



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

PREVALÊNCIA E FACTORES DE RISCO DE HIPERTIROIDISMO FELINO
EM 80 GATOS DA REGIÃO DA GRANDE LISBOA

RITA DE OLIVEIRA REIS FERREIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier
Félix Lourenço Martins

Dr^a Cátia Vanessa Barneto Mendes de
Sousa

ORIENTADORA

Dr^a Cátia Vanessa Barneto Mendes de
Sousa

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vítor Villa de Brito

2014

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

PREVALÊNCIA E FACTORES DE RISCO DE HIPERTIROIDISMO FELINO
EM 80 GATOS DA REGIÃO DA GRANDE LISBOA

RITA DE OLIVEIRA REIS FERREIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier
Félix Lourenço Martins

Dr^a Cátia Vanessa Barneto Mendes de
Sousa

ORIENTADORA

Dr^a Cátia Vanessa Barneto Mendes de
Sousa

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vitor Villa de Brito

2014

LISBOA

“Gato que me fitas com olhos de vida, quem tens lá no fundo?”

Álvaro de Campos

AGRADECIMENTOS

Dr. Jorge Cid, obrigada por me ter cedido a oportunidade de estagiar no Hospital Veterinário do Restelo e me ter dado a conhecer o maravilhoso corpo clínico que o constitui.

Dr.^a Cátia Barneto, obrigada por me aceitar como orientanda sem sequer me conhecer, pela calma transmitida, por me ensinar a relativizar os problemas e por me permitir as melhores horas do estágio.

Prof. Doutora Teresa Villa de Brito, obrigada por ter aceitado a minha proposta tão prontamente, pelo entusiasmo apresentado, por todos os ensinamentos pré e pós dissertação e por toda a amabilidade que, mesmo quando longe, transmitiu.

Prof. Doutor José Henrique, obrigada pela boa disposição, simpatia e gentileza com que me recebeu, transmitiu conhecimentos e esclareceu dúvidas nos últimos momentos da escrita, tornando este período mais harmonioso.

Prof. Telmo Nunes, obrigada por toda a ajuda no tratamento estatístico dos dados, paciência para me responder a todas as questões, tempo precioso cedido e palavras de incentivo.

Inês, a minha irmã que é linda por dentro e por fora, obrigada por uma de nós ser amiga dos computadores e por tudo o que não precisa de ser aqui mencionado.

Aos meus pais, obrigada por suportarem 18 anos de estudos e afins.

Baltazar, Anatol, Preto, Cenoura, Mini, Lili, Codornizes Narciso e Beatriz, Tartaruga Basílio, Bete, Emília, Kiki e Gatão, obrigada por tudo, principalmente por terem aturado por tanto tempo uma dona que queria ser veterinária. Agora percebo que não deve ter sido fácil.

Às turmas B e D, obrigada, fui uma privilegiada.

Aos restantes: palavras para quê? Ricardo Canha, Adelaide Teixeira, João Pereira, Miguel Pereira, Francisco Malcata, Sara Baptista, Melissa Reis, Filipa Flório, Daniela Amor, Madalena Cardoso, Ana Zorro e todos os outros não menos importantes, obrigada por me acompanharem e ajudarem durante o estágio e meses seguintes. Espero que não pare aqui.

**Prevalência e Factores de Risco de Hipertiroidismo Felino
em 80 Gatos da Região da Grande Lisboa**

Objectivo: Determinar a prevalência e potenciais factores de risco de hipertiroidismo felino na região da Grande Lisboa, Portugal, de modo a prevenir o desenvolvimento de tirotoxicose nos felinos domésticos.

Métodos: Foi medida a tiroxina total sérica em 80 gatos com 6 ou mais anos de idade que se apresentaram num hospital veterinário na Grande Lisboa, quer para visitas de rotina como por problemas de saúde. Foi realizado um estudo observacional transversal com base num questionário em pacientes que cumprissem os critérios de inclusão e exclusão. Os dados recolhidos incluíam informação acerca da dieta, exposições ambientais, características demográficas e tipo de vida.

Resultados: A prevalência de hipertiroidismo ($T_4 > 4 \mu\text{g/dL}$) foi de 12,5% e não houve diferença significativa na prevalência em pacientes doentes (13,5%) e saudáveis (10,7%). Gatos que eram mais velhos, comeram carne cozinhada ou foram expostos a insecticidas estavam mais propensos a ser diagnosticados com hipertiroidismo. Foi detectado um efeito protector associado à utilização de ectoparasiticidas em pipeta, desparasitação externa e utilização de recipientes de plástico para a comida e água.

Conclusões: A prevalência de hipertiroidismo no grupo de estudo foi semelhante à prevalência reportada noutras regiões do globo. São necessários mais estudos para avaliar os factores de risco e de protecção demonstrados, considerando que é uma doença multifactorial.

Palavras-chave: Felino doméstico; Hipertiroidismo; Prevalência; Tiroxina total; Factores de risco.

**Prevalence and Risk Factors of Feline Hyperthyroidism
in 80 Cats of the Greater Lisbon Area**

Objective: Determine the prevalence and potential risk factors for feline hyperthyroidism in the Greater Lisbon area, Portugal, in order to prevent the development of thyrotoxicosis in domestic felines.

Methods: Serum total thyroxine was measured in 80 cats aged 6 years and older presented at a veterinary hospital in Greater Lisbon, either for routine visits or health-related problems. A questionnaire-based cross-sectional observational study in patients who met the inclusion and exclusion criteria was undertaken. Data collected included information regarding diet, environmental exposures, demographic characteristics and lifestyle.

Results: The prevalence of hyperthyroidism ($T_4 > 4 \mu\text{g/dL}$) was 12,5% and there was no significant difference in prevalence in sick (13,5%) and healthy (10,7%) patients. Older cats, those who ate cooked meat or were exposed to insecticides were more likely to be diagnosed with hyperthyroidism. A protective effect was detected associated with the use of pipette ectoparasiticides, external deparasitation and use of plastic containers for food and water.

Conclusions: The prevalence of feline hyperthyroidism in the study group was similar to the reported prevalence in other parts of the world. Further studies are needed to assess the risk and protective factors demonstrated considering this is a multifactorial disease.

Key-words: Domestic feline; Hyperthyroidism; Prevalence; Total thyroxine; Risk factors.

I.	Breve descrição das actividades desenvolvidas no estágio curricular	1
II.	Revisão Bibliográfica: O Hipertiroidismo Felino.....	4
	Introdução.....	4
1.	Anatomia e Fisiologia da Glândula Tiróide	4
1.1	Biossíntese das Hormonas Tiroideias	5
1.1.1	Síntese de Tiroglobulina.....	5
1.1.2	Captação de Iodeto do Sangue	5
1.1.3	Oxidação do Iodeto	5
1.1.4	Iodação dos Resíduos de Tirosina da Tiroglobulina	5
1.2	Libertação das Hormonas Tiroideias.....	6
1.3	Transporte e Metabolização das Hormonas Tiroideias	6
1.4	As hormonas Tiroideias e o Metabolismo Basal.....	7
1.5	Regulação da Função Tiroideia	8
2.	Hipertiroidismo Felino.....	9
2.1	Características Histopatológicas	10
2.1.1	Lesões Benignas.....	10
2.1.1.1	Hiperplasia Adenomatosa Multinodular	10
2.1.1.2	Adenomas.....	11
2.1.1.3	Adenomas Atípicos	11
2.1.2	Carcinoma da Tiróide	11
2.1.2.1	Carcinoma Folicular	11
2.1.2.2	Carcinoma Papilar	11
2.2	Possíveis Factores Envolvidos na Patogénese do Hipertiroidismo Felino.....	12
2.2.1	Patogénese Auto-imune	12
2.2.2	Factores Genéticos e de Biologia Molecular.....	13
2.2.3	Crescimento e Função Autónomas.....	14
3.	Epidemiologia e Factores de Risco	14
3.1	Idade.....	15
3.2	Raça	15
3.3	Género.....	15
3.4	Tipo de Vida.....	16
3.5	Factores Climáticos	16
3.6	Hábitos de Higiene.....	16
3.7	Substâncias Químicas no Ambiente	16
3.8	Imunoprofilaxia/Desparasitação Interna	17
3.9	Tipo de Dieta	17
3.10	Iodo.....	18
3.11	Selénio.....	19
3.12	Outras Substâncias Bociogénicas.....	19
4.	Manifestações Clínicas.....	20
4.1	Sinais Clínicos Gerais.....	21
4.1.1	Perda de Peso.....	21
4.1.2	Polifagia/Anorexia	22
4.1.3	Poliúria e Polidipsia	22
4.1.4	Fraqueza e Letargia	22
4.1.5	Alterações Comportamentais	23
4.2	Alterações Dermatológicas	23
4.3	Sinais Gastrintestinais	24
4.4	Sinais Cardiovasculares.....	24
4.5	Sinais Respiratórios	25
4.6	Bócio.....	25
4.7	Hipertiroidismo Apático	26
5.	Diagnóstico	26
5.1	Hematologia.....	26
5.2	Análises Bioquímicas Sanguíneas	27
5.2.1	Enzimas Hepáticas.....	27

