mutações somáticas ao nível dos genes receptores da TSH e da proteína G com acção estimuladora (G_s), resultando numa desregulação no crescimento e função das hormonas tiróideas, ou ainda, a defeitos na transdução de sinal proteína G - concentração intracelular da adenosina monofostato cíclica (cAMP) ou alterações na subunidade α da proteína G_s e G com acção inibidora (G_i) (Ward *et al.*, 2010). A TSH e a proteína G têm um papel fundamental na regulação intracelular da cAMP. A proliferação celular e a produção hormonal são reguladas pela cascata de transdução de sinal, receptores TSH- Proteína G- cAMP, tornando as células tiroideas únicas e levando a que qualquer anomalia neste sinal de transdução resulte numa doença da tiróide iminente. Anomalias ao nível da transdução de sinal podem originar um desequilíbrio na activação normal da proteína G_i em favor da proteína G_s , ocorrendo um aumento da produção de células da tiróide (Peterson & Ward, 2007).

Devidas às suas semelhanças, vários procedimentos laboratoriais similares, realizados com recurso a diversas técnicas, foram realizados na tentativa provar a envolvimento destes factores na patogenia do HF. Estudos realizados no sentido de determinar qual a expressão da proteína G no desenvolvimento do hipertiroidismo felino, concluíram recentemente que ocorria um decréscimo na expressão da subunidade α da proteína G_i em gatos hipertiroídeos, comparativamente a gatos eutiroídeos, o que não sucedia com a subunidade α da proteína G_s , semelhante por sua vez em gatos hiper ou eutiroídeos (Hammer *et al.*, 2000; Ward *et al.*, 2005). Posteriormente um estudo determinou que o subtipo G_{i2} dos 3 subtipos existentes da proteína $G_{i\alpha}$ (G_{i1} , G_{i2} , G_{i3}), era o que sofria uma diminuição de expressão ao contrário dos outros que permaneciam iguais, levando a uma

diminuição da inibição da cAMP e respectivo aumento da expressão da proteína G_s (Ward *et al.*, 2005). Estes desenvolvimentos, levaram a considerar que a diminuição de expressão da subunidade α da proteína G_{i2} , apesar de não ser o factor etiológico da doença poderia desempenhar um papel importante no desenvolvimento da mesma (Peterson & Ward, 2007).

Num estudo recente, utilizando técnicas actuais concluí-se que actividade estimuladora da TSH sobre a proteína G é idêntica em gatos hipertiroideos ou eutiroides, sendo pouco provável que a hipótese de alterações de expressão da proteína G_s e G_i , estejam envolvidas na patogénese da doença. Neste mesmo estudo a diminuição da expressão da proteína G_{i2} em gatos hipertiroideos, não foi significativa quando comparada com gatos eutiroides, permanecendo desconhecido a razão responsável pela qual, a diminuição da proteína G_{i2} , leva à diminuição da cAMP (Ward *et al.*, 2010).

Diversos agentes ambientais são responsáveis pela etiopatogenia do bócio nodular tóxico humano, através da sua acção directa na hormona tiróide ou indirecta nos mecanismos reguladores da produção e secreção de hormonas da tiróide (Kass *et al.*, 1999). Devido à semelhança entre doença humana e felina, vários estudos envolvendo diversos factores ambientais dos gatos, entre os quais o uso da liteira, o uso regular de desparasitantes, o contacto com químicos goitrogénicos, o tipo de dieta, o estilo de vida, entre outros, foram realizados, contudo nenhum foi conclusivo na determinação de qualquer factor dominante (Kass *et al.*, 1999; Edinboro *et al.*, 2004; De Wet *et al.*, 2009).

De todos os factores estudados, os que apresentam ter maior preponderância no desenvolvimento do hipertiroidismo, é a idade média a avançada, animais sem acesso ao exterior que usam o areão para as suas necessidades, gatos cuja alimentação baseia-se maioritariamente em alimento em lata (Kass *et al.*, 1999; Wakeling *et al.*, 2009). Raças como Himalayan e Siames são referenciadas como tendo um risco baixo de desenvolvimento de hipertiroidismo (Kass *et al.*, 1999), contrariamente a raças indeterminadas que têm elevado risco (Wakeling *et al.*, 2009). Contudo num estudo realizado em Hong Kong, raças indeterminadas parecem ter menos tendência para o diagnóstico de hipertiroidismo do que qualquer outra raça pura.

O factor sexo por sua vez permanece indeterminado, já que estudos anteriores apontavam um maior risco associado ao sexo feminino (Kass *et al.*, 1999; Edinboro *et al.*, 2004; Olczack *et al.*, 2005), contudo estudos mais recentes apontam um risco semelhante para

ambos os sexos (Wakeling *et al.*, 2009), também neste estudo o uso regular de desparasitantes não foi considerado um factor de risco para o desenvolvimento de hipertiroidismo, como se suponha anteriormente (Kass *et al.*, 1999).

Desde de que foi considerado como um potencial factor risco para o hipertiroidismo felino, diversos estudos têm sido realizados no sentido de determinar o efeito do alimento húmido em lata no desenvolvimento da doença. Animais que se alimentam de qualquer tipo de comida em lata, tem aproximadamente o dobro do risco de desenvolver a doença (Kass *et al.*, 1999), principalmente quando os alimentos possuem sabor a fígado, peixe ou vísceras de aves, devido à maior proporção de iodo que contêm. Devido a esta associação entre a dieta e o hipertiroidismo, as concentrações de iodo foram consideradas como uma causa progressiva de desenvolvimento da doença (Mooney, 2005), contudo o papel do iodo no hipertiroidismo permanece por descobrir. Diversos estudos verificaram que este tipo de alimentação poderia apresentar níveis excessivos de iodo, quando comparado com outro tipo de alimento (Edinboro *et al.*, 2010).

Um estudo recente verificou que este tipo de alimento (alimento em lata), poderia apresentar níveis de concentração excessivos de I_2 , comparativamente a outros tipos de alimento (ex: alimento seco). No mesmo estudo constata-se que entre 1980 e 2000 a concentração de I_2 no alimento comercial para gatos variava entre níveis não detectáveis e níveis excessivos, podendo inadvertidamente ter contribuído para a recente epidemia do HF (Edinboro *et al.*, 2010).

Semelhantemente ao iodo, existem muitos outros materiais goitrogénicos (ex: resorcinol, policlorinato bifenil, polifenol, isoflavona) a que os gatos podem ser expostos, tanto a nível ambiental como alimentar, contribuindo para o desenvolvimento do hipertiroidismo. Os materiais goitrogénicos através da sua acção directa na tiróide, reduzem a síntese de hormonas tiroideias e consequente diminuição da concentração de T_4 , levando ao aumento da secreção de TSH e consequente desenvolvimento de hiperplasia da tiróide. A maioria destes goitrogénicos é metabolizada em glucuronidato, através de um processo lento nos gatos (Peterson & Ward, 2007).

Recentemente tem-se estudado os retardantes brominados de chama (BFR), como o éter de difenil polibromado (PBDEs), o qual pode actuar na regulação do eixo endócrino tiróico, que foi recentemente detectado em níveis elevados em gatos de interior. Sugere-se que

a existência de elevadas concentrações de PBDEs possa ser devido ao contacto dos animais com produtos tratados com BFR (ex: carpetes, cortinados, vestuário entre outros), assim como através da ingestão por *grooming* de PBDEs existentes no pêlo, que outrora foram voláteis (Scherk, 2009). Estes recentes desenvolvimentos, podem ser a fonte de origem, pelo qual o elevado risco de desenvolvimento de HF, se encontra associado a gatos que vivem predominantemente no interior, que usam o areão, que dormem no chão, tal como aqueles que se alimentam de comida enlatada a base de sabores do mar, visto que todos estes factores aumentam a exposição a PBDEs (Mooney, 2010).

1.3. SINAIS CLÍNICOS

O HF é uma doença de curso progressivo insidioso, induzindo muitos proprietários a subestimarem alguns sinais clínicos que vão surgindo, considerando-os como sinais naturais decorrentes do envelhecimento do seu animal (Mooney & Peterson, 2004). Pelo que muitos proprietários só se deslocam ao veterinário quando a doença se encontra num estado mais avançado. Mais de 50% dos gatos hipertiroideus, surgem à consulta com sinais clínicos decorrentes entre seis meses a um ano. Este atraso, advém dos primeiros sinais clínicos serem equívocos de saúde, já que inicialmente os gatos mantêm o apetite, podendo mesmo estar aumentado e apresentam-se mais activos. Deste modo os proprietários só se apercebem que o seu animal pode estar doente quando observam perda de peso grave ou outros sinais clínicos mais frequentes e graves (Feldman & Nelson, 2004).

Actualmente devido ao maior conhecimento da doença e ao seu rápido e precoce diagnóstico, principalmente devido à implementação de medições de concentrações séricas de T_4 em painéis de saúde de gatos geriátricos. Em alguns casos a doença é diagnosticada, antes de o proprietário suspeitar que o seu animal possa estar doente, levando a que presentemente os animais manifestem menos sinais clínicos do que nas duas últimas décadas (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2005; Melián & Alenza, 2008).

As hormonas da tiróide são responsáveis por agir em diversos mecanismos orgânicos, entre os quais, na regulação da produção de calor, no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos. Também interagem no sistema nervoso, através da estimulação do sistema nervoso (Mooney & Peterson, 2004). Este envolvimento das hormonas tiroideias a nível orgânico, leva a que o seu quadro sintomatológico possa ser muito diversificado, podendo os sinais clínicos apresentarem-se de moderados a graves, dependendo do estado de desenvolvimento da doença, da existência de outras doenças concomitantes, da resposta do organismo aos constantes níveis elevados de concentrações de hormonas tiroideias ou à existência de tratamento em curso que possam camuflar alguns sinais (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008). Os animais podem assim apresentar sinais sugestivos de doença multisistémica ou sinais indicativos de alteração num único órgão (Feldman & Nelson, 2004).

Relativamente à história clínica, de entre a panóplia de sinais clínicos as alterações que mais frequentemente levam os proprietários de gatos hipertiroídeos a consultarem o médico veterinário, são a perda de peso, a polifagia, a poliúria e /ou polidipsia, vômitos e diarreia (Feldman & Nelson, 2004). Outras alterações também frequentes mas menos referidas pelos proprietários são a perda de peso acompanhada de aumento de apetite, hiperactividade, dispnéia, taquipnéia, tosse, alterações dermatológicas (alopécia e pêlo em mau estado) e o aumento do volume fecal (Tabela 1) (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005; Melián & Alenza, 2008).

Aproximadamente 5 a 10% dos gatos hipertiroídeos apresentam uma forma clínica de tireotoxicose denominada de hipertiroidismo apático, em que a presença de sinais clínicos como hipoactividade, depressão e fraqueza surgem em detrimento da hiperactividade, assim como a diminuição do apetite e anorexia (Mooney, 2005). Ao exame físico, as principais alterações observadas são hiperplasia da glândula tiróide (mais frequentemente bilateral), magreza, taquicardia e sopro cardíaco. Outras alterações, menos frequente, são alterações dermatológicas (alopécia e pêlo em mau estado), hiperquinésia, ritmo galope, agressividade, onicogribose, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e ventroflexão do pescoço (Tabela 2) (Melián & Alenza, 2008).

Tabela 1. Sinais Clínicos observados pelos proprietários de gatos hipertiroídeos

Sinal Clínico	Percentagem de gatos
Perda de Peso	85-95%
Polifagia	50-75%
Poliúria/Polidipsia	35-65%
Hiperactividade	30-55%
Vômito	30-45%
Dispneia, Taquipneia ou Tosse	20-40%
Diarreia	15-30%
Aumento do volume fecal	10-20%
Perda de apetite	10-15%
Hipoactividade	10-15%
Fraqueza	5-15%

Adaptado de Melián & Alenza, 2008

A maioria dos gatos com hipertiroidismo apático apresenta outra(s) doença(s) concomitante(s), tal como insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou neoplasia, sendo esta doença a principal responsável pelos sinais clínicos (Mooney, 2005; Melián & Alenza, 2008).

Tabela 2. Alterações observadas ao exame físico de gatos hipertiroideus

Alterações Observadas	Percentagem de gatos
Hiperplasia da tiróide	80-95%
Magreza	60-70%
Taquicardia	40-60%
Sopro Cardíaco	35-55%
Alterações dermatológicas	15-30%
Hiperquinesia	15-20%
Ritmo galope	10-20%
Agressividade	10-15%
Onicogribose	5-10%
Insuficiência Cardíaca Congestiva	2-3%
Ventroflexão do pescoço	1%

Adaptado de Melián & Alenza, 2008

Devido a panóplia de sinais clínicos possíveis de encontrar em gatos hipertiroideus, a ausência de alguns sinais clínicos ou a presença de um sinal solitário, não é fidedigno de exclusão da doença, pois o hipertiroidismo pode ter diversas apresentações (Mooney & Peterson, 2004).

1.3.1. Sinais Gastrointestinais

A perda de peso e a polifagia são os sinais clínicos mais comuns em gatos hipertiroideus. Cerca de 90% dos gatos apresentam perda de peso segundo o proprietário. A perda de peso pode ser leve ou pelo contrário bastante exuberante, dando origem mesmo a estados de caquexia grave. Ela ocorre de forma progressiva e lentamente, tornando-se pouco perceptível aos proprietários, que na maioria das vezes apenas reparam quando a mesma é excessiva (Feldman & Nelson, 2004).