5.2.2 Ureia e Creatinina.....	27
5.2.3 Fosfato e Cálcio	28
5.2.4 Outras Alterações.....	28
5.3 Urianálise.....	29
5.4 Imagiologia	29
5.5 Testes de Diagnóstico Definitivos	29
5.5.1 Captação de Radioisótopos pela Tiróide	30
5.5.2 Concentrações de Hormonas Tiroideias Circulantes	30
5.5.2.1 Concentração de Triiodotironina	30
5.5.2.2 Concentração de Tiroxina Total	31
5.5.2.3 Concentração de Tiroxina Livre	32
5.5.2.4 Concentração de Tirotropina Hipofisária Felina.....	33
5.6 Testes Dinâmicos de Função.....	33
5.6.1 Teste de Supressão com Triiodotironina	33
5.6.2 Teste de Estimulação com Hormona Estimuladora da Tiróide.....	34
5.6.3 Teste de Estimulação com Hormona Libertadora de Tirotropina	34
6. Tratamento.....	35
6.1 Tratamento Farmacológico	35
6.1.1 Metimazol e Carbimazol	36
6.1.2 Iodo Estável.....	36
6.1.3 Propanolol	36
6.1.4 Ipodato de Cálcio e Ácido Ipanóico	37
6.2 Tratamento Cirúrgico	39
6.3 Radioterapia	39
6.4 Outros tratamentos	40
6.5 Efeito do tratamento na Função Renal.....	40
7. Prognóstico	41
III. Estudo Retrospectivo	42
1. Objectivo	42
2. Materiais e Métodos	42
2.1 Amostra	42
2.1.1 Critérios de Exclusão e de Inclusão.....	42
2.1.2 História Progressiva e Exame Físico.....	43
2.2 Protocolo Experimental.....	43
2.2.1 Medição da concentração de Tiroxina Total	43
2.2.2 Inquéritos	44
2.2.3 Análise Estatística	45
3. Resultados	45
3.1 Amostra	45
3.1.1 Caracterização	45
3.1.2 Resultados da medição da concentração de TT ₄	46
3.1.3. Sinais Clínicos dos animais	46
3.2 Animais Hipertiroideos da Amostra	47
3.2.1 Caracterização dos Animais Hipertiroideos	47
3.2.2 Resultados da Medição da Concentração de TT ₄ dos Animais Hipertiroideos ..	47
3.2.3 Sinais Clínicos dos Animais Hipertiroideos	47
3.3 Animais Eutiroideos da Amostra	49
3.3.1 Caracterização dos Animais Eutiroideos	49
3.3.2 Resultados da Medição da Concentração de TT ₄ dos Animais Eutiroideos	50
3.3.3 Sinais Clínicos dos Animais Eutiroideos	50
3.4 Prevalência de Hipertiroidismo.....	50
3.5 Factores de Risco	50
4. Discussão.....	54
4.1 Prevalência	55
4.2 Factores de Risco	58
5. Conclusão	65
Bibliografia.....	67

ÍNDICE

Anexos	73
1. Questionário.....	73
2. Associações Univariadas entre Factores de Risco Potenciais e a Presença de Hipertiroidismo Felino.....	77
3. Abordagem e Utilização de Testes de Diagnóstico em Gatos Suspeitos de Hipertiroidismo (adaptado de Peterson, 2013b)	80
4. Técnicas de Palpação Cervical	81
4.1 Técnica Clássica.....	81
4.2 Técnica de Norsworthy	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gato hipertiroideu com perda de peso e pêlo baço, seco e embaraçado (imagem original).....	49
Figura 2 - Gato hipertiroideu com perda de peso e pêlo baço e seco (imagem gentilmente cedida pela proprietária do animal)	49
Figura 3 - Gato hipertiroideu em bom estado geral (imagem gentilmente cedida pela proprietária do animal)	49
Figura 4 - Idade (em anos) dos animais eutiroideus relativamente a hipertiroideus da amostra.....	52
Figura 5 - Técnica Clássica (imagem original).....	82
Figura 6 - Palpação do Lobo Direito com a Técnica Semi-Quantitativa (imagem original)..	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Frequência Relativa das Consultas Observadas por Área.....	2
Tabela 2 - Fármacos Utilizados no Tratamento médico do Hipertiroidismo Felino (Adaptado de Trepanier et al. (2007), Mooney (2010) e Mooney & Peterson (2012)).....	38
Tabela 3 - Caracterização e Concentração de Tiroxina Total dos 10 Gatos Hipertiroideus ..	47
Tabela 4 - Sinais Clínicos Reportados na Anamnese e Alterações ao Exame Físico dos 10 Gatos Hipertiroideus	48
Tabela 5 - Frequências Absoluta e Relativa dos Sinais Clínicos Reportados na Anamnese e Alterações ao Exame Físico dos 10 Gatos Hipertiroideus.....	48
Tabela 6 - Prevalência de Hipertiroidismo Felino no Grupo de Animais Saudáveis e no Grupo de Animais Doentes	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^{123}I ou ^{131}I	Iodo Radioactivo
$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	Pertecnetato Radioactivo
3,3'-T ₂	3,3'-Diiidotironina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ALT	Alanina Aminotransferase
Alt.	Alterações
ALP	Fosfatase Alcalina
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
AST	Aspartato Aminotransferase
BADGE	Diglicidil Éter de Bisfenol A
cTSH	TSH Canina
D1, D2, D3	Desiodinases tipo 1, 2 e 3
DIT	Diiidotirosina
DNT	Doença Não Tiroideia
DPC	Doméstico de Pêlo Curto
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
E.U.A.	Estados Unidos da América
Ext.	Externa
FR	Frequência Relativa
G _i	Proteínas G Inibidoras
G ₁₁ , G ₁₂ , G ₁₃	Proteínas G Inibidoras tipo 1, 2 e 3
GPX	Glutathione Peroxidase
G _s	Proteínas G Estimuladoras
G _{sa}	Proteínas G Estimuladoras tipo α
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogénio
HVR	Hospital Veterinário do Restelo
IgG	Imunoglobulinas G
LDH	Lactato de Desidrogenase
LT ₄	Tiroxina Livre
Min	Minuto
MIT	Monoiodotirosina
OR	<i>Odds Ratio</i>
PBDE	Éteres Difenílicos Polibromados
PFOA	Ácido Perfluorooctanóico
PFOS	Perfluorooctano Sulfonado
PTH	Paratormona
PD	Polidipsia
PU	Poliúria
RPM	Rotações Por Minuto
rT ₃	T ₃ Reversa
RTSH	Receptor da Hormona TSH
T ₂	3,3'-Diiidotironina
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
Tg	Tiroglobulina
TPO	Tiropoxidase
TRH	Hormona de Libertação de Tirotropina
TGIs	Imunoglobulinas Estimuladoras de Crescimento da Tiróide
TSH	Tirotropina Hipofisária
TSIs	Imunoglobulinas Estimuladoras da Tiróide
TT ₄	Tiroxina Total

LISTA DE SÍMBOLOS

=	Igual a
<	Menor que
>	Maior que
±	Desvio Padrão
%	Porcentagem
α	Alfa
β	Beta
cm	Centímetro
dL	Decilitro
h	Horas
Kg	Quilograma
μg	Micrograma
μg	Micrometro
kDa	Kilodaltons
mg	Miligrama
mm	Milímetro
x	Cruzado de

I. BREVE DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular correspondente à finalização do Mestrado integrado em Medicina Veterinária foi realizado no Hospital Veterinário do Restelo, no período de 1 de Outubro de 2012 a 31 de Março de 2013, sob a orientação da Dr.^a Cátia Vanessa Barneto Mendes de Sousa, tendo a duração total de 857 horas.

A parte prática decorreu num horário rotativo que incluía turnos diurnos, nocturnos, fins-de-semana e feriados. Os estagiários foram distribuídos pelos vários médicos constituintes do corpo clínico, acompanhando os mesmos durante um período predefinido de duas semanas, após o qual começavam a seguir outro médico residente, com o objectivo final de participar em todas as áreas que integram a actividade hospitalar. Os turnos diurnos compreenderam os seguintes horários:

Consultas: 09h – 18h; 11h – 20h; 14h – 22h; 16h – 00h;

Internamento: 9h – 21h; 9h – 14:30h; 14:30h – 21h.

Laboratório: 9h – 13h;

O turno nocturno consistia em 16 horas (17:30h – 9:30h), permitindo actuar em emergências ou nas tarefas inerentes ao internamento dos animais hospitalizados. As actividades desenvolvidas integraram as áreas de medicina e cirurgia de animais de companhia, permitindo a participação em consultas, cirurgias, análises laboratoriais e internamento.

Nas consultas foram realizados procedimentos de imunoprofilaxia/desparasitação (11,5%), tratamentos e reavaliações (14,1%) bem como consultas de medicina (74,4%). Os tratamentos e reavaliações referem-se a consultas pós-cirúrgicas, de avaliação ou monitorização do paciente, eutanásia, bem como a tratamentos realizados, na maioria dos casos, repetidamente, incluindo-se a acupunctura. Foi permitido o auxílio na anamnese, exame físico, exames complementares e, de acordo com o caso, discussão do tratamento a implementar. As espécies que mais frequentemente foram apresentadas à consulta incluem o cão (*Canis familiaris*) e o gato (*Felis catus*), tendo frequências relativas no período de estágio de 60,3% e 35,7% respectivamente. Contudo, várias espécies dos novos animais de companhia (coelho (*Oryctolagus cuniculus*), chinchila (*Chinchilla lanigera*), tartaruga (*Trachemys scripta*), hamster anão (*Phodopus sungorus*), porco-da-Índia (*Cavia porcellus*), periquito-comum (*Melopsittacus undulatus*), etc.) têm tido uma relevância crescente, tendo constituído 4% dos animais observados durante o estágio.

A área de imagiologia contribuiu para a obtenção de diagnóstico ou controlo de tratamento, tendo sido observados e realizados os seguintes exames: radiografia (34,7%), ecografia abdominal (41,7%), ecocardiografia (13,9%), e tomografia axial computadorizada (9,7%).

Em cirurgia realizaram-se a monitorização do paciente pré, trans e pós-cirurgicamente, exames pré-anestésicos, controlo anestésico, auxílio ao cirurgião e na recuperação do paciente após a cirurgia. Foram presenciados vários tipos de cirurgia, tais como ovariectomia, remoção de nódulos cutâneos, mastectomia parcial e unilateral total, laparotomia exploratória, lavagem peritoneal, remoção de corpo estranho por endoscopia ou por gastrotomia ou enterotomia, resolução cirúrgica de fracturas e de luxação da patela.

No laboratório foi permitido executar e interpretar exames como hemograma completo, bioquímicas sanguíneas, urianálise, provas de coagulação, citologias, testes de despiste rápido, tipificação do grupo sanguíneo no cão e no gato, exame coprológico e pesquisa de hemoparasitas sanguíneos.

Na área de internamento foram realizadas as tarefas de monitorização dos pacientes, preparação e administração dos tratamentos, limpeza e desinfecção das jaulas e discussão dos casos presentes.

Durante este período também foi possível assistir a vários seminários sobre estudos realizados pelos médicos residentes, medicamentos recentes no mercado e trabalhos de revisão bibliográfica realizados pelos estagiários, tendo a autora realizado duas apresentações acerca dos seguintes temas propostos: Hepatopatias Felinas e Fluidoterapia em Animais de Companhia.

Tabela 1. Frequência Relativa das Consultas Observadas por Área

Área	Frequência
Gastrenterologia	16,4%
Oftalmologia	15,1%
Dermatologia	7,2%
Ortopedia	11,8%
Nefrologia/Urologia	7,9%
Cardiopneumologia	7,4%
Endocrinologia	7,2%
Oncologia	5,3%
Odontologia	3,9%
Neurologia	3,3%
Reprodução	2,6%
Outros	3,3%

Posteriormente a este período de estágio curricular foram realizados dois estágios suplementares fora de Portugal. O primeiro decorreu de 25 de Março a 7 de Abril de 2013 no Queen Mother Hospital for Animals, Royal Veterinary College, em Londres. Foi feito um

acompanhamento e participação nas actividades realizadas no serviço de Emergência e Cuidados Intensivos, sob direcção de Dr. Dominic Barfield e de Dr. Shailen Jasani. A autora assistiu e auxiliou em situações de emergência e de primeira abordagem de diagnóstico, actividades de internamento e cuidados intensivos, bem como procedeu à triagem dos animais a entrar no serviço. Foi também permitida a discussão de casos clínicos e de temas relevantes neste serviço hospitalar, sendo as actividades decorridas em turnos de 10 horas (das 8h às 18h) ou de 12 horas (das 12h às 24h).

O segundo estágio realizou-se de 22 de Abril de 2013 a 19 de Maio de 2013 no Cornell University Hospital for Animals, Ithaca, Nova Iorque. Foi feita a distribuição por duas rotações, cada uma com duração de duas semanas, à escolha da estagiária: na primeira quinzena esteve presente no serviço de Oncologia e durante a segunda no serviço de Oftalmologia, com supervisão da Dr.^a Kelly Hume e do Dr. Eric Ledbetter, respectivamente. O horário realizado compreendia o período das 7h às 18h, sendo largamente ultrapassado nos dias em que a afluência de casos o justificava. Na primeira rotação foi permitida a distribuição dos casos pelos alunos, com discussão dos mesmos duas vezes por dia, realização de exame físico e de consultas iniciais, introdução dos dados recolhidos no exame físico, anamnese, tratamento e instruções para o proprietário no sistema informático do hospital. No serviço de oftalmologia também foi possibilitada a distribuição de casos clínicos pelos alunos, com posterior realização dos exames de Tonometria ocular, teste de Schirmer e teste com Fluoresceína, seguindo-se depois o acompanhamento do médico no restante exame oftálmico e tratamento, tendo sido possível assistir a cirurgias como facoemulsificação em cavalos e cães e enucleação ocular.

Durante este período de tempo foi permitido assistir a seminários vários realizados no hospital, bem como participar na discussão de temas relativos à Oncologia e Oftalmologia veterinárias.

INTRODUÇÃO

O hipertiroidismo felino foi primeiramente reportado em 1979 (Peterson, 1979 citado por Peterson & Ward, 2007). Desde então têm sido declarados aumentos dramáticos na prevalência desta endocrinopatia em vários países, sendo hoje em dia reconhecida como uma das doenças endócrinas felinas mais comuns em todo o mundo (Mooney & Peterson, 2012). Contudo, em Portugal ainda são poucos os estudos realizados sobre hipertiroidismo felino, nomeadamente acerca da prevalência desta doença. Por esta razão, o objectivo deste trabalho é determinar a prevalência de hipertiroidismo em gatos domésticos apresentados à consulta no Hospital Veterinário do Restelo, tendo em consideração os possíveis factores de risco sugeridos por estudos anteriores.

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIRÓIDE

A tiróide é uma glândula de origem endodérmica. Este é o maior órgão com função exclusiva de glândula endócrina, constituindo também a glândula mais importante para a regulação metabólica (Capen, 2004; Junqueira & Carneiro, 2004; Greco & Stabenfeldt, 2007).

A glândula tiróide encontra-se ventralmente à traqueia, ao longo dos primeiros anéis traqueais (5º e 6º), sendo composta por dois lobos unidos por um istmo, ligação que acaba por desaparecer (Mooney, 2010; Norsworthy & Crystal, 2011). Contudo, podem também existir pequenas quantidades de tecido tiroideu ectópico, desde a base da língua até à base do coração. É possível encontrar tecido tiroideu acessório em estruturas mediastínicas, provavelmente devido à relação íntima da tiróide com o saco aórtico durante o seu desenvolvimento (Knowles, Blas-Machado & Butler 2010).

A unidade funcional básica da tiróide é o folículo, uma esfera com 30-300 µm de diâmetro, cujo lúmen é preenchido por um colóide contendo uma glicoproteína de alto peso molecular (aproximadamente 660 kDa) denominada tiroglobulina (Tg) (Rijnberk & Kooistra, 2010). A apresentação dos folículos é diversificada, variando com a região da glândula e com a sua actividade funcional: um aumento acentuado na altura do epitélio folicular, diminuição da quantidade de colóide e do diâmetro dos folículos estão associados a hiperactividade da glândula (Junqueira & Carneiro, 2004).