Uma consequência importante do HF é o aumento da taxa metabólica, associado aos níveis elevados de concentrações de hormonas tiroideias, originando o aumento do consumo energético e consequente perda de peso. Devido ao maior gasto energético, as funções

fisiológicas e o trabalho mecânico são realizados com menor eficiência, originando a uma perda de peso progressiva acompanhada de aumento de apetite (Feldman & Nelson, 2004). Apesar do aumento de ingestão de alimento, permanece um balanço energético negativo, ocorrendo uma utilização da energia armazenada e um maior consumo de oxigénio (O₂) e consequente perda de peso, levando a reflectir qual a real explicação para o aumento de apetite (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2005).

Entre 10 a 15% dos gatos hipertiroideos têm períodos de diminuição de apetite alternados com períodos de apetite normal ou aumentado, sendo desconhecida qual a sua razão. Em muitos casos a existência de doenças concomitantes (ex: Insuficiência renal crónica e insuficiência cardíaca) podem contribuir para a diminuição de apetite. Outros sinais gastrointestinais (GI) são o vómito e a diarreia (Melián & Alenza, 2008). O vómito pode ser resultado do consumo voraz de alimento, originando uma distensão gástrica aguda, ou ao efeito directo das hormonas tiroideias nos quimiorreceptores do vómito. A hipermotilidade intestinal parece contribuir para o aumento do volume de defecação e para a diarreia, tal como a má-absorção intestinal e a estorrea podem ser resultado de um excesso de ingestão de alimento gordo, de um esvaziamento gástrico e intestinal rápido. A redução da secreção pancreática exócrina contribui para um aumento da frequência de defecação e diarreia em humanos, contudo em gatos muitos destes mecanismos responsáveis pelos sinais GI ainda não foram completamente estudados (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

1.3.2. Poliúria e/ou Polidipsia

A poliúria e/ou polidipsia, tal como os restantes sinais clínicos de hipertiroidismo, variam de gravidade de individuo para individuo, contudo podem surgir gatos com poliúria (PU) e/ou polidipsia (PD) acentuadas (Feldman & Nelson, 2004). Uma das principais causas de PU/PD é a presença de outra doença concomitante com o HF, uma vez que, a prevalência de insuficiência renal crónica (IRC) aumenta com a idade. Sendo que 31% dos gatos com mais de quinze anos de idade têm IRC, é normal surgirem gatos hipertiroideos que possam ter ou vir a desenvolver IRC (Williams *et al.*, 2010). Contudo a PU/PD pode dever-se a um aumento do fluxo sanguíneo renal, causado pelas hormonas da tiróide, originando um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), da capacidade de reabsorção e/ou secreção dos tubúlos renais e distúrbios na concentração de electrólitos (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

Nos casos em que a concentração de urina seja normal, a poliúria pode ser secundária a uma polidipsia compulsiva devida a uma disfunção hipotalâmica causada por uma tireotoxicose (Melián & Alenza, 2008).

1.3.3. Sinais Nervosos e Musculares

As hormonas tiroideias, apresentam um efeito directo sobre o sistema nervoso, pelo que elevadas concentrações em circulação podem provocar alterações comportamentais, incluindo hiperactividade, irritabilidade, nervosismo e agressividade (Melián & Alenza, 2008). Contudo apenas um terço dos proprietários descrevem o seu gato hipertiroideu como hiperactivo, provavelmente devido à evolução gradual e ao facto de não considerarem um gato activo como doente (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, a hiperactividade pode ser mais perceptível para o veterinário, durante a realização do exame físico do que para o proprietário, pois os gatos permanecem irrequietos, nervosos, podendo mesmo tornarem-se agressivos (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005). Mais de 70% dos veterinários consideram os gatos hipertiroideus, como hiperactivos (Feldman & Nelson, 2004).

Em casa, o estado de ansiedade e nervosismo dos gatos hipertiroideus, manifesta-se por deambulações de um lado para o outro, sem motivo aparente, ou movimentos em círculos. Outro sinal característico é o sono superficial, (Mooney, 2005). Em casos extremos, o aparecimento de tremores, assim como uma expressão facial frenética ou ansiosa e um comprometimento da tolerância ao stresse, são muitas vezes descritos, podendo acções mais stressantes, (ex: colheita de sangue) resultar em stresse respiratório, dispneia, arritmias cardíacas, colapso, e eventualmente fraqueza generalizada, pelo que gatos hipertiroideus devem ser manuseados apropriadamente (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005). Raramente convulsões focais ou generalizadas características de epilepsia podem ser observadas, resolvendo-se ou melhorando após o tratamento do hipertiroidismo (Mooney, 2005).

Alterações musculares, como debilidade e fadiga muscular são alterações frequentemente descritas em pessoas com hipertiroidismo, contudo em gatos são menos comum (Melián & Alenza, 2008). Os proprietários frequentemente descrevem uma diminuição na capacidade de saltar e um rápido cansaço após curto período de exercício físico (Mooney, 2005). Estados graves de fraqueza são raros, contudo podem ocorrer. A apresentação típica nestes casos, é a ventroflexão do pescoço, devido possivelmente a

deficiência em vitaminas, como tiamina, ou situações de hipocalémia (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2005). As deficiências em tiamina e potássio podem ocorrer como consequência do vômito, diarreia, poliúria, perda de peso ou anorexia, pelo que a normalização dos valores, resulta na resolução dos sinais clínicos (Feldman & Nelson, 2004).

1.3.4. Sinais Cardiovasculares

Os sintomas cardiovasculares são comuns em gatos hipertiroídeos e frequentemente são as alterações mais significantes ao exame físico (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005). A taquicardia é das alterações cardíacas mais frequentes em cerca de 50% de todos os gatos afectados apresentam-na, contudo a sua prevalência têm vindo a diminuir, provavelmente pelo diagnóstico precoce da doença (Syme, 2007). Sopros sistólicos, forte choque pré-cordial esquerdo, pulso femoral hipercinético e ritmo galope, são outras alterações cardíacas comuns. Menos frequentemente pode ser identificadas arritmias, particularmente arritmias ectópicas ventriculares e atriais (Mooney & Peterson, 2004; Syme, 2007; Melián & Alenza, 2008). Estudos recentes, relatam uma maior frequência de casos com existência de sopro cardíaco do que taquicardia (Mooney, 2005), tornando o hipertiroidismo como principal diagnóstico para a ocorrência de sopros cardíacos em gatos geriátricos (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

As alterações cardíacas são causadas pelo efeito directo das hormonas tiroideias na musculatura cardíaca e ao seu efeito indirecto sobre o sistema nervoso simpático (SNS), tal como as alterações cardíacas ocorridas na tentativa de compensar a perfusão tecidual periférica alterada. Normalmente esta resposta cardíaca dá lugar ao desenvolvimento de uma cardiomiopatia hipertrofia (CMH) e ocasionalmente uma cardiomiopatia dilatada (CMD). O desenvolvimento de ICC associada a um ritmo galope, efusão pleural e/ou edema pulmonar (tosse, dispneia, sons cardíacos diminuídos e ascite) pode ocorrer, contudo é pouco frequente (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008). É importante reconhecer que nem todos os gatos hipertiroídeos com sintomatologia respiratória têm ICC, havendo uma diversidade de possíveis causas para esta sintomatologia, incluindo intolerância ao calor, assim como a incapacidade para diminuir o elevado ritmo cardíaco em resposta a situações de stresse ou exercício (Syme, 2007).

As cardiomiopatias associadas ao hipertiroidismo são normalmente reversíveis assim que o tratamento é iniciado. Contudo, em alguns casos podem não reverter, persistindo e

podendo mesmo agravar-se, levando a considerar a presença de uma alteração cardíaca anterior ou a existência de uma lesão estrutural não reversível causada pelo hipertiroidismo. Nestes casos a continuidade do tratamento é recomendado, mesmo após a resolução do hipertiroidismo (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

A tireotoxicose parece estar relacionada com o decréscimo de 50% da resistência vascular sistémica (RVS), através do efeito vasodilatador provocado pela acção relaxante directa da T_3 na musculatura lisa dos vasos periféricos. A diminuta RVS e posterior incapacidade de manutenção do volume sanguíneo arterial, promovem a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). A estimulação de reabsorção de sódio renal, leva a um aumento do volume plasmático, que paralelamente com a estimulação da secreção de eritropoietina por parte das hormonas tiroideias, promovem um aumento do volume sanguíneo, e consequente aumento da pré-carga cardíaca e aumento da frequência cardíaca (Syme, 2007).

1.3.5. Bócio da tiróide

A tiróide é uma glândula endócrina situada caudalmente a laringe, constituída por dois lobos situados lateralmente a traqueia, podendo os mesmos ir desde o primeiro ou segundo anel traqueal até ao sexto ou oitavo anel em carnívoros domésticos. Na maioria dos animais estes lobos encontram-se interligados por uma porção de tecido denominado de istmo (König & Liebich, 2004).

Em gatos saudáveis a tiróide não é palpável, contudo em gatos hipertiroideos, a palpação da tiróide é o achado do exame físico mais frequente, sendo que pelo menos cerca de 80% dos gatos com hipertiroidismo apresenta aumento de um ou dois dos lobos tiróideos (Melián & Alenza, 2008). Com a progressão da doença e uma maior experiência clínica, a palpação da tiróide pode ser detectada em 95% dos casos de hipertiroidismo (Mooney, 2005).

Os lóbulos da tiróide estão debilmente interligados aos tecidos circundantes, pelo que o seu aumento promove um deslocamento dos mesmos ventralmente, até à entrada da cavidade torácica, ou ocasionalmente à entrada no mediastino anterior (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005; Melián & Alenza, 2008).

A hiperplasia da tiróide pode ser visível (Mooney, 2005). No entanto a palpação de uma massa cervical não é patognomónico de hipertiroidismo felino, (Feldman & Nelson,

2004) principalmente se houver ausência de alterações clínicas ou laboratoriais compatíveis com a doença (Melián & Alenza, 2008). Massas cervicais podem estar associadas a hiperplasia linfática, hiperplasia/neoplasia da paratiróide, (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005) ou a nódulos da tiróide com crescimento contínuo, podendo os mesmos vir a secretar concentrações elevadas de hormonas tiroideias, pelo que o seu acompanhamento regular é essencial (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

1.3.6. Sinais Respiratórios

Alterações respiratórias, principalmente respiração ofegante e dispneia em repouso, são frequentes em gatos hipertiroideos, contudo tal como a restante sintomatologia a sua prevalência é actualmente menor (Mooney, 2005). A ICC é a principal responsável pela sintomatologia respiratória em gatos hipertiroideos, no entanto também pode dever-se a situações de stresse, hipertermia, diminuição da capacidade respiratória, à existência de derrame pleural ou edema pulmonar (Feldman & Nelson, 2004), à debilidade dos músculos respiratórios devido a uma miopatia crónica (Melián & Alenza, 2008), ou menos frequente devido a uma compressão traqueal causada pela hiperplasia da tiróide (Mooney, 2005).

1.3.7. Sinais Dermatológicos

A hipertermia e intolerância ao calor podem estar na origem das alterações dermatológicas. Em humanos hipertiroideos, as alterações cutâneas são devidas ao aumento da síntese de proteínas, à vasodilatação e à hipertermia, pelo que supõe-se que em gatos seja muito similar (Feldman & Nelson, 2004). Contudo em gatos as alterações dermatológicas são predominantemente observadas em casos graves, e em menor frequência do que as alterações metabólicas (Mooney, 2005). Actualmente a sua prevalência é bastante inferior à registada, há 25 anos, em que 50% dos gatos hipertiroideos apresentavam sinais dermatológicos, provavelmente devido ao diagnóstico mais precoce (Feldman & Nelson, 2004).

A alopecia e a ausência total ou parcial de *grooming* são os sinais dermatológicos mais frequentes em gatos hipertiroideos. Gatos de pelagem curta apresentam frequentemente um pêlo descuidado, e os gatos de pelagem longa, apresentam com maior frequência alopecia simétrica ou assimétrica (Mooney, 2005). Alguns proprietários descrevem ter observado o seu gato a arrancar tufo de pêlo, o que se pensa dever-se à intolerância ao calor (Feldman & Nelson, 2004).

1.3.8. Thyroid Storm

Nos seres humanos, uma forma de tireotoxicose aguda é denominada de *thyroid storm*, representativa de uma mortalidade significativa nos serviços de emergência. A *thyroid storm* é rara e os seus sinais podem passar despercebidos, contribuindo para a elevada % de mortalidade associada a doença. Em seres humanos, ela pode ocorrer em qualquer idade, afectando tanto pacientes eutiroideus, como hipertiroideus tratados ou parcialmente tratados. Em humanos encontra-se bem descrita, contrariamente ao que sucede em Medicina Veterinária, embora esteja descrita em gatos hipertiroideus e em cães com carcinomas funcionais ou com sobredosagem de suplementação de hormonas tiroideias (Ward, 2007).