A tiróide tem origem em duas estruturas embriológicas distintas, o que lhe confere dupla função endócrina. As células foliculares produtoras de tiroglobulina e as células parafoliculares ou células C produtoras de calcitonina (que se encontram nos espaços interfoliculares) estão envolvidas no cumprimento dessa dupla capacidade (Rijnberk & Kooistra, 2010). O tecido ectópico não é composto por células parafoliculares, e por isso

mesmo não sintetiza calcitonina; no entanto, a sua estrutura e a função foliculares são semelhantes às encontradas nos lobos principais (Capen & Martin, 2003).

1.1 BIOSÍNTESE DAS HORMONAS TIROIDEIAS

A função da tiróide é sintetizar tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3), hormonas encarregues de controlar o metabolismo do organismo (Junqueira & Carneiro, 2004). A fase final desta síntese é extracelular (dentro do lúmen folicular), o que a torna única entre as glândulas endócrinas (Capen & Martin, 2003).

A síntese e a acumulação de hormonas tiroideias ocorrem em quatro etapas:

1.1.1 SÍNTESE DE TIROGLOBULINA

A Tg é constituída por aminoácidos (como a tirosina) e hidratos de carbono (como a manose, a frutose e a galactose) provenientes da circulação (Capen & Martin, 2003). A síntese da proteína realiza-se no retículo endoplasmático rugoso, ocorrendo a adição do hidrato de carbono no interior das cisternas do retículo e no complexo de Golgi. Posteriormente, a Tg é libertada para o lúmen do folículo através de vesículas existentes na porção apical da célula (Junqueira & Carneiro, 2004).

1.1.2 CAPTAÇÃO DE IODETO DO SANGUE

O iodeto, originado da conversão de iodo no tubo digestivo, é o principal constituinte das hormonas tiroideias (Greco & Stabenfeldt, 2007). Este ião é transportado de forma activa através do co-transportador sódio/iodo desde o fluido extracelular até às células foliculares (Rijnberk & Kooistra, 2010). O transportador, presente na membrana baso-lateral das células foliculares, garante que a maioria do iodo digerido seja acumulada na tiróide. Assim, encontra-se uma concentração na glândula 20 a 40 vezes superior à concentração sanguínea de iodeto (Schenck, 2003). Porém, também está presente uma outra proteína, a pendrina, que se pensa poder facilitar a transferência apical de iodeto para o interior do lúmen folicular (Rijnberk & Kooistra, 2010).

1.1.3 OXIDAÇÃO DO IODETO

O iodeto é oxidado num intermediário reactivo pela tiroperoxidase (TPO) presente na membrana apical das células foliculares e na presença de peróxido de hidrogénio. Este intermediário é então incorporado em resíduos de tirosina da tiroglobulina (Rijnberk & Kooistra, 2010).

1.1.4 IODAÇÃO DOS RESÍDUOS DE TIROSINA DA TIROGLOBULINA

Cada estrutura em anel das moléculas de tirosina (que fazem parte da sequência de aminoácidos da Tg) pode acumular duas moléculas de iodeto: se apenas uma molécula se

ligar, forma-se a Monoiodotirosina (MIT) e se duas se ligarem, Diiodotirosina (DIT) (Greco & Stabenfeldt, 2007). Esta reacção também é catalisada pela TPO (Scott-Moncrieff, 2010). A Tg é iodizada no bordo apical da célula, sendo movida para o colóide por exocitose (Rijnberk & Kooistra, 2010). É a ligação de duas moléculas de tirosina iodadas que permite a formação das principais hormonas tiroideias (Hoffmann, Marks, Taboada & Hosgood, 2003; Greco & Stabenfeldt, 2007). Ainda no interior da Tg, estes produtos acabam por sofrer uma condensação oxidativa catalisada pela TPO para formar as hormonas triiodotironina e tetraiodotironina (tiroxina) (Schenck, 2003). Estas hormonas permanecem ligadas à Tg no lúmen extracelular até à secreção (Scott-Moncrieff, 2010). O armazenamento extracelular das hormonas permite uma grande reserva hormonal na tiróide (Greco & Stabenfeldt, 2007).

1.2 LIBERTAÇÃO DAS HORMONAS TIROIDEIAS

A secreção das hormonas tiroideias requer que a Tg entre novamente na célula tiroideia através de pinocitose ou endocitose. Para formar um glóbulo de colóide intracelular, pseudópodes do plasma apical da membrana envolvem uma porção do colóide. Cada glóbulo destes é então rodeado por uma membrana derivada da membrana apical e combinada com um lisossoma (Junqueira & Carneiro, 2004; Rijnberk & Kooistra, 2010). Posteriormente, o colóide é digerido por enzimas lisossómicas, o que possibilita que as ligações peptídicas entre os resíduos iodados e a Tg sejam hidrolisadas (Junqueira & Carneiro, 2004; Scott-Moncrieff, 2010). Esta digestão da Tg liberta T_4 e T_3 , bem como iodotirosinas inactivas, péptidos e aminoácidos (Rijnberk & Kooistra, 2010).

As hormonas tiroideias biologicamente activas T_4 e T_3 difundem-se desde a célula até à circulação (Rijnberk & Kooistra, 2010). Não ocorre libertação de MIT e DIT no sangue, sendo o seu conteúdo em iodo removido enzimaticamente no citoplasma. Os produtos desta reacção enzimática – iodo e tirosina – podem assim ser reutilizados pelas células foliculares (Junqueira & Carneiro, 2004).

1.3 TRANSPORTE E METABOLIZAÇÃO DAS HORMONAS TIROIDEIAS

Nos gatos, as hormonas tiroideias plasmáticas circulam ligadas a proteínas, nomeadamente à pré-albumina. Menos de 0,05% da T_4 e de 0,5% da T_3 circulam livremente (Rijnberk & Kooistra, 2010). Todavia, apenas as hormonas tiroideias em estado livre têm capacidade de entrar na célula para produzir efeito biológico e de participar na regulação da função da glândula tiróide (Scott-Moncrieff, 2010).

A T_4 é a mais abundante, constituindo cerca de 90% da hormona circulante da tiróide. Contudo, apesar de existir em menor quantidade, a T_3 entra e actua mais rapidamente na célula, sendo três a cinco vezes mais potente que a tiroxina (Junqueira & Carneiro, 2004; Mooney & Shiel, 2012).

Após entrada na célula, a hormona pode exercer os seus efeitos biológicos, ser convertida numa hormona mais activa (de T_4 para T_3) ou ser metabolizada (T_4 ou T_3) numa hormona inactiva (rT_3 ou T_2). Estas conversões são permitidas pela acção de desiodinases (Syme, 2007).

Para exercerem os seus efeitos, as hormonas unem-se a receptores no núcleo e o complexo formado liga-se ao ADN, influenciando a expressão de genes que codificam enzimas reguladoras (Scott-Moncrieff, 2010).

A maioria da T_3 deriva da desiodização extratiroideia enzimática da T_4 , sendo que apenas 20% desta hormona provém da glândula tiróide. Em contraste, toda a T_4 circulante é produzida na tiróide (Scott-Moncrieff, 2010). Não obstante, a noção de que a glândula tiróide pouco contribui para a produção de T_3 não se aplica em estados de hiperfunção, pois nestas circunstâncias o rácio $T_3:T_4$, proveniente de secreção tiroideia, pode aumentar (Rijnberk & Kooistra, 2010).

A desiodização é a transformação metabólica mais significativa das hormonas tiroideias. Aproximadamente 80% da T_4 circulante sofre este tipo de reacção na pele, fígado, músculo esquelético e rins para formar T_3 e a biologicamente inactiva T_3 reversa (rT_3) (Norris, 2007; Rijnberk & Kooistra, 2010; Mooney & Shiel, 2012). Se houver desiodização do anel externo da T_4 , ocorre produção de T_3 ; por sua vez, a desiodização do anel interno resulta na formação de rT_3 (Greco & Stabenfeldt, 2007; Norris, 2007). A formação preferencial da rT_3 ocorre em determinadas condições: animais neonatais, baixa ingestão proteica, doença hepática e renal, doença febril, etc. Esta síntese tem função de mecanismo de atenuação dos efeitos metabólicos das hormonas tiroideias nos tecidos periféricos (Capen, 2004).

As hormonas tiroideias T_4 e T_3 são inactivadas pela desiodização do anel interno, formando rT_3 e 3,3'-diiodotironina (3,3'- T_2), respectivamente. Estas reacções são catabolizadas pelas enzimas desiodinases tipo 1, 2 e 3 (D1, D2, D3). A taxa de depuração metabólica da T_4 é menor que a da T_3 visto que a ligação a proteínas plasmáticas é mais forte para a T_4 ; desta forma, também a semivida da T_4 é mais longa (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Tanto a T_4 como a T_3 são concentradas no fígado, ocorrendo secreção na biliar. Contudo, a via de glicuronidação hepática, que em conjunto com a sulfatação permite o metabolismo e excreção das hormonas tiroideias, é uma via lenta nestes animais e pode mesmo resultar em acumulação hormonal (Gordon, Ehrhart & Sisson, 2003; Scott-Moncrieff 2010).

1.4 AS HORMONAS TIROIDEIAS E O METABOLISMO BASAL

Após a libertação das hormonas T_4 e T_3 para a circulação, estas tornam-se disponíveis para actuar em diferentes células alvo do organismo. Apesar das suas funções serem similares, a maioria da actividade biológica é resultante da actividade da T_3 (Capen, 2004).

Os efeitos nos processos metabólicos, incluindo metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos, são descritos como catabólicos (Greco & Stabenfeldt, 2007). De uma

forma geral, os efeitos fisiológicos destas hormonas relacionam-se com o aumento do metabolismo basal:

- Permitem uma maior quantidade de glucose disponível para cumprir necessidades metabólicas elevadas através do aumento da glicólise, gluconeogénese e absorção intestinal de glucose; facilitam o movimento da glucose para a gordura e músculo e também têm capacidade de facilitar o consumo de glucose mediado por insulina pelas células (Capen, 2004; Greco & Stabenfeldt, 2007);
- Estimulam a síntese proteica (Capen, 2004);
- Aumentam o metabolismo lipídico e a conversão de colesterol em ácidos biliares e outras substâncias; activam a lipase lipoproteica e aumentam a sensibilidade do tecido adiposo à lipólise por outras hormonas (Capen, 2004, Greco & Stabenfeldt, 2007);
- Elevam a frequência cardíaca e força de contracção, provavelmente através da interacção com catecolaminas, que é causada por um aumento na resposta tecidular através da indução dos β -receptores catecolaminérgicos pelas hormonas; aumentam a pressão sistólica, sem alteração da pressão diastólica (Greco & Stabenfeldt, 2007);
- Aumentam o consumo de oxigénio pelos tecidos e, como resultado, a produção de calor (Greco & Stabenfeldt, 2007);
- Permitem o aumento da transmissão neural e o desenvolvimento neuronal em animais jovens (Capen, 2004).
- Exacerbam os efeitos do sistema nervoso simpático por estimulação dos receptores β -adrenérgicos nos tecidos que são alvo das catecolaminas como a epinefrina e a norepinefrina; no sistema nervoso central permitem o desenvolvimento normal dos tecidos em fetos e neonatos, ocorrendo inibição da actividade mental quando a exposição hormonal é inadequada (Greco & Stabenfeldt, 2007).

A actividade das hormonas da tiróide é normalmente definida em termos de respostas de tecidos ou órgãos a quantidades inadequadas ou excessivas das hormonas. Não obstante, a actividade destas hormonas é importante para uma normal função metabólica de todos os tecidos (Greco & Stabenfeldt, 2007).

1.5 REGULAÇÃO DA FUNÇÃO TIROIDEIA

O principal mecanismo regulador da função da tiróide, e portanto das concentrações das hormonas tiroideias circulantes, é a tirotropina hipofisária (TSH) (Junqueira & Carneiro, 2004). Esta hormona é produzida e libertada pela *pars distalis* da hipófise sob estimulação de outra hormona, TRH ou hormona de libertação de tirotropina, promovendo a síntese e libertação de T_4 e, em menor quantidade, de T_3 . A TSH liga-se à glândula tiróide onde aumenta a captação de iodo ao estimular o co-transportador sódio/iodo bem como a produção de peroxidase da tiróide e Tg. (Scott-Moncrieff, 2010; Mooney & Peterson, 2012; Mooney & Shiel, 2012). Assim, o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide actua num sistema de

retroalimentação negativa que mantém o organismo com quantidades adequadas de tiroxina e triiodotironina: a T_3 intracelular (derivada da desiodização de T_4) causa a diminuição da síntese e secreção de TSH; por sua vez, a TRH (libertada do hipotálamo) influencia a libertação de TSH da hipófise (Scott-Moncrieff, 2010).

Tal como ocorre com todas as hormonas hipofisárias, a TSH é libertada de forma pulsátil, mas a flutuação da sua concentração plasmática é muito reduzida, principalmente no estado eutiroideu (Rijnberk & Kooistra, 2010). A interacção da TSH com o seu receptor na superfície das células foliculares resulta na activação de proteínas ligadas ao receptor (proteínas G) que controlam a concentração de AMPc nas células da tiróide. O aumento da concentração de AMPc resulta no crescimento e diferenciação das células tiroideias e subsequente secreção hormonal (Ward, Achenbach, Peterson, Drobatz, & Holt, 2005).

As proteínas G relacionadas com o receptor podem ser estimuladoras (Gs) ou inibidoras (Gi). A expressão relativa dos dois tipos de proteínas G nas células foliculares determina as concentrações de AMPc, sendo que a Gs causa activação de adenilciclase e aumento das concentrações de AMPc e a Gi determina o oposto (Ward et al., 2005).

Outros factores como exposição a calor, *stress*, dopamina, somatostatina, serotonina e glucocorticóides inibem a secreção de TSH, enquanto a exposição ao frio, prostaglandinas e agonistas alfa-adrenérgicos aumentam a sua síntese (Junqueira & Carneiro, 2004; Scott-Moncrieff, 2010).

Existe também regulação da função na própria tiróide que permite uma rápida adaptação ao excesso agudo de iodo: ocorre uma inibição da expressão dos genes que codificam a TPO e o co-transportador Sódio/Iodo. Por outro lado, uma deficiência em iodo traduz-se no aumento da função da tiróide antes do esgotamento do iodeto armazenado e na síntese preferencial de T_3 em detrimento de T_4 (Rijnberk & Kooistra, 2010).

2. HIPERTIROIDISMO FELINO

O hipertiroidismo ou tirotoxicose é uma doença que resulta do aumento excessivo nas concentrações de hormonas tiroideias activas T_3 e/ou T_4 circulantes, podendo estar envolvidos um ou os dois lobos da glândula tiróide na sua génese (Nelson, 2009).

Foi primeiramente descrito em gatos em 1979, tornando-se desde então a doença endócrina mais comum nesta espécie em países como Reino Unido, Estados Unidos da América, Austrália e Nova Zelândia, sendo aparentemente menos frequente em Espanha e Hong Kong (Peterson, 1979 citado por Peterson & Ward, 2007; Mooney & Peterson, 2012). Indubitavelmente tem havido nos últimos anos um aumento da disponibilidade de testes de diagnóstico e da atenção dada a esta doença na população felina. Estes factores permitem que seja frequentemente diagnosticado hipertiroidismo felino na prática clínica de animais de companhia nos países onde é comum (Mooney & Peterson, 2012). Contudo, não é

perceptível a razão que determina este aumento de prevalência que, de uma forma geral, chega a atingir valores acima dos 10% em áreas em que a doença é comum, comparativamente a menos de 4% em países em que o diagnóstico não é tão frequente (De Wet, Mooney, Thompson & Schoeman, 2009).

Vários estudos permitiram identificar factores associados a um risco mais elevado de aparecimento de hipertiroidismo felino. Não obstante, a(s) causa(s) que leva(m) ao seu aparecimento permanece(m) ainda desconhecida(s) (Wakeling, Everard, Brodbelt, Elliott, & Syme, 2009).

2.1 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Histopatologicamente, a doença felina tem semelhanças com o bócio nodular tóxico, que constitui a segunda causa mais comum de hipertiroidismo em pacientes humanos. Como tal, o tecido tiróide adenomatoso dos gatos hipertiroideus retém a sua aparência histopatológica e mantém o seu crescimento e função após ser feito o transplante para ratos e quando é feita cultura em meio sem TSH (Peter, Gerber, Studer, Becker & Peterson, 1987; Peter, Gerber, Studer, Peterson, Becker & Groscurth 1991; Wakeling, Smith, Kirkby, Elliott & Syme, 2007).