Embora a sua patogénese permaneça desconhecida, a *thyroid storm* apresenta múltiplos factores envolvidos responsáveis pelo seu desencadeamento, associados a um aumento agudo das hormonas tiroideias em circulação, entre os quais, a descontinuação abrupta do metimazol ou outro fármaco antitiroideu, pela iodoterapia, tireoidectomia, por uma palpação traumática da tiróide, pela administração de compostos iodados ou pela ingestão inapropriada de suplementações excessivas de hormonas tiroideias. A *thyroid storm* pode ainda ser desencadeada por factores de origem não tiróideia, como stresse, infecções, cirurgia não tiróideia, trauma, doenças tromboembólicas ou acidentes vasculares (Ward, 2007).

A *thyroid storm* resulta de uma exacerbação dos diversos possíveis sinais clínicos da tireotoxicose, assim como, o surgimento de sinais mais graves como ausência de função motor resultante de uma tromboembolia, anomalias neurológicas e morte súbita.

O seu diagnóstico é realizado com base na identificação da tireotoxicose, da observação dos sinais clínicos e dos factores desencadeantes do síndrome. O tratamento é obtido através do controlo de quatro parâmetros; redução da produção e secreção de hormonas tiroideias, eliminação dos efeitos periféricos das hormonas tiroideias, fornecimento de suporte sistémico e identificação e eliminação de factor desencadeante (Ward, 2007).

1.4. DIAGNÓSTICO

Em caso de suspeita de hipertiroidismo felino, é recomendada a realização de diversos procedimentos de diagnóstico (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005). Devido ao efeito multisistêmico da doença e à sua frequência em animais geriátricos é essencial a realização de um painel analítico geral que inclua hemograma completo, perfil bioquímico e análise de urina (Melián & Alenza, 2008). Os resultados obtidos, juntamente com o diagnóstico imagiológico e electrocardiográfico, podem ser úteis para fortalecer a suspeita de HF, ou descartar possíveis diagnósticos diferenciais (Shiel & Mooney, 2007), como insuficiência renal, diabetes mellitus, cardiopatia, insuficiência hepática, síndrome de má-absorção e má-assimilação, ou neoplasia (Melián & Alenza, 2008). A realização de um painel analítico geral, pode fornecer informações importantes para decisão do tratamento a instaurar, assim como no prognóstico final (Mooney, 2005). Contudo, a confirmação de diagnóstico apenas é possível através da realização de testes específicos para a função tiróideia (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005).

1.4.1. Hematologia

Uma eritrocitose e macrocitose ligeira a moderada, são as alterações hematológicas mais frequentes em gatos hipertiroideus (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005), cerca de metade dos gatos afectados apresenta o hematócrito elevado (Melián & Alenza, 2008). Estas alterações podem ser o reflexo do efeito directo das hormonas tiróideas sobre os precusores eritroides da medula óssea, através da estimulação de mediadores β -adrenérgicos (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2005; Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008), ou ao excesso de produção de eritropoietina, devido ao aumento do consumo orgânico de oxigénio (Shiel & Mooney, 2007). O excesso de eritropoietina pode levar ao aumento da taxa de diferenciação eritrocitária, assim como à diminuição do seu tempo de maturação, promovendo uma libertação de eritrócitos macrocíticos na circulação (Feldman & Nelson, 2004).

A anemia é rara, sendo que normalmente se encontra associada a casos severos de hipertiroidismo, resultando de uma exaustão da medula óssea, da deficiência em ferro ou outro micronutriente. Os gatos hipertiroideus apresentam maior incidência para a formação de corpos de Heinz, comparativamente, a gatos eutiroideus, contudo os mesmos são inferiores aos típicos corpos de Heinz visíveis em gatos diabéticos (Shiel & Mooney, 2007).

Em termos plaquetários, os gatos hipertiroídeos têm plaquetas de tamanho superior ao dos gatos sãos, permanecendo no entanto os valores de plaquetas dentro da normalidade. O significado destas alterações permanece desconhecido (Mooney, 2005; Shiel & Mooney, 2007).

Alterações leucocitárias são visíveis com moderada frequência em gatos hipertiroídeos, contudo são inespecíficas. Leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia são as alterações mais frequentes, sendo presumível que sejam resultado de uma resposta ao stress. A ocorrência de linfocitose e eosinofilia podem surgir num número reduzido de animais, potencialmente resultado da diminuição do cortisol disponível, devido a um excesso de concentração de hormonas tiroideias em circulação (Shiel & Mooney, 2007).

1.4.2. Testes Bioquímicos

1.4.2.1. Enzimas Hepáticas

As alterações bioquímicas mais frequentes em gatos hipertiroídeos são o aumento das enzimas hepáticas, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (LDH) (Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008). Aproximadamente 75% dos gatos com hipertiroíidismo, têm um aumento da FA e a ALT, e mais de 90% têm aumento de pelo menos uma das enzimas hepáticas (Berent *et al.*, 2007).

Normalmente estas alterações das enzimas hepáticas são consideradas leves a moderadas, contudo aumentos substanciais podem suceder (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005). Casos de HF com aumentos dramáticos da enzima ALT ou FA, superiores a 500 U/L, é recomendado a realização de mais testes de diagnóstico, como ultrasonografia abdominal e possível biopsia hepática, no sentido de descartar uma possível hepatopatia concomitante (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005; Berent *et al.*, 2007), assim como em pacientes cujo o tratamento foi concluído, contudo as concentrações das enzimas hepáticas permanencem elevadas. (Shiel & Mooney, 2007).

Ao exame histopatológico, o fígado dos gatos hipertiroídeos revela apenas alterações discretas e inespecíficas, incluindo aumento da pigmentação intra-celular, agregados mistos de células inflamatórias na região portal e áreas focais de degeneração lipídica. Casos graves podem apresentar ainda infiltração gorda centrilobular juntamente com placas de fibrose no

espaço porta, infiltrado linfocítico e proliferação dos ductos biliares (Mooney, 2005; Berent et al., 2007; Shiel & Mooney, 2007).

Não obstante dos diversos estudos realizados em animais com hipertiroidismo para avaliar as causas responsáveis pelo dano dos hepatócitos, permanece desconhecida a real etiologia para o aumento das enzimas hepáticas em gatos hipertiroideos (Berent *et al.*, 2007). Supõe-se que a má-nutrição, a ICC, as infecções, a hipóxia hepática e o próprio efeito tóxico directo das hormonas da tiróide sobre o fígado, possam contribuir para o aumentos das enzimas hepáticas (Feldman & Nelson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

De todas as enzimas hepáticas, apenas a ALT é específica de necrose hepática, pelo que o aumento da FA, AST e LDH, se deva não só ao dano hepático, mas também a lesões noutros órgãos (Melián & Alenza, 2008). Estudos realizados em felinos, tal como em humanos, mostraram que tanto as isoenzimas do fígado como do osso, contribuem para o aumento da FA em gatos hipertiroideos, podendo mesmo a isoenzima óssea ser responsável em alguns casos por 80% do aumento da actividade total da FA (Shiel & Mooney, 2007).

1.4.2.2. Creatinina, Ureia e Taxa de Filtração Glomerular

As concentrações de BUN e CRE estão inversamente relacionadas com a TFG, pelo que as concentrações tendem a aumentar com o tratamento do hipertiroidismo e consequente diminuição da TFG (Syme, 2007). Elevações leves a moderadas das concentrações de CRE e BUN podem ser encontradas em pouco mais de 20% dos gatos hipertiroideos (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

A concentração de BUN em gatos hipertiroideos tende a ser baixa, devido ao efeito da TFG. No entanto, dietas ricas em proteína e o elevado catabolismo proteico visam o aumento da sua concentração pelo que os gatos hipertiroideos normalmente apresentam um rácio de ureia/creatinina aumentado, que tende a normalizar com o tratamento (Syme, 2007).

Gatos hipertiroideos não azotémicos têm concentrações de CRE significativamente inferiores a gatos eutiroideos da mesma idade, podendo a razão ser a perda de massa muscular. Estas concentrações inferiores de creatinina podem dificultar o diagnóstico de uma eventual doença renal primária em gatos hipertiroideos (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

1.4.2.3. Fósforo e Cálcio

A ocorrência de hiperfosfatemia sem presença de azotemia, foi inicialmente reportada em 20% dos casos de HF, contudo estudos mais recentes apontam para aproximadamente 36% a 43% (Shiel & Mooney, 2007).

Em humanos com tirotoxicose, existe um aumento do risco do desenvolvimento de osteoporose e ocorrência de fractura ósseas, devido ao efeito directo das hormonas tiróideas no tecido ósseo (Mooney & Peterson, 2004; Shiel & Mooney, 2007). A perda de osso leva a libertação de Cálcio, e ao consequente aumento da sua concentração sérica, pelo que é comum em humanos hipertiroideos ocorrer hipercalcémia, hiperfosfatémia, hipoparatiroidismo e uma redução da concentração de vitamina D activa. Estudos realizados em gatos hipertiroideos têm demonstrado diferenças significativas comparativamente com os humanos (Shiel & Mooney, 2007).

Os estudos realizados em gatos hipertiroideos sugerem que apesar da hiperfosfatemia, a concentração de Ca^{2+} total não é afectada, contudo, a concentração de Ca^{2+} ionizado apresenta-se diminuída em mais de 50% dos casos (Mooney, 2005; Shiel & Mooney, 2007). Elevação na concentração da paratohormona é também comum, podendo afectar até 70% dos casos de hipertiroidismo. Contrariamente aos humanos, em gatos a concentração de vitamina D aparenta não ser suprimida (Mooney, 2005).

A etiologia exacta destas alterações e a diferença entre humanos e gatos hipertiroideos permanece desconhecida, assim como as consequências clínicas da hiperfosfatemia, da hipocalcemia ionizada e do hiperparatiroidismo (Mooney & Peterson, 2004).

1.4.2.4. Outras Alterações Clinicopatológicas

A hipocalcemia é uma alteração clínica descrita em mais de 17% dos gatos hipertiroideos, no entanto a sua etiologia permanece desconhecida, ao contrário dos aumentos da concentração de glucose que podem surgir em casos de HF, e cuja etiologia presume-se seja uma resposta ao stresse (Shiel & Mooney, 2007). O Hipertiroidismo felino, tal como o humano, pode ser associado à intolerância à glucose, provavelmente devido à resistência à insulina (Feldman & Nelson, 2004).

Estudos realizados demonstram não haver alterações significativas na concentração sérica de magnésio em circulação em gatos hipertiroideos, contrastando com outras espécies,

onde o hipertiroidismo é responsável pela elevada excreção de magnésio e hipomagnesiemia circulatória (Shiel & Mooney, 2007).

O HF é sugerido como responsável directo ou indirecto pela afecção da absorção, excreção ou utilização de cobalamina, pelo que a ocorrência de hipocobalaminemia em gatos hipertiroideus é possível, contudo existe uma necessidade da realização de mais estudos para determinar a sua real importância (Cook *et al.*, 2011).

Alterações nos parâmetros bioquímicos como o colesterol, sódio, cloreto, bilirrubina, albumina e globulina são raramente associados ao hipertiroidismo. De todas as alterações bioquímicas possíveis de ocorrer no HF, as alterações das enzimas hepáticas, permanecem mais frequentemente associadas à doença (Shiel & Mooney, 2007).

1.4.3. Análise de Urina

A proteinúria é uma alteração comum em gatos hipertiroideus. Um estudo realizado mostrou que cerca de 34% dos gatos hipertiroideus não azotémicos e sem evidências de infecção urinária, têm um rácio proteína/creatinina elevado. Contudo as elevações da proteinúria diminuem na maioria dos gatos após o tratamento, pelo que elevações do rácio proteína/creatinina não são indicativas de desenvolvimento de insuficiência renal, permanecendo desconhecida o seu significado patológico (Syme, 2007).

1.4.4. Testes Imagiológicos

1.4.4.1. Radiografia

A radiografia torácica e abdominal é útil em gatos hipertiroideus, pois ajudam no diagnóstico ou na exclusão de possíveis doenças concomitantes. A sua utilidade pode tornar-se ainda mais saliente se tivermos em atenção a grande diversidade de sinais clínicos, dos diversos sistemas possíveis de ocorrer em gatos hipertiroideus.

O HF provoca frequentemente o desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica reversível. Aproximadamente 50% dos gatos apresentam ao raio-X (Rx) torácico, evidência de cardiomegalia moderada a grave (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008). Apenas menos de 5% dos gatos hipertiroideus apresentam evidências de ICC, com edema pulmonar e/ou derrame pleural (Feldman & Nelson, 2004).

1.4.4.2. Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico, assim como a radiografia cardíaca, permitem obter informação a cerca das alterações cardíacas possíveis de ocorrer em gatos hipertiroídeos. As alterações ecocardiográficas mais frequentemente observadas incluem hipertrofia ventricular esquerda em 70% dos casos, dilatação auricular e ventricular esquerda em 70% e 45% dos casos respectivamente e hipertrofia do septo interventricular, em 40% dos casos de HF. A observação de hipercontractibilidade miocárdica é outra alteração comum possível de ser visualizada ao exame ecográfico (Mooney & Peterson, 2004).

Casos esporádicos de HF podem estar associados a cardiomiopatia dilatada com evidências de redução de contractibilidade miocárdica e dilatação ventricular marcada. Estes casos, surgem normalmente acompanhados de uma evidente ICC (Mooney & Peterson, 2004).