Assim que o tecido anormal ou os nódulos encontrados na tiróide começam a sintetizar e libertar hormonas tiroideias de forma autónoma, ocorre uma hipersecreção de T_4 que inibe a secreção de TSH (Peterson, Graves, & Gamble, 1990).

2.1.1 LESÕES BENIGNAS

A hiperplasia adenomatosa funcional da tiróide ou adenoma, envolvendo um (em 30% dos casos) ou ambos (em 70% dos casos) os lobos da glândula, constitui a alteração histopatológica mais frequentemente encontrada no hipertiroidismo em gatos (Peterson & Ward, 2007). Este tipo de lesão ocorre em cerca de 98% dos gatos com hipertiroidismo (Mooney, 2002).

2.1.1.1 HIPERPLASIA ADENOMATOSA MULTINODULAR

Ocorre em mais de 95% dos casos. O tecido hiperplásico forma nódulos multifocais dispersos no tecido glandular normal cujo diâmetro varia desde 1 mm até mais de 3 cm. Normalmente apresentam consistência sólida, mas também podem ser cavitários ou císticos e preenchidos com fluido. Estas lesões assemelham-se histologicamente a hiperplasia nodular ou bócio adenomatoso multinodular em humanos. Os folículos estão irregularmente distribuídos e com elevado conteúdo em colóide. Ocasionalmente o parênquima circundante está ligeiramente comprimido (Gordon et al., 2003). As células foliculares são uniformes e cubóides (Feldman & Nelson, 2004).

2.1.1.2 ADENOMAS

Normalmente os adenomas envolvem grande percentagem do lobo da glândula, apresentando-se de forma solitária (Feldman & Nelson, 2004). Microscopicamente, os folículos estão irregularmente distribuídos e, nalguns casos, parcialmente colapsados, contendo uma quantidade variável de colóide. Os adenomas têm capacidade de comprimir a maioria do restante tecido normal adjacente e podem ser revestidos por uma cápsula fibrosa (Gordon et al., 2003).

2.1.1.3 ADENOMAS ATÍPICOS

Apesar dos adenomas atípicos serem tumores benignos com algumas alterações histopatológicas características de malignidade, não apresentam invasão capsular ou vascular (Gordon et al., 2003). O lobo afectado está geralmente aumentado de tamanho e com alteração de forma, mas externamente tem uma superfície capsular sem alterações, o que contrasta com o padrão lobulado dos adenomas ou da hiperplasia adenomatosa. Microscopicamente existe um padrão celular compacto constituído por grupos de folículos aglomerados e geralmente desprovidos de colóide. Para além disto, as células são maiores que as dos outros adenomas típicos (Feldman & Nelson, 2004).

2.1.2 CARCINOMA DA TIRÓIDE

O carcinoma da tiróide pode ter uma grande variedade de apresentações: pode ser bem encapsulado, solitário e envolvendo um lobo da glândula ou pode envolver ambos os lobos. É possível a existência de numerosas massas ao longo da região cervical. Esta neoplasia tem capacidade de ser localmente invasiva ou apresentar metástases distintas. Raramente causa hipertiroidismo em gatos, apresentando uma prevalência menor que 2% (Mooney & Peterson, 2012).

2.1.2.1 CARCINOMA FOLICULAR

Estes tumores são relativamente raros e geralmente não funcionais. Causam o aumento e distorção dos lobos afectados, apresentando um padrão compacto em folículos que contêm pouco colóide (Feldman & Nelson, 2004). As invasões capsulares e vasculares são típicas (Gordon et al., 2003).

2.1.2.2 CARCINOMA PAPILAR

Este padrão histológico de carcinoma é o menos frequente, causando alterações menos exuberantes do lobo afectado. É geralmente detectado apenas microscopicamente (Feldman & Nelson, 2004). Apresenta células epiteliais cubóides neoplásicas (Gordon et al., 2003).

2.2 POSSÍVEIS FACTORES ENVOLVIDOS NA PATOGÉNESE DO HIPERTIROIDISMO FELINO

As teorias iniciais acerca da patogénese do hipertiroidismo felino sugeriam que esta doença seria semelhante à doença de Graves, a causa mais comum de hipertiroidismo em pacientes humanos, devido à prevalência do envolvimento glandular bilateral em gatos (Peterson & Ward, 2007). Contudo, hoje em dia admite-se que histopatologicamente o hipertiroidismo felino se assemelha mais ao bócio nodular tóxico, como referido acima.

Existe uma grande variedade de causas conhecidas e sugeridas do bócio nodular tóxico, tendo sido feitos estudos com base nessas mesmas causas com o objectivo de fazer um paralelismo à doença felina. Dada a variedade de alterações e associações descritas, é provável que o hipertiroidismo felino seja uma doença multifactorial (Mooney & Peterson, 2012).

2.2.1 PATOGÉNESE AUTO-IMUNE

Na doença de Graves ocorre produção de auto-anticorpos estimuladores da tiróide (imunoglobulinas estimuladoras da tiróide ou TSIs) que se ligam ao receptor da hormona TSH e mimetizam a sua actividade. Esta alteração traduz-se numa produção e secreção hormonal excessivas (Nguyen et al., 2002).

As TSIs promovem o crescimento de todas as células tiroideias, o que leva a hiperplasia difusa dos dois lobos da glândula, hiperplasia essa que é característica da doença de Graves (Peterson & Ward, 2007). Assim, a actividade das TSIs estimula a secreção hormonal, sendo a elevação da concentração de AMPc um indicador dessa produção. Porém, não foram detectados anticorpos estimulantes semelhantes, num estudo em ratinhos, que consistiu na medição das concentrações intracelulares de AMPc em tiróides incubadas com imunoglobulinas G (IgG) extraídas do soro de gatos com hipertiroidismo. Não foi encontrada diferença significativa na concentração intracelular de AMPc em células incubadas com IgG de gatos normais em comparação com IgG de gatos hipertiroideus (Peterson, Livingston & Brown, 1987).

Noutro estudo mais recente foi realizada a clonagem e transferência do receptor de TSH felino para uma linha de células embrionárias de rim humano. Estas células foram posteriormente tratadas com IgG de gatos hipertiroideus. Os resultados revelaram que não ocorreu activação pelas imunoglobulinas felinas, sugerindo, uma vez mais, a ausência de auto-anticorpos estimuladores (Nguyen et al., 2002).

O aumento em imunoglobulinas com propriedades estimuladoras de crescimento da glândula tiróide (TGIs) (mas não de secreção hormonal) foi demonstrado em gatos e humanos hipertiroideus. Contudo, o papel destas imunoglobulinas, se existe, na patogénese destas doenças, permanece desconhecido, não tendo sido verificada correlação entre a função do tecido hipertiroideu e a actividade de TGIs *in vitro* (Brown, Keating, Livingston & Bullock, 1992).

2.2.2 FACTORES GENÉTICOS E DE BIOLOGIA MOLECULAR

Estudos moleculares em pacientes humanos detectaram a presença de mutações no gene que codifica o receptor da hormona TSH (RTSH), com maior frequência no exão 10. Uma vez que o receptor da TSH em gatos tem propriedades bioquímicas similares às do receptor de TSH humano, foi colocada a hipótese de ocorrerem mutações semelhantes. Desta forma, foi investigada a prevalência de mutações no gene do RTSH em nódulos de gatos com hiperplasia adenomatosa ou adenoma da tiróide. O estudo permitiu identificar nove mutações somáticas no exão 10 do gene RTSH em 28 de 50 gatos, sugerindo que estas mutações possam ser uma causa de proliferação nodular e função autónoma. Assim, o RTSH mantém-se activado sem ligando (ou seja, TSH). Isto leva à activação de proteínas Gs e, conseqüentemente, elevação desregulada de AMPc (Nguyen, et al., 2002; Watson, Radford, Kipar, Ibarrola & Blackwood, 2005). Contudo, ainda não foram realizados estudos que demonstrem um aumento de actividade associado à mutação do gene RTSH (Peterson & Ward, 2007).

É possível que alterações em qualquer parte do sistema de transdução do sinal receptor – proteína G – AMPc também possam ter um papel no desenvolvimento de hipertiroidismo. De facto, a expressão alterada de proteínas Gi foi identificada em gatos hipertiroideos (Peterson & Ward, 2007). Foi reconhecida a diminuição na expressão de um dos três tipos de proteínas G inibidoras (Gi1, Gi2, Gi3), nomeadamente a proteína Gi2, em tecido de glândulas hipertiroideas. Esta diminuição leva a um aumento relativo na expressão da Gs. Assim, ocorre um aumento na concentração de AMPc e subseqüentes mitogénese e produção hormonal desreguladas, sendo esta alteração uma possível explicação para o excessivo crescimento e funcionalidade das glândulas tiróides em gatos hipertiroideos (Ward, Windham & Dise, 2010).

Outro estudo realizado na Europa detectou polimorfismos no gene felino que codifica um subtipo de proteína Gs, a Gs α , em 4 de 10 gatos hipertiroideos. Estas mutações eram semelhantes em certas áreas às previamente documentadas em pacientes humanos e que resultam numa activação da Gs α . Não obstante, não foi estudada a eventual activação em células de gatos com hipertiroidismo (Peeters, Timmermans-Sprang & Mol, 2002).

A expressão alterada do oncogene *c-ras* também foi identificada em casos de hiperplasia nodular/adenoma de tiróides em gatos hipertiroideos. Estes resultados indicam que mutações no oncogene *c-ras* são responsáveis pela proliferação irregular das células foliculares, levando a hiperplasia nodular/adenoma. Desta forma, foi sugerido que estas mutações pudessem actuar como um promotor endógeno para as células com a mutação. A falta de progressão, na maioria dos casos, de adenoma para carcinoma sugere que mutações adicionais podem ser necessárias para o desenvolvimento de malignidade. Estas mutações adicionais podem não ocorrer rapidamente no paciente felino possivelmente devido a factores como: idade avançada aquando do diagnóstico, falta de seguimento do

caso pelo clínico, morte por complicações como cardiomiopatia hipertrófica ou eutanásia (Merryman, Buckles, Bowers & Neilsen, 1999). Mutações similares no mesmo oncogene foram previamente associadas a adenomas foliculares em pacientes humanos. O papel destes factos na patogénese da doença permanece incógnito (Mooney & Peterson, 2012).

2.2.3 CRESCIMENTO E FUNÇÃO AUTÓNOMAS

Investigações anteriores sugerem que o tecido adenomatoso de gatos hipertiroideos é autónomo em relação ao seu desenvolvimento e função, preservando o aspecto histológico, crescimento e função após transplante para cobaias (Peterson & Ward, 2007). Quando foliculos de gatos hipertiroideos foram colocados em meio de cultura sem presença de TSH, constatou-se que o aumento na função e proliferação foliculares persistia. Assim, foi sugerido que a conservação destas capacidades em meio livre de TSH se pode dever a alterações intrínsecas da função celular ao invés de factores estimuladores exógenos. Para além disso, parece existir uma subpopulação de células foliculares com elevado potencial de crescimento que se replicam de forma autónoma na glândula que, eventualmente, vai desenvolver alterações adenomatosas (Peter et al, 1991; Peterson, 2012). Estes resultados parecem indicar que o tecido adenomatoso de gatos hipertiroideos é autónomo tanto em crescimento, como em função (Peterson & Ward, 2007).

3. EPIDEMIOLOGIA E FACTORES DE RISCO

O hipertiroidismo felino é uma doença que afecta mais comumente gatos de meia-idade a geriátricos (4 a 22 anos), sendo a média de idades 12 a 13 anos. Aproximadamente 95% dos pacientes têm mais de 10 anos. No entanto, foi reportado um caso excepcional relativo a um gato de apenas 8 meses com diagnóstico de hipertiroidismo (Gordon et al, 2003).

A maioria dos estudos sobre esta endocrinopatia provém dos Estados Unidos e Reino Unido, embora a doença também seja comum na Austrália, Nova Zelândia, Canadá e Japão. Estas investigações indicam que a prevalência estimada entre gatos geriátricos é de 8,9% e 11,4% no Japão e Alemanha, respectivamente, e foi referida uma prevalência de 16,34% e incidência anual de 11,92% no Reino Unido (Miyamoto et al., 2002; Wakeling, Melian, Font, Elliott & Syme, 2005; Sassnau, 2006; De Wet et al., 2009; Wakeling, Elliott & Syme, 2011). Em Hong Kong, onde o hipertiroidismo felino é considerado incomum, a prevalência entre gatos geriátricos é menor que 4% (De Wet et al., 2009). Também Espanha parece apresentar uma incidência bastante inferior à referida para o Reino Unido, o que promove a dúvida sobre se existem diferenças geográficas verdadeiras na incidência de hipertiroidismo felino ou apenas permanecem diferenças culturais e de consciencialização sobre a doença (Wakeling et al., 2005).

Têm sido realizadas várias investigações com o objectivo de identificar potenciais factores de risco para o hipertiroidismo, principalmente nos Estados Unidos na América, Reino Unido

e Nova Zelândia. Todavia, ainda não foi isolado um único factor dominante. Factores genéticos ou hereditários, componentes nutricionais dos alimentos introduzidos no ambiente ou dieta que levem a alteração de função tiroideia são os potenciais factores de risco que têm sido mais investigados (Peterson & Ward, 2007).

Um estudo realizado em Portugal demonstrou que os factores de risco existentes são semelhantes aos presentes no Reino Unido, E.U.A. e Nova Zelândia, nomeadamente a idade, consumo de alimento húmido, consumo de compostos iodados ou alimentos com iodo, tipo de vida e o uso de insecticidas (Sismeiro, 2011).

3.1 IDADE

O aumento da idade foi associado a um aumento de risco de hipertiroidismo em vários estudos (Martin, Rossing, Ryland, DiGiacomo & Freitag, 2000; Edinboro, Scott-Moncrieff, Janovitz, Thacker, & Glickman, 2004; Olczak, Jones, Pfeiffer, Squires, Morris & Markwell, 2005; De Wet et al., 2009; Wakeling et al., 2009). Este facto pode reflectir uma exposição crónica a bociogénicos, aumentando assim o risco de mutações genéticas nas células da tiróide com o tempo (Wakeling et al., 2009).

Os resultados de um estudo realizado em 2004 apontam para um aumento de risco relativo de hipertiroidismo de 21% em cada ano de vida (Edinboro et al., 2004).

3.2 RAÇA

Gatos de raças puras, especialmente da raça siamesa e himalaia, têm um menor risco de desenvolver hipertiroidismo (Kass, Peterson, Levy, James, Becker & Cowgill, 1999; Martin et al., 2000; Schenck, 2003; Edinboro et al., 2004; Olczak et al., 2005; Wakeling et al., 2009). Estes resultados sugerem um possível componente genético ou hereditário, pelo menos quando consideradas determinadas raças de gatos (Peterson & Ward, 2007). Esta possível predisposição genética também é apoiada por um estudo que refere que gatos com familiares hipertiroideus têm maior probabilidade de adquirir a doença (Kass et al., 1999).

3.3 GÉNERO

Embora existam estudos que não refiram a existência de predisposição de género, duas investigações relativamente recentes indicam um aumento de risco de desenvolver a doença em fêmeas, o que é um paralelo com o bócio nodular tóxico, que aparenta ter uma incidência três a cinco vezes mais elevada em mulheres (Edinboro et al., 2004; Olczak et al., 2005). Em contraste, um outro estudo realizado numa zona urbana da Alemanha refere que existem mais gatos machos com hipertiroidismo (Sassnau, 2006). Nenhum dos estudos realizados aponta para um aumento de risco relacionado com a esterilização dos animais.

3.4 TIPO DE VIDA

Um tipo de vida no interior parece estar relacionado com um aumento de risco de desenvolvimento da doença (Kass et al., 1999; Schenck, 2003). A densidade de gatos na mesma habitação ou a presença de outros gatos hipertiroideos não afectam a incidência de tirotoxicose (Kass et al., 1999). Foi encontrada maior probabilidade de hipertiroidismo em gatos que dormem predominantemente no chão. Não obstante, tal facto pode ser uma consequência dos sinais clínicos apresentados, tal como intolerância ao calor, aumentos intermitentes de temperatura corporal e incapacidade de realizar termorregulação eficaz, que levam a que o gato procure locais mais frescos da casa, como o chão (Olczak et al., 2005).