1.4.4.3. Ecografia da Tiróide

A ecografia da tiróide tem sido usada para determinar as dimensões e o volume das glândulas da tiróide em gatos eutiroídeos e hipertiroídeos. Em gatos hipertiroídeos pode ser visível uma glândula tiróide aparentemente aumentada e globosa. (Shiel & Mooney, 2007).

Um estudo recente, avaliou as alterações ecografias pré e pós-tratamento do HF. Inicialmente os gatos hipertiroídeos apresentavam as glândulas tiróides hipertrofiadas, arredondadas, heterogéneas com áreas hipoeecogénicas/anecogénicas, com aumento de volume e hipervascularização. Neste mesmo estudo quando apenas uma das glândulas se encontrava afectada, a contralateral estava frequentemente atrofiada, dificultando a sua visualização ecográfica (Barberet *et al.*, 2010).

1.4.4.4. Cintigrafia

A cintigrafia tiróideia é um diagnóstico imagiológico útil na avaliação de gatos hipertiroídeos. A técnica consiste na absorção de radionuclídeos (tecnécio 99m), como pertecnetato radioactivo ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) pelos tecidos tiróideos ou radioisótopos de iodo (I^{131} ou I^{123}) (Harvey *et al.*, 2009). Contudo a utilização do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ apresenta-se mais vantajosa quando comparada aos radioisótopos de iodo, devido à sua acção similar ao iodo, a sua rápida absorção e o seu curto tempo de semi-vida de aproximadamente 6 horas, permitindo o início do exame em 20 minutos e uma tempo de permanência do material radioactivo no organismo

curto (Feeney & Anderson, 2007). A qualidade da imagem utilizando o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ é semelhante ou superior as obtidas com utilização de radioisótopos de iodo (Melián & Alenza, 2008).

O diagnóstico de hipertiroidismo é realizado tendo em conta o aumento do nível de absorção de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ pelas glândulas da tiróide comparativamente a glândulas salivares (Harvey, et al., 2009). O exame de cintigrafia além da sua utilidade de diagnóstico, é uma mais-valia na determinação do meio terapêutico a instaurar (ex: avaliação do paciente para cirurgia). A cintigrafia da tiróide permite visualizar a localização do tecido tiróideo hiperplásico, ou seja, permite determinar se doença é uni ou bilateral e identificar a presença de tecido tiróideo hiperplásico ectópico (EHTT), presença entre a extensão da base da língua e a base até a cavidade torácica (Feeney & Anderson, 2007; Harvey *et al.*, 2009).

Aproximadamente entre 71 a 77% dos gatos hipertiroideos, apresentam captação tiroideia bilateral, enquanto 23 a 29% captação unilateral. Cerca de 9 a 21% dos casos apresentam captação de EHTT (Feeney & Anderson, 2007). A cintigrafia é útil ainda em casos que a palpação da glândula tiróide não foi bem sucedida, visto permitir visualizar a descida do lóbulo da tiróide para o interior da cavidade torácica (Melián & Alenza, 2008)

1.4.5. Testes Endócrinos

As concentrações elevadas de hormonas tiroideias (T_3 e T_4) em circulação, constituem as alterações bioquímicas características de hipertiroidismo felino. Vários estudos têm sido realizados na avaliação da eficácia da medição da T_4 total, T_3 total e da T_4 livre na confirmação do diagnóstico de hipertiroidismo. A medição da TSH, frequentemente usada em humanos, continua a ser alvo de diversos estudos em gatos, devido a sua especificidade para cada espécie (Shiel & Mooney, 2007).

1.4.5.1. Concentração Total das Hormonas da Tiróide

As elevadas das concentrações totais das hormonas T_3 e T_4 no soro, são as alterações endócrinas encontradas na maioria dos gatos hipertiroideos. Todavia para o diagnóstico de HF, a medição da concentração total de T_4 , é preferível devido a sua maior sensibilidade. Aproximadamente 30% dos gatos hipertiroideos têm concentrações de T_3 total dentro dos valores de referência, enquanto apenas 10% têm concentrações de T_4 total normais (Melián & Alenza, 2008). Devido a significativa proporção de gatos hipertiroideos com concentrações de T_3 total normais, a sua utilização como método de diagnóstico para o HF, é cada vez menos frequente (Peterson *et al.*, 2001).

Em humanos a presença de doenças concomitantes severas de origem não tireóideia, parecem influenciar a supressão da concentração de T_3 total, inibindo a conversão periférica de T_4 em T_3 , contudo em gatos este fenómeno parece ser menos frequente (Shiel & Mooney, 2007). Todavia não é recomendado a medição da concentração de T_3 total para o diagnóstico de hipertireoidismo felino, devendo, quando realizados os resultados serem interpretados juntamente com a concentração de T_4 total (Melián & Alenza, 2008).

Na maioria dos gatos hipertireóides, a concentração de T_4 total em circulação encontra-se elevada (Shiel & Mooney, 2007), podendo atingir valores aproximadamente 20 vezes o limite superior dos valores de referência (Mooney & Peterson, 2004).

Num estudo recente, com um elevado número de animais, cerca de 91, 3% dos gatos hipertireóides não tratados, tinham níveis elevados de concentração de T_4 total, contudo 8,7% dos gatos hipertireóides apresentavam valores normais. No entanto em casos de hipertireoidismo felino moderado, a concentração de T_4 total encontrava-se dentro dos valores de referência em 39% dos gatos (Peterson *et al.*, 2001). Deste modo o diagnóstico de hipertireoidismo felino, não pode ser excluído somente com base em valores normais de T_4 total (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

Gatos hipertireóides podem apresentar concentração de T_4 total normal, em estadios iniciais de doença, devida à síntese de hormonas da tireóideias ter tido começo recentemente, podendo os gatos apresentar sintomas ligeiros ou não apresentarem qualquer sintomatologia, ou devido à ocorrência de flutuações da concentração de T_4 total em circulação em casos de HF moderado. Outra causa possível é a existência de doenças concomitantes moderadas a severas, que suprimem as elevadas concentração de T_4 total pré-existent em gatos com hipertireoidismo. No entanto é improvável a existência de hipertireoidismo, caso o valor de T_4 total encontrar-se na metade inferior dos valores de referência (Peterson *et al.*, 2001).

1.4.5.2. Concentração Basal de Tiroxina Livre

A determinação da concentração de T_4 livre através de diálise de equilíbrio é útil no diagnóstico de hipertireoidismo em gatos, especialmente nos que apresentam valores de T_4 total dentro ou ligeiramente acima dos valores de referência (Peterson *et al.*, 2001).

Em humanos com tireotoxicose, a determinação da concentração de T_4 livre é considerado o teste de diagnóstico de eleição para o hipertireoidismo, devido a ser menos

influenciado pelos factores extra tiróideos que a concentração de T_4 total, fornecendo um reflexo mais preciso do estado da tiróide (Shiel & Mooney, 2007).

Estudos recentes demonstraram que a medição da concentração de T_4 livre por diálise de equilíbrio apresenta uma maior sensibilidade no diagnóstico e hipertiroidismo em gatos, que a medição da concentração de T_4 e T_3 total. Contudo a sua elevada sensibilidade apenas é real em gatos com hipertiroidismo não tratado ou casos de testagem após tratamento com radioisótopos. Neste mesmo estudo observou-se que 98% dos gatos hipertiroideus não tratados tinham concentrações de T_4 livre elevadas, assim como 93% dos gatos com hipertiroidismo moderado (Peterson *et al.*, 2001).

A elevada sensibilidade de diagnóstico da medição da concentração de T_4 livre, é contraposta com a sua perda de especificidade de diagnóstico de gatos doentes eutiroideus (Peterson, *et al.*, 2001; Shiel & Mooney, 2007). Cerca de 6 a 12% dos gatos doentes eutiroideus apresentavam valores de T_4 livre elevados, permanecendo desconhecida a sua razão (Shiel & Mooney, 2007).

As concentrações de T_4 livre devem ser sempre interpretadas com precaução, quando usadas como único meio de diagnóstico para o hipertiroidismo, pois podem originar falsos-positivos, devendo como tal ser sempre interpretadas juntamente com a concentração de T_4 total (Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008). Num estudo recente, onde se pretendia saber qual a existência de hipertiroidismo em gatos com IRC, a concentração de T_4 livre encontrava-se falsamente elevada em 20% dos gatos insuficientes renais eutiroideus (Wakeling *et al.*, 2008).

Concentrações de T_4 total no limiar médio a elevado dos valores de referência e concentrações de T_4 livre elevadas são consistentes com HF, contrastando com as concentrações de T_4 total baixas acompanhadas de concentrações de T_4 livre elevadas, que normalmente são associadas a doenças de origem não tiróideia (Shiel & Mooney, 2007).

1.4.5.3. Teste de supressão com Triiodotironina

A utilização do teste de supressão da T_3 é recomendada apenas em casos de suspeita de hipertiroidismo, em que os níveis de T_4 total encontram-se normais e a T_4 livre é inconclusiva, ou casos em que a T_4 total se encontram nos valores de referência, contudo a realização da T_4 livre é impossível por indisponibilidade da técnica (Melián & Alenza, 2008).

Diversos autores sugerem que a técnica apresenta uma maior utilidade no despiste de hipertiroidismo do que na sua confirmação (Mooney & Peterson, 2004; Shiel & Mooney, 2007).

Em animais saudáveis, a T_3 tem um efeito supressivo na secreção TSH pela pituitária e subsequente produção de T_4 pela glândula tiróide (Mooney & Peterson, 2004). O Teste de supressão à T_3 consiste na administração de liotironina, que através de um feedback negativo, diminui a produção de T_4 pela tiróide (Shiel & Mooney, 2007). A administração de liotironina tem de ser efectuada três vezes ao dia, durante dois dias seguidos, pelo que o teste requer a colaboração dos proprietários. Ao terceiro dia é determinado a concentração basal de T_4 e T_3 e comparada com as concentrações das respectivas hormonas pré-liotironina. A determinação da concentração de T_3 , ao contrário da T_4 , não tem qualquer utilidade de diagnóstico, contudo permitem avaliar se administração de liotironina foi correctamente efectuada, ou não pelos proprietários, caso os níveis de T_3 não aumentem pós-liotironina é provável que a administração tenha sido efectuada incorrectamente, tornando os resultados não fiáveis (Melián & Alenza, 2008).

Em casos de hipertiroidismo, o excesso de hormonas tiroideias em circulação, origina a ocorrência de supressão crónica na produção e secreção de TSH, pelo que o efeito da T_3 na produção de T_4 é mínimo ou nulo, permanecendo as concentrações de T_4 significativamente elevadas após a administração de liotironina em gatos hipertiroideus comparativamente a eutiroideus (Shiel & Mooney, 2007).

Em geral os gatos hipertiroideus apresentam concentrações de T_4 total pós-liotironina superiores a 20nmol/L e supressões que raramente excedem os 30%, enquanto gatos eutiroideus apresentam concentrações de T_4 total inferiores a 20 nmol/L e supressões superiores a 50% (Mooney & Peterson, 2004; Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008).

Apesar de ser uma técnica que não apresenta qualquer reacção adversa, possui diversos inconvenientes, entre os quais o facto de ser um teste prolongado, requerer a colaboração dos proprietários para administração da liotironina e necessitar de uma adequada absorção gastrointestinal (Mooney, 2005; Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008).

1.4.5.4. Teste de estimulação com hormona libertadora de Tirotropina

A utilização do teste de estimulação com TRH é recomendada em situações idênticas as referidas no teste de supressão da T₃, no entanto este é mais vantajoso devido a não necessitar da colaboração dos proprietários para a administração de TRH e de necessitar um menor tempo para a obtenção dos resultados.

O teste de estimulação com TRH, consiste na medição da concentração de T₄ total antes e 4 horas após administração endovenosa de TRH. Em gatos eutiroideus com ou sem doenças concomitantes a administração de TRH provoca um aumento da secreção de TSH e consequente aumento da concentração de T₄ total, contudo em gatos hipertiroideus o mesmo não sucede, devido a uma supressão crónica da secreção de TSH provocada pelas elevadas concentrações de hormonas tiroideias constantes, pelo que nestes animais, a administração de TRH tem um efeito nulo ou mínimo na secreção de TSH e T₄ total (Melián & Alenza, 2008).

Estudos realizados sugerem que elevações das concentrações de T₄ total inferiores a 50% são consistentes com hipertiroidismo felino leve, concentrações de T₄ total superiores a 60% sugestivas de gatos eutiroideus com ou sem doença concomitante, enquanto elevações entre os 50 a 60% são inconclusivas (Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008). Recentemente concluí-se que o teste de estimulação com TRH não pode ser usado para diferenciar gatos hipertiroideus de gatos eutiroideus com doença severa (Shiel & Mooney, 2007).

Reacções adversas após administração de TRH são frequentes, incluindo vómitos, hipersalivação, taquipneia e defecação, no entanto os mesmos são transitórios, surgindo poucos minutos após a sua administração e resolvendo-se normalmente após as 4 horas do teste (Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008).

1.4.5.5. Teste de estimulação com hormona estimuladora da Tiróide

A determinação da concentração de TSH em circulação é geralmente usada como meio de diagnóstico de primeira linha na avaliação da função da tiróide em humanos. Contudo até à data não se encontram desenvolvidos e comercializados testes específicos para a determinação da concentração de TSH felina, utilizando-se na maioria dos estudos realizados testes de medição dos níveis de TSH concebidos para cães e humanos (Shiel & Mooney, 2007).

Investigações recentes foram efectuadas no sentido de avaliar a possibilidade de usar testes de medição da TSH canina, na determinação da concentração de TSH felina. Num estudo foram determinadas as concentrações de TSH em 16 gatos hipertiroideus e 40 gatos eutiroideus, dos quais 20 eram IRC. Todos os gatos hipertiroideus apresentaram valores de TSH inferiores ao limite de detecção do teste de TSH canino, enquanto 35 dos 40 gatos eutiroideus tiveram valores detectáveis (Wakeling, et al., 2008). Devido à sua elevada sensibilidade, a utilização do teste de TSH canino não é útil no diagnóstico de HF, contudo pode ser benéfico na exclusão da doença (Shiel & Mooney, 2007).

Estudos homólogos tem sido realizados usando testes de TSH humanos, contudo a sua viabilidade para a determinação da concentração de TSH felina permanece desconhecida (Shiel & Mooney, 2007).

Gatos hipertiroideus apresentam valores de concentração de T_4 total semelhantes pré e pós administração de TSH, sugerindo que a secreção hormonal pelas glândulas da tiróide nestes gatos é independente do controlo da TSH, ou as concentrações de T_4 total secretadas encontram-se próximas do seu nível máximo de secreção (Shiel & Mooney, 2007; Melián & Alenza, 2008), permitindo diferenciar gatos eutiroideus de gatos hipertiroideus graves, visto que nos animais com HF leve a moderado, os níveis de T_4 total podem estar aumentados pontualmente, possibilitando uma resposta a normal a TSH (Melián & Alenza, 2008).

Outros estudos sugerem o uso da TSH bovina, para realização do teste de estimulação com TSH, contudo a indisponibilidade de formas de administração parenteral, torna a mesma inviável (Melián & Alenza, 2008).

1.5. **T**RATAMENTO

O tratamento do HF tem como objectivo a remoção ou destruição do tecido tiróideo com funcionalidade anormal, inibição farmacológica da sintetização das hormonas tiroideias, ou redução dos efeitos colaterais do excesso de concentração de hormonas tiroideias no tecido periférico (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

1.5.1. **Médico**

O tratamento médico com antitiroideos é uma opção viável para o tratamento crónico em muitos gatos hipertiroideos, contudo o mesmo não é curativo e está dependente de uma adequada colaboração do dono e gato na administração do medicamento, pelo que o seu uso é reservado frequentemente a animais de idade avançada, com doenças concomitantes ou em casos de recusa ou indisponibilidade de tratamento cirúrgico ou radioterapia (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

Os medicamentos antitiroideos bloqueiam a síntese de hormonas da tiróide, o que explica o período de 1 a 4 semanas necessário para a normalização da concentração de T_4 total, motivo pelo qual o tratamento médico é o único meio terapêutico reversível sem efeitos a longo prazo, tornando-se a melhor opção terapêutica para avaliação da deteriorização da função renal quando alcançado o estado eutiroideu (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

O tratamento médico pode também ser usado como antecedente da tiroidectomia, reduzindo o risco da ocorrência de eventuais complicações metabólicas e cardíacas associadas ao hipertiroidismo, assim como na prevenção e controlo da sintomatologia hipertiróica, enquanto se aguarda pela realização do tratamento com iodo radioactivo (Mooney & Peterson, 2004).

Existe uma grande diversidade de medicamentos possíveis de utilizar no tratamento do HF. O metimazol e carbimazol são os mais frequentemente utilizados, no entanto existem outras opções medicamentosas (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

1.5.1.1. Metimazol

O metimazol é actualmente o fármaco antitiróideo mais frequentemente utilizado em medicina veterinária. Independentemente da via de administração, o metimazol bloqueia a síntese de hormonas tiroideias, inibindo a enzima peroxidase tiróica (Trepainer, 2007), no entanto, não bloqueia a ligação da molécula de I_2 a TG ou a libertação das hormonas tiroideias (Mooney & Peterson, 2004).

Estudos farmacocinéticos realizados em gatos saudáveis e hipertiroideos determinaram que o tempo de semi-vida do metimazol após administração oral é relativamente curto, cerca de 2 a 6 horas, levando a hipotetizar que o metimazol poderia ter um efeito prolongado na glândula da tiróide tal como sucede em humanos (Trepainer *et al.*, 2003).

Num estudo realizado em 40 gatos hipertiroideos, a administração oral de uma dose diária de metimazol (5mg metimazol PO, SID), apresentou uma eficácia inferior no restabelecimento do estado eutiroideu comparativamente a administração duas vezes ao dia (2,5mg metimazol PO, BID). A concentração de T_4 foi significativamente mais elevada as 2 e 4 semanas de tratamento, em gatos tratados SID comparativamente aos BID. A percentagem de gatos eutiroideos as 2 semanas, foi de 54% e 87%, se tratados respectivamente com uma administração SID ou BID (Trepainer *et al.*, 2003). Consequentemente a menos que os proprietários sejam incapazes de um maior frequência de administração, o metimazol dividido em duas doses diária é preferível para maximizar a sua eficácia (Trepainer, 2007).

A dose inicial de metimazol varia de 1,25mg a 2,5mg BID. Doses elevadas de 5mg a 7,5mg BID, utilizadas em protocolos originais para gatos hipertiroideos com concentrações de T_4 relativamente elevadas, são provavelmente desnecessárias para o tratamento de gatos com hipertiroidismo leve a moderado devido ao seu diagnóstico precoce, diminuindo o risco elevado de descompensação renal provocado pela rápida descida dos níveis de T_4 . No entanto se as 2 a 4 semanas de tratamento os gatos não aduzirem uma resposta adequada as doses iniciais, as mesmas devem ser reajustadas (Trepainer, 2007; Melián & Alenza, 2008).

O aparecimento reacções adversas ligeiras como vómito, anorexia, depressão e distúrbios GI, são comuns nas primeiras 4 semanas de tratamento, sendo os mesmos transitórios e facilmente resolvido com a redução da dose de metimazol. Contudo problemas

mais graves associados à administração de metimazol incluem escoriações da pele, trombocitopenia, neutropenia, hepatopatias e agranulócitos, sendo requerido nestes casos a descontinuação do tratamento até resolução completa dos problemas, podendo por vezes ser necessário a implementação de tratamento de suporte (Trepainer, 2007).

Recentemente, farmácias veterinárias desenvolveram uma formulação de metimazol em organogel plurânico de lecitina (PLO), para administração transdérmica em gatos (Sartor *et al.*, 2004). A administração transdérmica de metimazol é efectuada na parte interior do pavilhão auricular, ocorrendo uma alternância entre as orelhas a cada aplicação e devendo os proprietários usar sempre luvas e eliminar os resíduos da aplicação anterior com uma gaze húmida antes da nova aplicação (Sartor *et al.*, 2004; Lécuyer *et al.*, 2006; Trepainer, 2007).

A administração transdérmica de uma dose diária única de metimazol, tem mostrado pouca eficácia na redução da concentração de T₄ em gatos hipertiroideos, contudo doses crónicas têm apresentado eficácia substancialmente superior (Sartor *et al.*, 2004; Trepainer, 2007). Estudos recentes demonstram que administração transdérmica de metimazol em PLO resulta numa redução da concentração de T₄ total para valores de referência em 58% dos gatos hipertiroideos após 2 semanas de tratamento, e 67% após 4 semanas de tratamento. No mesmo estudo, a reduzida incidência de efeitos gastrointestinais (GI) após a administração transdérmica de metimazol, sugerem que os mesmos estão directamente relacionados com irritação gástrica provocada pelo metimazol e não pelo efeito mediado pelos quimiorreceptores centrais da “trigger zone” (Sartor *et al.*, 2004).

Nenhuma diferença foi detectada na incidência de escoriações faciais, neutropenia, trombocitopenia ou hepatotoxicidade entre a administração transdérmica de metimazol ou oral (Sartor *et al.*, 2004; Lécuyer *et al.*, 2006).

Apesar da administração transdérmica de metimazol em PLO ser uma opção terapêutica viável no tratamento do hipertiroidismo, a mesma não deve substituir a administração oral de metimazol como tratamento de eleição para gatos hipertiroideos devido a sua maior eficácia na reposição do estado eutiroides (Sartor *et al.*, 2004). Reservando-se a administração transdérmica de metimazol em PLO a gatos hipertiroideos cujos sinais GI são devido à administração oral ou casos em que a mesma não é exequível (Lécuyer *et al.*, 2006).

Baseado na variedade de possíveis reacções adversas ao metimazol, é requerida uma monitorização clínica às 2-3 semanas e às 4-6 semanas de tratamento, acompanhado de um

hemograma completo com contagem de plaquetas, bioquímicas sanguíneas (ALT, FA, BUN e CRE) adicionais à medição dos níveis de concentração de T₄ (Trepainer, 2007). Animais em que estabilização da concentração de T₄ tenha sido alcançada devem ser reavaliados a cada 3-6 meses ou consoante a indicação clínica (Mooney & Peterson, 2004).

1.5.1.2. Carbimazol

O carbimazol é um derivado do metimazol, desenvolvido na expectativa de possuir uma acção mais prolongada do que o metimazol. Sendo o carbimazol um precursor do metimazol, o seu uso é desaconselhado em gatos que têm ou tiveram toxicidade ao metimazol ou em gatos com doença hepática devido à sua conversão ocorrer no fígado (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008). O carbimazol possui pouco sabor, ao contrário do metimazol que tem um sabor amargo, possivelmente explicativo da menor incidência de vômito associado ao uso de carbimazol no tratamento do hipertiroidismo (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

Recentemente foi desenvolvida uma formulação de carbimazol (Vidalta[®]), em que de forma controlada ocorre uma libertação do carbimazol durante 24 horas, permitindo a administração de apenas uma dose diária (comprimidos de 10 ou 15mg). Estudos realizados, mostram que 70% dos animais são eutiroides após 10 dias de tratamento e 76% após 3 semanas, sugerindo que a nova formulação de carbimazol, resulta numa normalização mais rápida da concentração de T₄, quando comparada com administração de uma dose diária do fármaco convencional. Contudo a eficácia obtida no estudo deve ser comparada com precaução, uma vez que se estima que a dose utilizada equivalha a 7,5 a 8 mg de metimazol, sendo superior a usada em estudos antecedentes (5mg) (Frénias *et al.*, 2009).

1.5.1.3. Propanolol e Atenolol

O propanolol e atenolol são bloqueadores β -adrenérgicos mais frequentemente usados em gatos hipertiroideus para o controlo sintomático da taquicardia, taquipneia, hipertensão e hiperactividade (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008). O propanolol, ao contrário do atenolol, tem o benefício adicional de inibir a conversão periférica de T₄ em T₃ (Trepainer, 2007). Os bloqueadores β -adrenérgico são especialmente recomendados em tratamentos de curta duração, para um rápido controlo da sintomatologia, podendo ser combinados com iodo estável ou metimazol (Mooney & Peterson, 2004; Melián

& Alenza, 2008), ou em caso de tratamento precedente de cirurgia ou radioterapia em que os gatos sejam intoleráveis ao metimazol (Trepainer, 2007).

1.5.1.4. Iodo estável

A administração de elevadas doses de iodo estável reduz de forma aguda a síntese de hormonas tiroideias e a sua secreção (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008), possivelmente por iodinação das proteínas e inibição transitória da peroxidase tiroideia (Trepainer, 2007), contudo estes efeitos são inconsistentes e de curta duração e a ocorrência. A utilização de iodo estável está contraindicada antes do tratamento com iodo radioactivo e encontra-se associado a reacções adversas como salivação excessiva e anorexia devido ao seu sabor metálico (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

1.5.1.5. Ipodato de Cálcio ou Ácido Ipanóico

Agentes de contraste iodados, como ácido ipanóico e ipodato, inibem a conversão de T_4 em T_3 , sendo defendido o seu uso em gatos hipertiroideus não toleráveis ao metimazol. A eficácia destes agentes de contraste iodados foi demonstrada num estudo em que 60% dos gatos hipertiroideus tratados com ipodato de cálcio tiveram melhorias clínicas e normalização dos níveis de T_3 (Mooney & Peterson, 2004; Trepainer, 2007; Melián & Alenza, 2008). A administração de elevadas doses pode, em certa medida, diminuir a produção de T_4 , provavelmente devido à libertação de I_2 após a metabolização do meio de contraste (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

1.5.2. Cirúrgico

A tiroidectomia é um tratamento cirúrgico curativo bastante eficaz em gatos hipertiroideus. Contudo devido aos efeitos provocados pelo excesso de concentração de hormonas tiroideias em muitos órgãos, a cirurgia e a anestesia pode ser associada com uma substancial mortalidade e morbilidade (Naan *et al.*, 2006). Consequentemente, é recomendado o tratamento médico pré-cirúrgico (metimazol ou carbimazol), para o restabelecer o estado eutiroideu durante 1 a 3 semanas, reduzindo ou eliminando a maioria das complicações sistémicas e posteriores complicações cirúrgicas e anestésicas (Melián & Alenza, 2008).

A tiroidectomia pode ser realizada segundo duas técnicas cirúrgicas, a técnica intracapsular e a extracapsular, preservando ambas a função da glândula paratiróide. A sua

escolha é indiferente na tireoidectomia unilateral, uma vez que para a manutenção da homeostase do Ca^{2+} apenas uma glândula paratiróide é necessária, não se sucedendo o mesmo na tireoidectomia bilateral (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

A técnica intracapsular encontra-se frequentemente associada a recidivas, devido a possibilidade de permanência de tecido tireóideo hiperplásico aderente a porção de cápsula não removida. A técnica extracapsular possui uma baixa frequência de recidivas, no entanto está associada a uma elevada ocorrência de hipoparatiroidismo pós-cirurgia, devido a remoção ou lesão das glândulas paratiróides (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008).

A hipocalcemia é a complicação mais frequente associada a tireoidectomia, originada pela uma remoção ou lesão da glândula paratiróide ou do seu suprimento sanguíneo (Naan *et al.*, 2006). Tendo em conta que para a regulação dos níveis de Ca^{2+} , apenas é necessária uma glândula paratiróide, a ocorrência de hipoparatiroidismo e consequente hipocalcemia sucedem unicamente na tireoidectomia bilateral (Melián & Alenza, 2008).

Estudos anteriores descrevem a ocorrência de hipocalcemia pós-cirúrgica, em aproximadamente 33 a 37% dos gatos hipertiroideos, contudo num estudo realizado em 101 gatos submetidos a tireoidectomia bilateral, apenas 5,8% apresentaram hipocalcemia. No mesmo estudo a utilização da técnica intracapsular foi associada a uma baixa taxa de recorrência, apresentando a existência de tecido tireóideo hiperplásico ectópico uma influência significativa na recorrência de hipertiroidismo pós-cirúrgico (45%), sugerindo os resultados que a experiência cirúrgica pode ser um factor preponderante no sucesso da tireoidectomia em gatos hipertiroideos (Naan *et al.*, 2006).

A ocorrência de hipocalcemia pode suceder entre 1 a 3 dias pós-cirurgia, devido a ocorrência de hipoparatiroidismo iatrogénico causado possivelmente pelo edema local da paratiróide provocado pela electrocauterização usada no controlo hemorrágico. Nestes casos a hipocalcemia transitória pode recuperar de forma espontânea algumas semanas ou meses após a intervenção cirúrgica (Naan *et al.*, 2006).

Havendo a possibilidade de recidivas após a cirurgia, é recomendada a monitorização dos níveis de T_4 anualmente ou semestralmente. Casos de recidivas de hipertiroidismo pós-tireoidectomia devem ser tratados, com fármacos antitiroideos ou iodo radioactivo, já que a incidência de complicações é superior em cirurgias posteriores (Melián & Alenza, 2008).

1.5.3. Radioactivo

O tratamento com iodo radioactivo, é simples, seguro, efectivo e não requer anestesia, sendo considerado o tratamento de eleição para a maioria dos gatos hipertiroideos (Mooney & Peterson, 2004; Melián & Alenza, 2008). Uma única dose de 3-6 mCi de I^{131} subcutâneo, é efectivo no tratamento de 95-98% dos gatos hipertiroideos (Wallack *et al.*, 2010). A administração de I^{131} pode ser realizada via endovenosa ou oral, no entanto é preferível a via subcutânea, pois sendo igualmente efectiva, não se encontra associada a efeitos GI, é mais segura, provoca menos stress aos animais e pode ser realizada sobre leve sedação, evitando a anestesia (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2004).

A radioiodoterapia baseia-se no facto das células tiroideias não diferenciarem o iodo estável do radioactivo, pelo que após a sua administração ambos concentram-se na glândula tiróide. Em gatos hipertiroideos, o iodo radioactivo concentra-se nas células hiperplásicas, irradiando e destruindo o tecido hiperfuncional da região cervical e ectópico (Melián & Alenza, 2008). O iodo radioactivo tem um tempo de semi-vida de aproximadamente 8 horas e emite tanto partículas- β como radiação- γ . As partículas- β são responsáveis por mais de 80% da destruição, contudo são destrutivas apenas localmente, conservando os tecidos paratiroideos adjacentes, os tecidos tiroideos atrofiados ou outras estruturas cervicais importantes (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2005).

Os inconvenientes deste tratamento são a sua disponibilidade limitada, o seu elevado custo e os longos períodos de hospitalização requeridos após o tratamento. O período de hospitalização pode variar entre vários dias a semanas, dependendo das doses utilizado e dos regulamentos de radiação locais (Mooney, 2005).

1.5.4. Injecção percutânea de Etanol e Termoterapia

A injecção percutânea de etanol ecoguiada e a termoterapia são dois métodos terapêuticos também utilizados na reposição do estado eutiroideu. No entanto a estado eutiróideu é temporário. A injecção de etanol e a termoterapia encontram-se associadas a uma elevada incidência de efeitos secundários, entre os quais paralisia da laringe (injecção de etanol) e síndrome de Horner's (injecção de etanol e termoterapia).

Devido à elevada incidência de efeitos adversos e a sua eficácia limitada, ambos os métodos terapêuticos não são recomendados para o tratamento de rotina do HF.

1.5.5. Efeito do tratamento na função renal

A IRC e o HF são doenças frequentes em animais geriátricos, contudo o diagnóstico de IRC em gatos hipertiroideos pode tornar-se um desafio para o médico veterinário, devido à doença se encontrar camuflada pelo hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010). Por esta razão vários estudos têm sido realizados no sentido de determinar pré-indicadores da existência de IRC em gatos hipertiroideos (Riensch *et al.*, 2008).

O Hipertiroidismo leva a um aumento da TFG, à diminuição da CRE e à ocultação de uma subjacente doença renal (Mooney & Peterson, 2004; Mooney, 2010). O seu tratamento, independentemente da modalidade terapêutica utilizada, promove a diminuição da TFG, o aumento da CRE e do BUN, assim como o aparecimento dos sinais clínicos manifestantes de doença renal (Graves *et al.*, 1994; DiBartola *et al.*, 1995; Adams *et al.*, 1997; Becker *et al.*, 2000; Boag *et al.*, 2007).

Preditores como BUN e CRE têm pouca sensibilidade e especificidade na detecção de doenças renais. Ambos os parâmetros podem ser afectados por diversos factores, entre os quais, perda de massa muscular, dietas ricas em proteína e doenças GI, tornando-os pouco eficazes (Riensch *et al.*, 2008). Por outro lado a medição da TFG, através da *clearance* urinária da inulina, da *clearance* plasmática do iohexol ou através de técnicas usando radioisótopos, é um preditor bastante viável para avaliação da função renal antes do tratamento do hipertiroidismo (Brown *et al.*, 1996), contudo e exceptuando a determinação da TFG com iohexol, a qual é bastante exigente em termos técnicos, as restantes técnicas são impraticáveis em medicina veterinária devido a indisponibilidade das mesmas. (Brown *et al.*, 1996; Mooney, 2010). Em alternativa é frequentemente recomendado o uso da terapia médica com metimazol ou carbimazol para avaliação da função renal, uma vez alcançado o estado eutiroides. Se o desenvolvimento de efeitos adversos não ocorrer após alcançado o eutiroidismo, pode-se considerar a utilização de outros tratamentos mais permanentes como tireoidectomia e terapia com iodo radioactivo (Mooney, 2010).

1.6. OBJECTIVO

A realização do tema desta dissertação de Mestrado Integrado pretende contribuir para um melhor conhecimento da incidência do hipertiroidismo felino domésticos em animais geriátricos, com idade ≥ 8 anos em Portugal e determinar factores associados ao desenvolvimento da doença e a importância da implementação do teste de medição da concentração sérica de T_4 total no painel de saúde felino geriátricos. A pouca informação existente até à presente data a nível Nacional, reforça o interesse da realização do estudo.

2. MATERIAS E MÉTODOS

A população estudada foi obtida de dois centros médico veterinários da região de Aveiro, o Hospital Veterinário de Baixo de Vouga (HVBV) e a Policlínica Veterinária de Aveiro. A Policlínica de Aveiro situa-se na cidade de Aveiro, numa região bastante urbanizada. O HVBV localiza-se na vila de Mourisca de Vouga no concelho Águeda, rodeado por diversas localidades rurais/semi-rurais.

2.1. Recolha de Dados para o Estudo

Os dados utilizados para realização do estudo, foram obtidos de forma prospectiva no decorrer do estágio curricular e posteriormente facultados pelos centros de atendimento médico-veterinários referidos até ao final do período do estudo.

2.2. Critério de Inclusão ou Exclusão

Entre Outubro de 2010 e Janeiro de 2012, participaram no estudo 78 gatos geriátricos com idade ≥ 8 anos, que se apresentaram à consulta nos centros de atendimento médico-veterinários referidos anteriormente, para um exame de rotina ou porque os proprietários os consideravam não saudáveis. Animais, que na consulta inicial tenham sido observadas alterações ou que os exames clínicos posteriores realizados, revelaram problemas de saúde, tal como IRC ou hipertensão foram incluídos do estudo.

Assim foram excluídos do estudo todos os gatos presentes em choque, ou em que o seu estado físico, impedisse a realização da colheita de sangue, na eventualidade de agravamento do estado de saúde do mesmo, assim como gatos sujeitos a tratamentos médicos prévios (ex: glucocorticóides; trimetopim mais sulfamidas; carbimazol; quimioterápicos), possíveis de induzir alterações nas concentrações séricas de T_4 .

2.3. Colheita de Amostras

As amostras de sangue (2ml) foram obtidas através de venopunção da veia jugular e colocadas em tubos heparinizados. As amostras sanguíneas foram submetidas a centrifugação de rotina. O plasma foi separado das células sanguíneas e colocado em eppendorfs devidamente identificado e refrigerados. Todas as amostras obtidas foram diariamente enviadas para o Laboratório Segalab. A determinação da concentração de T_4 total foi

realizada pela técnica quimioluminescência realizada pelo equipamento Immulite® da Siemens.

Todos os animais foram sujeitos a questionário durante o período da consulta (Anexo1), onde foram recolhidas informações sobre a idade, raça, sexo, estilo de vida, hábitos alimentares, vacinação, número de gatos em casa, assim como a exposição potenciais toxinas, provenientes de fumos, pesticidas, herbicidas, desparasitantes ou insecticidas.

2.4. Critério de Diagnóstico de Hipertiroidismo

O diagnóstico de hipertiroidismo felino foi efectuado em todos os gatos, tendo como base os níveis de concentração sérica de T₄ total $\geq 4,0$ ug/dl (valores de referência, 0,8-3,9ug/dl) e o quadro clínico.

2.5. Estatística

A determinação do número de amostras a recolher, foi efectuada com base no software Winepiscopo 2.0, usando-se uma incidência esperada de 10%, com erro aceitável de 5% e um nível de confiança de 90%.

Todos os dados obtidos através do questionário foram introduzidos numa base de dados do Microsoft Excel® 2003, com posterior análise utilizando o software computadorizado PASW® para o Windows, versão 19 (Predictive Analytics SoftWare, New York, USA), sendo em todas as análises considerado um nível de significância estatística de 5%.

A incidência de hipertiroidismo, foi calculada com um intervalo de confiança de 95%. Para todas as categorias de variáveis dicotómicas, o teste do qui-quadrado² (χ^2) foi efectuado para avaliação da associação estatística. Foi adicionalmente calculado o risco relativo (RR) das variáveis em relação a doença através do software online MedCalc, com um intervalo de confiança de 95%. Devido à presença de categorias com valores baixos entre o grupo de gatos hipertiroideus e eutiroideus quando comparados, e à presença invariável de uma célula da tabela 2 x 2 com valor inferior a 5, foi utilizado o teste exacto de Fisher's.

As variáveis contínuas como a idade foram testadas para distribuição normal, utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,05$) para amostras superiores a 50, ou o teste de Shapiro-Wilk para amostras iguais ou inferior 50. Variáveis contínuas com distribuição

normal foram avaliadas com recurso ao teste T, enquanto variáveis contínuas sem distribuição normal foram avaliadas com recurso ao teste de Mann-Whitney U.

Para efeito de análises, procedeu-se ao agrupamento de algumas variáveis categóricas num número de classes menor, obtendo-se um número de indivíduos superior por classe. Estes agrupamentos tiveram em conta a literatura e o sentido biológico, permitindo a análise estatística (ex: raça Puras vs raça EC)

3. RESULTADOS

A população felina em estudo foi composta por 78 animais, dos quais 54 apresentaram-se no HVBV e 24 na Policlínica Veterinária de Aveiro. O estudo englobou 46 fêmeas (59,0%) e 32 machos (41,0%). A raça predominante no estudo foi o europeu comum. Em relação ao ambiente dos animais em estudo, não foram verificadas diferenças substanciais, sendo que 51,3% dos animais viviam num ambiente rural/semi-rural, enquanto os restantes 48,7% num ambiente urbano.

Na tabela 3 encontram-se os resultados recolhidos referentes aos diversos factores de risco, raça, sexo, ambiente, estilo de vida, hábitos de higiene e alimentares em animais eutiroides e hipertíroides.

Tabela 3. Caracterização da população estudada, relativamente aos diversos factores de risco

Factor de Risco		Nº Eutiroides	Nº Hipertíroides	% Total
Sexo	Macho	27	5	59,0
	Fêmea	45	1	41,0
Raça	Europeu Comum	60	5	83,3
	Persa	6	1	8,98
	Siamês	5	0	6,41
	Sagrado da Birmânia	1	0	1,28
Ambiente	Urbano	33	4	48,7
	Semi-rural/Rural	37	2	51,3
Estilo de Vida	Interior	25	4	46,0
	Exterior	8	1	14,3
	Ambos	24	1	39,7
Hábitos Higiene	Liteira	32	5	58,7
	Exterior	14	1	23,8
	Ambos	11	0	17,5
Hábitos Alimentares	Ração Seca	28	3	50,8
	Ração Húmida	3	0	4,9
	Ambos	24	3	44,3

A idade média dos gatos com idade conhecida foi de 12,2 anos (aos 25 e 75 percentis, a idade foi respectivamente 10 e 14 anos). A idade era desconhecida em 2 gatos,

que foram adquiridos em idade adulta, mas que permanecem com o proprietário actual há mais de 8 anos.

No total, 6 dos 78 gatos foram diagnosticados com hipertiroidismo com base nos valores de concentração sérica de T_4 total $\geq 4,0$ ug/dl (Tabela 4) e no quadro clínico. A incidência de hipertiroidismo na população estudada foi de 7,69% (Intervalo de confiança de 95%: 1,65-13,74). Se considerarmos os animais com idade $\geq$ a 9 anos, a incidência de hipertiroidismo foi de 8, 69%, enquanto em gatos com idade $\geq$ a 10 anos foi de 9,84%.

Tabela 4. Descrição e valores laboratoriais dos 6 gatos hipertiroideus

Caso	Sexo	Raça	Idade	TT ₄ (µg/dl)
1	Macho	E.C	17	4,3
2	Macho	Persa	14	9,1
3	Macho	E.C	21	6,3
4	Fêmea	E.C	14	>15
5	Macho	E.C	19	9,3
6	Macho	E.C	13	7,3

Na análise da variável idade, foi observado uma significância estatística entre a idade dos animais hipertiroideus (idade média de 16,33 anos) e eutiroideus (idade média de 11,84 anos) ($p=0.003$) (Figura 1).

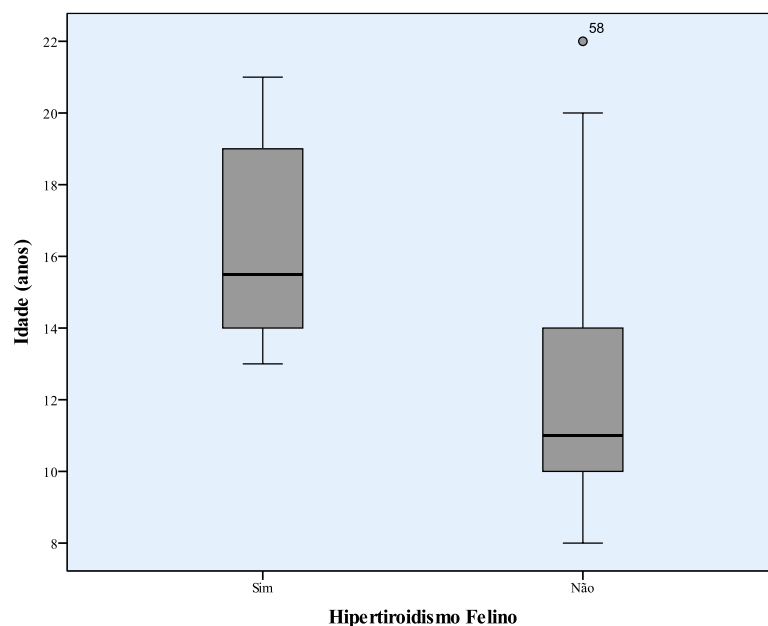


Figura 1. Box-plots: Mediana de idade dos animais com ou sem hipertiroidismo

O tratamento estatístico inferencial dos diversos factores de risco foi realizado, após a transformação dos mesmos de acordo com os critérios descritos na literatura, em variáveis dicotómicas. Os resultados obtidos apenas demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre a correlação da variável sexo e a presença ou ausência de doença. Os resultados obtidos no estudo indicam que os machos apresentam um risco relativo para a doença superior as fêmeas. (Tabela 5).

Tabela 5. Análise das variáveis binárias para o hipertiroidismo felino

Variável	Excluídos	Categoria	Nº animais	Nº H.F	p-value ¹	Risco Relativo (RR) (95% CI)
Sexo	0	Macho	32	5	0.040	7.19 (0.88-58.64)
		Fêmea	46	1		
Raça	0	E.C	65	4	> 0,99	0.8(0.10-6.59)
		Raça Pura	13	1		
Ambiente	4	Urbano	37	4	0.425	2.11 (0.41-10.83)
		Rural/Semirural	39	2		
Estilo Vida	15	Exclusivo Interior	29	4	0,401	2.35 (0.46-11.89)
		Acesso ou Exterior	34	2		
Hábitos	15	Uso de Liteira	48	5	> 0,99	1.56 (0.20-12.35)
Higiene		Não utiliza liteira	15	1		
Hábitos Alimentares	19	Alimenta-se de dieta húmida	30	3	> 0,99	1.03 (0.23-4.72)
		100% Seca	31	3		

¹p value obtido no teste de Fisher's em tabela 2x2

O tratamento estatístico inferencial dos factores de risco associados ao contacto com desparasitantes, herbicidas, pesticidas ou insecticidas, não foi realizado, devido a ausência de informação em mais de metade da população em estudo

Tabela 6. Motivo da Consulta

Caso	Dados do Exame Clínico
1	Perda de peso com aumento de apetite; vômito
2	Perda de peso; vômito; diarreia; hiperactividade
3	Perda de peso com aumento de apetite; hiperactividade; dispneia e taquipneia
4	Perda de peso com aumento de apetite; polifagia; poliúria; polidipsia; hipoactividade
5	Perda de peso com aumento de apetite
6	Perda de peso com aumento do apetite

Todos os gatos hipertiroídeos incluídos no estudo, apresentaram-se sintomáticos, embora em 2 animais os únicos sintomas presentes tenham sido a perda de peso e aumento de apetite, não apresentando um deles, qualquer alteração ao exame físico, susceptível de suspeitar da doença (Tabela 6 e 7).

Tabela 7. Alterações ao Exame Físico

Caso	Alterações ao Exame Clínico
1	Sem alterações
2	Tiróides palpáveis (Figura 2); mau estado do pêlo; Má condição corporal
3	Tiróides palpáveis; taquicardia; hipertensão
4	Alopécia; Mau estado do pêlo
5	Mau estado do pêlo
6	Sem alterações

O caso número 2 foi sujeito a ecografia no qual foram observadas alterações a nível das glândulas tiróides, não tendo sido observadas alterações à ecografia abdominal. O lóbulo esquerdo estava numa posição ventro-lateral à traqueia, aumentado de tamanho (22,5 x 11,8 x 7,5 mm), bem delimitado e de parênquima heterogéneo com presença de pequenas estruturas quísticas (Figura 3); o lóbulo direito da tiróide encontrava-se numa posição lateral à traqueia e caudal à laringe, aumentado de tamanho (11,1 x 8,8 x 4,6 mm).



Figura 3. Hiperplasia da Tiróide



Figura 2. Imagem ecográfica do lóbulo esquerdo da tiróide do Caso 2

Legenda: Corte longitudinal- Aumentado de tamanho (22,5 x 11,8 x 7,5 mm), bem delimitado e de parênquima heterogéneo com estruturas quísticas.

4. DISCUSSÃO

A incidência de hipertiroidismo na população em estudo foi de 7,69% em animais com idade ≥ 8 anos; 8,69% em animais com idade ≥ 9 anos; 9,84% em animais com idade ≥ 10 ano, sugerindo uma prevalência estimada de 7,69%. A média de idades dos animais hipertiroideos foi 16,3 anos. Estudos realizados na Alemanha e Reino Unido referem uma prevalência de 11,4% (idade ≥ 8 anos) e 16,34% (idade ≥ 9 anos), respectivamente, contudo nesses estudos a população é maioritariamente (pelo menos 80%) de ambiente urbano/citadino (Sassnau, 2006; Wakeling *et al*, 2011).

No estudo foi observada uma diferença estatisticamente significativa, entre a idade dos gatos hipertiroideos e os eutiroideos, consistente com o descrito na literatura (Edinboro *et al*, 2004; Olczack *et al* 2005; Sassnau, 2006; De Wet *et al*, 2009; Wakeling *et al*, 2011). No entanto e contrariamente ao descrito na maioria dos estudos realizados, onde é referido uma ausência de predisposição sexual (Peterson *et al*, 2007; Wakeling *et al*, 2009) ou maior predisposição para animais do sexo feminino (Kass *et al*, 1999; Edinboro *et al*, 2004; Olczack *et al*, 2005), foi detectada uma predisposição sexual, estatisticamente significativa ($p=0,04$) associada ao desenvolvimento da doença em animais do sexo masculino, tendo os mesmos um risco relativo 7,19 vezes superior para HF, comparativamente aos animais do sexo feminino.

Na literatura animais de raça E.C., animais que utilizam a liteira como hábito de higiene e animais em que a dieta húmida faz parte dos seus hábitos alimentares, apresentam um maior risco de desenvolvimento da doença (Edinboro *et al*, 2004; Olczack *et al* 2005; De Wet *et al*, 2009; Wakeling *et al*, 2011), contudo no estudo realizado, nenhum destes factores de risco apresentou-se estatisticamente significativo, tendo sido inclusive observada uma tendência semelhante para o desenvolvimento da doença entre animais de raça E.C. e raça pura, e animais que se alimentam de dieta húmida e aqueles em que a sua alimentação é exclusivamente à base de ração seca. Animais que utilizam a liteira apresentaram uma tendência 1,56 vezes superior para o desenvolvimento da doença comparativamente ao que não utilizam a liteira.

Animais de ambiente urbano apresentaram uma tendência 2,11 vezes superior para o desenvolvimento de H.F. comparativamente a animais de ambiente rural/semi-rural, assim como animais exclusivamente de interior, onde foi observada uma tendência 2,35 vezes superior aos animais com acesso ao exterior, no entanto apesar de nenhum dos factores de risco ter sido estatisticamente significativo, a suas tendências vão de acordo ao descrito na literatura (Edinboro *et al*, 2004; Olczack *et al* 2005; Wakeling *et al*, 2011). A obtenção de uma amostra maior poderá ajudar a clarificar os mesmos.

O maior risco relativo observado em animais de ambiente urbano e exclusivamente de interior, fortalece as recentes investigações, as quais reportam uma maior tendência deste animais para o contacto com químicos goitrogénicos e BFR, os quais aparentam ter um papel preponderante no desenvolvimento da doença (Peterson *et al*, 2007; Scherk, 2009; Mooney, 2010)

A perda de peso foi a principal queixa observada nos animais hipertiroideos. Segundo a literatura a perda de peso pode estar presente em 95% dos gatos hipertiroideos, consequência do aumento da taxa metabólica e respectivo aumento do consumo energético (Feldman & Nelson, 2004; Melián & Alenza, 2008). Outro sinal comum foi o aumento de apetite, sendo o mesmo, uma resposta compensatória normal ao elevado consumo energético.

Apesar da literatura consultada referir que a detecção do aumento das glândulas tiróides por palpação é possível, em 80 a 95% dos casos de hipertiroidismo (Mooney, 2005; Melián & Alenza, 2008), no presente estudo apenas 2 animais apresentaram aumento das glândulas tiróides. A presença de alterações dermatológicas é descrito como tendo diminuído de 50% para 15 a 30% nos últimos anos, devido ao diagnóstico mais precoce da doença (Feldman & Nelson, 2004), contudo no estudo foram observados 3 animais com alterações dermatológicas, sendo que os mesmos apresentaram valores mais elevados de concentração sérica de T₄ total.

O estudo realizado possui algumas limitações que devem ser consideradas. O reduzido número de gatos hipertiroideos, comparativamente aos gatos eutiroideos, conduz a resultados que podem sofrer alterações nos seus significados estatísticos no que diz respeito aos factores de risco.

A medição exclusiva da concentração de T_4 total é outra limitação a considerada, pois pode não diagnosticar gatos hipertiroídeos em que a doença se encontra num estágio inicial ou sub-clínico ou gatos hipertiroídeos com doenças concomitantes de origem não tiróideia, que provocam uma diminuição da concentração de T_4 total para valores de dentro do intervalo de referência.

A obtenção de informação quanto aos contaminantes ambientais que podem ser um factor de risco é complicada, dado que os donos não possuem o conhecimento necessário para os caracterizar.

5. CONCLUSÃO

Os valores obtidos neste estudo -7,69% em animais com idade ≥ 8 anos; 9,84% em animais com idade ≥ 10 anos – sugerem que esta seja também uma doença frequente em gatos geriátricos no nosso país, devendo ser considerada em animais com um quadro clínico compatível. Para além disso, sustenta a inclusão da determinação da concentração de T₄ total no painel analítico de gatos geriátricos.

Os resultados obtidos referente neste estudo vão de encontro, aos reportados na Alemanha e Reino Unido, sugerindo que quanto mais geriátrico o gato maior a predisposição para o HF. No entanto o resultado obtido que os machos são mais predispostos para o hipertiroidismo, é uma divergência e curiosidade à maioria dos estudos publicados anteriormente, que merece um estudo mais aprofundado no nosso país.

É importante a realização de estudos em outras áreas geográficas nacionais, para compreender melhor a importância da doença em Portugal.

BIBLIOGRAFIA

- Adams, W. H., Daniel, G. B., & Legendre, A. M. (1997). Investigation of the Effects of Hyperthyroidism on Renal Function in the Cat. *Canadian Journal Veterinary Research* , 61, 53-56.
- Barberet, V., Baeumlin, Y., Taeymans, O., Duchateau, L., Peremans, K., Hoek, I. V., et al. (2010). Pre- And Posttreatment Ultrasonography of the Thyroid Gland in Hyperthyroid Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* , 51 (3), 324-330.
- Becker, T. J., Graves, T. K., Kruger, J. M., Braselton, W. E., & Nachreiner, R. F. (2000). Effects of Methimazole on Renal Function in Cats With Hyperthyroidism. *Journal American Animal Hospital Association* , 36, 215-223.
- Berent, A. C., Drobatz, K. J., Ziemer, L., Johson, V. S., & Ward, C. R. (2007). Liver Function in Cats with Hyperthyroidism Before and After Therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (21), 1217-1223.
- Boag, A. K., Neiger, R., Slater, L., Stevens, K. B., Haller, M., & Church, D. B. (2007). Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Veterinary Record* , 161, 711-715.
- Brown, S. A., Haberman, C., & Finco, D. R. (1996). Use of plasma clearance of inulin for estimating glomerular filtration rate in cats. *American Journal of Veterinary Research* , 57 (12), 1702-1705.
- Cook, A. K., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., & Robertson, J. E. (2011). The Prevalence of Hypocobalaminaemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal os Small Animal Practice* , 52, 101-106.
- Cunningham, J. G., & Klein, B. G. (2007). Endocrine Glands and Their Function. In J. G. Cunningham, & B. G. Klein, *Textbook of Veterinary Physiology* (pp. 429-436). Missouri: Saunders.

- De Wet, C., Mooney, C., Thompson, P., & Schoeman, J. (2009). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *Journal of Feline Medicine and Surgery* , 11 (4), 315-321.
- DiBartola, S. P., Broome, M. R., Stein, B. S., & Nixon, M. (1995). Effect of treatment of hyperthyroidism in renal function in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* , 208 (6), 875-878.
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., & Glickman, L. T. (2010). Feline Hyperthyroidism: Potential relationship with iodine requirements of commercial cat foods. *Journal of Feline Medicine Surgery* , 12 (9), 672-679.
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L., & Glickman, L. T. (2004). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* , 224 (6), 879-886.
- Feeney, D. A., & Anderson, K. L. (2007). Nuclear Imaging and Radiation Therapy in Canine and Feline Thyroid Disease. *Veterinary Clinics of North American -Small Animal Practice* , 37, 799-821.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). Feline Hyperthyroidism. In E. C. Feldman, & R. W. Nelson, *Canine and feline endocrinology and reproduction* (pp. 152-218). Philadelphia: Saunders.
- Frénias, R., Rosenberg, D., Burgaud, S., & Horspool, L. J. (2009). Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice* , 50, 510-515.
- Gordon, J. M., Ehrhart, E. J., Sisson, D. D., & Jones, M. A. (2003). Juvenile Hyperthyroidism in a Cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* , 39 (1), 67-71.
- Graves, T. K., Olivier, N. B., Nachreiner, R. F., Kruger, J. M., Walshaw, R., & Stickle, R. L. (1994). Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. *American Journal of Veterinary Research* , 55 (12), 1745-1749.

- Hammer, K. B., Holt, D. E., & Ward, C. R. (2000). Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research* , 61 (8), 874-879.
- Harvey, A. M., Hibbert, A., Barrett, E. L., Day, M. J., Quiggin, A. V., Brannan, R. M., et al. (2009). Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *Journal os Feline Medicine Surgery* , 11, 96-106.
- Kass, P. H., Peterson, M. E., Levy, J., James, K., Becker, D. V., & Cowgill, L. D. (1999). Evaluation of Environmental, Nutritional and Host Factors in Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 13, 323-329.
- König, H. E., & Liebich, H. (2004). Glândula tireóide. In H. E. König, & H. Liebich, *Anatomia dos Animais Domesticos* (Vol. 2, pp. 279-281). Artmed.
- Lécuyer, M., Prini, S., Dunn, M. E., & Doucet, M. Y. (2006). Clinical efficacy and safety of transdermal methimazol in the tratment of feline hyperthyroidism. *Canadian Veterinary Journal* , 47, 131-135.
- Lobo, L. L., Fabrica, P., Almeida, P., Ribeiro, L., & Peneda, S. (2004). Hipertiroidismo Felino: estudo retrospectivo de sete casos diagnosticados em Portugal. *Veterinary Medicine* , 6 (32), 42-49.
- Martin, K. M., Rossing, M. A., Ryland, L. M., DiGiacomo, R. F., & Freitag, W. A. (2000). Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *Journal of American Veterinary Madical Association* , 217 (6), 853-856.
- Melián, C., & Alenza, M. (2008). Hipertiroidismo Felino. In C. Melián, & M. Alenza, *Manual de endocronologia de pequenos animales* (pp. 127-168).
- Miyamoto, T., Miyata, I., Kurobane, K., Kamijima, K., Tani, H., Sasai, K., et al. (2002). Prevalence of Feline Hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association* , 55 (5), 289-292 (abstract).
- Mooney, C. T. (2005). Feline Hyperthyroidism. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Veterinary Internal Medicine* (pp. 1544-1560). Philadelphia: Saunders.

- Mooney, C. T. (2010). Hyperthyroidism. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 1761-1777). Philadelphia: Saunders.
- Mooney, C. T., & Peterson, M. E. (2004). Feline hyperthyroidism. In C. T. Mooney, & M. E. Peterson, *Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3^a edition ed., pp. 95-111). England: BSAVA.
- Morio, F. (2010). *L'Hyperthyroïdie Feline: Etudes retrospective de 1999 à 2007*. Nantes: Ecole Nationale Veterinaire de Nantes.
- Naan, E. C., Kirpensteijn, J., Kooistra, H. S., & Peeters, M. E. (2006). Results of Thyroidectomy in 101 Cats with Hyperthyroidism. *Veterinary Surgery* , 35, 287-293.
- Olczack, J., Jones, B., Pfeiffer, D. U., Morris, R. S., & Markwell, P. J. (2005). Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* , 53 (1), 53-58 (abstract).
- Peterson, M. E., & Ward, C. R. (2007). Etiopathologic Findings of Hyperthyroidism in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 37 (4), 633-645.
- Peterson, M. E., Melián, C., & Nichols, R. (2001). Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of American Veterinary Medical Association* , 218 (4), 529-536.
- Riensch, M. R., Graves, T. K., & Schaeffer, D. J. (2008). An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* , 10, 160-166.
- Sartor, L. L., Trepainer, L. A., Kroll, M. M., Rodan, I., & Challoner, L. (2004). Efficacy and Safety of Transdermal Methimazole in the Treatment of Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 18, 651-655.
- Sassnau, R. (2006). Epidemiological investigation on the prevalence of feline hyperthyroidism in a urban population in Germany. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heintiere* , 34, 450-457 (abstract).

- Scherk, M. (2009). Update on feline hyperthyroidism. *SCIVAC, International Congress, Rimini*, (pp. 492-494). Italy.
- Scott-Moncrieff, J. C., & Guptill-Yoran, L. (2005). Hypothyroidism. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Veterinary Internal Medicine* (pp. 1535-1536). Philadelphia: Saunders.
- Shiel, R. E., & Mooney, C. T. (2007). Testing for Hypertiroidism in Cats. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice* , 37 (4), 671-691.
- Syme, H. M. (2007). Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 37 (4), 723-743.
- Trepainer, L. A. (2007). Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics os Small Animal Practice* , 37, 775-788.
- Trepainer, L. A., Hoffman, S. B., Kroll, M., Rodan, I., & Challoner, L. (2003). Efficacy and safety of once versus twice daily administration of metimazol in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 222 (7), 954-958.
- Wakeling, J., Elliot, J., & Syme, H. (2011). Evaluation of Predictors for the Diagnosis of Hyperthyroidism in Cats. *Jounal Veterinary of Internal Medicine* , 25, 1057-1065.
- Wakeling, J., Everard, A., Brodlet, D., Elliot, J., & Syme, H. (2009). Risk factors for feline hypertyroidism in the UK. *Journal os Small Animal Practice* , 50 (8), 406-414.
- Wakeling, J., Moore, K., Elliott, J., & Syme, H. (2008). Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *Journal os Small Animal Practice* , 49, 287-294.
- Wallack, S., Metcalf, M., Skidmore, A., & Lamb, C. R. (2010). Calculation and Usage of the Thyroid to Background Ratio on the Pertechnetate Thyroid Scan. *Veterinary Radiology & Ultrasound* , 51 (5), 554-560.
- Ward, C. R. (2007). Feline Thyroid Storm. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice* , 37 (5), 745-754.
- Ward, C. R., Achenbach, S. E., Peterson, M. E., Drobatz, K. J., & Holt, D. (2005). Expression of inhibitory G protein in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. *American Journal os Veterinary Research* , 66 (9), 1478-1482.

Ward, C. R., Windham, W. R., & Dise, D. (2010). Evaluation of activation of G proteins in response to thyroid stimulating hormone in thyroid gland cells from euthyroid and hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research* , 71 (6), 643-648.

Williams, T. L., Peak, K. J., Brodbelt, D., Elliot, J., & Syme, H. M. (2010). Survival and the Development of Azotemia after Treatment of Hyperthyroid Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 24, 863-869.

APÊNDICE 1:

Questionário: Nome do Gato: _____ Idade: _____ Data: _____

1. Raça: _____ Sexo: _____ Esterilizado? SIM ☐ NÃO ☐

2. Histórico Vacinal do gato? ☐ DESCONHECIDO

ANUAL ☐ OCASIONAL ☐ UNICAMENTE ☐ NUNCA ☐

3. Quanto gatos habitam na mesma casa? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐

4. Estilo de vida do gato?

100% INDOOR ☐ 100% OUTDOOR ☐ MAIS INDOOR QUE OUTDOOR ☐

IGUALMENTE INDOOR COMO OUTDOOR (50% CADA) ☐ MAIS OUTDOOR QUE INDOOR ☐

5. Área de vida? RURAL/ SEMI-RURAL ☐ URBANO ☐

6. Hábito de Higiene? APENAS LITEIRA ☐ TANTO LITEIRA COMO EXTERIOR ☐ APENAS EXTERIOR ☐

7. O gato come regularmente comida comercial? SIM ☐ NÃO ☐

8. Como descreve da melhor maneira os hábitos alimentares do seu Gato?

100% COMIDA SECA ENLATADO/SACOS ☐ 100% COMIDA HÚMIDA ☐ MAIS SECA QUE HÚMIDA ☐

IGUALMENTE COMIDA SECA E HÚMIDA (50% CADA) ☐ MAIS HÚMIDA QUE SECA ☐

9. Qual o sabor favorito da comida seca do gato? _____

10. Qual o sabor favorito da comida húmida do gato? _____

11. Os dois sabores mais comuns do alimento do gato? _____

12. Quantos sabores de comida o gato gosta? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐

13. Qual o tipo de recipiente em que o alimento do gato vêm?

SACOS/SAQUETAS ☐ LATA DE ABERTURA FÁCIL ☐ LATA QUE REQUER ABERTURA DE LATAS ☐

14. O gato sofreu alterações maiores na alimentação nos últimos 5 anos (ex: dietas prescritas) SIM ☐ NÃO ☐

15. O gato usa produtos desparasitantes? SIM ☐ NÃO ☐

16. Qual a regularidade de utilização dos desparasitantes?

MENSALMENTE (REGULAR) ☐ APENAS NO VERÃO ☐ OCASIONALMENTE ☐

17. São utilizados sprays anti-parasitários na cama/casa do gato? SIM ☐ NÃO ☐

18. Existem fumadores em casa? SIM ☐ NÃO ☐

19. Com que regularidade são utilizados sprays insecticidas em casa?

DURANTE ANO: SEMANALMENTE ☐ MENSALMENTE ☐ APENAS NO VERÃO: SEMANALMENTE ☐ MENSALMENTE ☐ NUNCA ☐

20. Com que regularidade são utilizados sprays herbicidas em casa?

DURANTE ANO: SEMANALMENTE ☐ MENSALMENTE ☐ APENAS NO VERÃO: SEMANALMENTE ☐ MENSALMENTE ☐ NUNCA ☐

21. Com que regularidade são utilizados sprays pesticidas em casa?

DURANTE ANO: SEMANALMENTE ☐ MENSALMENTE ☐ APENAS NO VERÃO: SEMANALMENTE ☐ MENSALMENTE ☐ NUNCA ☐