3.5 FACTORES CLIMÁTICOS

O hipertiroidismo foi diagnosticado quase duas vezes mais nos meses mais quentes do ano num estudo realizado em 2005 (Olczak et al., 2005). Contudo, esta sazonalidade pode não representar uma sazonalidade de desenvolvimento da doença. Provavelmente relaciona-se com os sinais clínicos de hipertiroidismo, que podem ser mais facilmente observados durante o tempo quente, como sejam o aumento de sede, intolerância ao calor e dificuldades respiratórias (Olczak et al., 2005).

3.6 HÁBITOS DE HIGIENE

Foi encontrada associação entre o uso de caixa de areia e o desenvolvimento da doença (Kass et al., 1999; Wakeling et al., 2009). Uma vez que o uso de caixa de areia é uma característica dos gatos de interior, estes factos complementam a conclusão de que o hipertiroidismo felino ocorre predominantemente em gatos com este tipo de vida comparativamente a gatos de exterior. A caixa de areia pode conter químicos (como componentes bociogénicos) que exerçam um efeito biológico na glândula tiróide. Não foi encontrada diferença entre tipos de areia, o que pode sugerir que a toxina ou bociogénico está presente na maioria dos tipos/marcas de areia. Não obstante, o uso de caixa de areia pode simplesmente ser um marcador dos gatos que têm um tipo de vida não livre, indicando que, provavelmente, estes recebem melhores cuidados, têm uma vida mais longa, atingindo por isso mais facilmente a idade em que comumente os gatos desenvolvem hipertiroidismo (Kass et al., 1999).

3.7 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS NO AMBIENTE

Sabe-se que a exposição a químicos como insecticidas ou herbicidas induz alterações na tiróide noutras espécies. Os insecticidas inibem o receptor da TSH e os herbicidas inibem a actividade da TPO nos folículos (provocando a diminuição da produção de T_4 e T_3) (Peterson & Ward, 2007; Peterson, 2012). Produtos químicos aplicados directamente aos gatos ou ao ambiente que os rodeia foram associados a um aumento de risco de

hipertiroidismo, como é o caso dos ectoparasiticidas tópicos (Kass et al., 1999; Olczak et al., 2005).

O uso regular de insecticidas no ambiente parece predispor ao desenvolvimento da endocrinopatia. Também o uso regular de fertilizantes de origem animal ou vegetal no território dos gatos foi identificado como um potencial factor de risco (Olczak et al., 2005).

O papel de outras potenciais toxinas ambientais permanece obscuro, contudo foi demonstrado que gatos expostos a fumo de tabaco têm um risco aumentado de desenvolver hipertiroidismo (Kass et al., 1999).

3.8 IMUNOPROFILAXIA/DESPARASITAÇÃO INTERNA

As vacinações parecem não ter efeito no aumento de risco da doença (Kass et al., 1999). Relativamente à desparasitação interna, parece existir um efeito protector, que pode, contudo, dever-se ao facto dos animais do grupo de controlo terem sido recrutados durante consultas de rotina ou vacinações, não sendo este resultado significativo (Wakeling et al., 2009).

3.9 TIPO DE DIETA

Gatos alimentados quase inteiramente com comida húmida enlatada demonstram um aumento no risco de desenvolver hipertiroidismo (Kass et al., 1999; Martin et al., 2000; Edinboro et al., 2004; Olczak et al., 2005; Wakeling et al., 2009).

Uma das hipóteses estudadas sugere que, devido às elevadas temperaturas aquando do processo de conserva, pode haver migração de substâncias constituintes do revestimento interno das latas para o alimento (Hammarling, Gustavsson, Svensson & Oskarsson, 2000). De facto, foram encontradas altas concentrações de diglicidil éter de bisfenol A (BADGE), utilizada como revestimento, em alimentos com elevados níveis de gordura, principalmente em alimentos húmidos contidos em latas de abertura fácil (Hammarling et al., 2000; Edinboro et al. 2004). O BADGE é um composto citotóxico e genotóxico *in vitro*, sendo um constituinte do bisfenol A, uma substância capaz de desregular a função endócrina. Esta alteração de função foi demonstrada através da redução da ligação de T₃ aos receptores da tiróide em fígado de rato e da inibição da transcrição dos receptores de TSH *in vitro*, actuando, portanto, como antagonista (Moriyama et al., 2002). A interferência com a ligação da T₃ pode levar ao aumento da secreção de TSH, resultando no aumento da produção hormonal (Edinboro et al., 2004).

De modo a tornarem-se mais flexíveis, as latas com abertura fácil são constituídas por diferentes camadas de revestimento interior. Este tipo de abertura parece aumentar o risco de tirotoxicose (Edinboro et al., 2004). Para além disto, as dimensões das latas têm vindo a diminuir ao longo dos anos, o que permite que a área de superfície em contacto com o

alimento aumente. Assim, é possível que os gatos dos dias de hoje sejam expostos a maiores quantidades de contaminantes solúveis em gordura (Edinboro et al., 2004).

Acrescenta-se ainda que a preferência por certos sabores de comida húmida enlatada (peixe, fígado ou miúdos) provoca uma elevação significativa no risco de hipertiroidismo (Martin et al., 2000) comparativamente a gatos expostos apenas a um sabor (Olczak et al., 2005).

Relativamente ao alimento húmido em saquetas, este parece não ser um importante factor de risco, o que apoia a hipótese de que os constituintes da lata possam ter um importante papel na patogénese da doença (Wakeling et. al, 2009).

3.10 Iodo

O iodo presente no alimento tem sido implicado no desenvolvimento da doença, o que é suportado pelos resultados que indicam um aumento de risco associado à dieta. Em humanos, a tirotoxicose (principalmente em casos de bócio nodular tóxico) tem sido ligada ao consumo excessivo de iodo através da alimentação após períodos de deficiência neste componente. É descrita como uma doença de deficiência em iodo (Edinboro, Scott-Moncrieff & Glickman, 2010).

A resposta da tiróide felina à deficiência ou excesso em iodo tem sido extrapolada de outras espécies: quando há deficiência, ocorre estimulação crónica da tiróide (pela TSH), provocando hipertrofia e eventual hiperplasia nodular e, devido ao menor grau de iodização da Tg, aumento nos rácios MIT/DIT e T_3/T_4 (Schenck, 2003); durante períodos de excesso, o transporte de iodo para a tiróide é temporariamente inibido, bem como a estimulação da tiróide para libertar hormonas (através no mecanismo de retroalimentação negativa da hipófise anterior) (Edinboro et al., 2010).

O conteúdo de iodo nos alimentos húmidos enlatados de gatos é extremamente variável e atinge frequentemente um valor 10 vezes superior à dose recomendada. Um estudo recente concluiu que existe uma variação de ingestão de iodo extrema (de 49 a 9639 μg iodo/dia) como resultado de concentrações díspares nos alimentos comerciais (Johnson, Ford, Tarttelin & Feek, 1992; Edinboro, Pearce, Pino & Braverman, 2013). Estes valores podem reflectir a variedade de ingredientes usados (como tecido glandular, peixe, etc.). Foi postulado que grandes variações na ingestão diária de iodo podem, de alguma forma, contribuir para o desenvolvimento desta doença (Edinboro et al., 2010). Os níveis de tiroxina livre (LT_4) plasmática respondem de forma inversamente proporcional a alterações nos níveis de iodo da dieta (Tarttelin, Johnson, Cooke, Ford & Feek., 1992). Porém, apesar das concentrações de LT_4 circulante serem alteradas de forma aguda devido à variação no consumo de iodo, uma ingestão prolongada de dietas com alto ou baixo conteúdo em iodo parece não ter efeito aparente, existindo um fenómeno de adaptação a longo prazo (Tarttelin et al., 1992; Schenck, 2003).

As recomendações em iodo para alimentos comerciais para gatos podem ter levado a uma redução na suplementação de iodo nos anos 70, período da história em que esta endocrinopatia foi reconhecida e, portanto, podem ter contribuído para o aumento de incidência da doença (Edinboro et al., 2010). Mesmo as dietas comerciais suplementadas de acordo com as mais recentes recomendações podem permanecer deficientes em iodo, inclusivamente porque existe excreção fecal constante de iodo e independente do consumo do mesmo (Ranz, Tetric, Opitz, Kienzle & Rambeck, 2002; Edinboro et al., 2010). Para além disto, a biodisponibilidade de iodo depende da digestibilidade dos componentes dos quais provém; por exemplo, dietas com alto conteúdo de iodo no pigmento eritrosina podem ter pouca biodisponibilidade, uma vez que a digestibilidade deste pigmento é baixa (Schenck, 2003). Também o conteúdo em proteína na dieta pode afectar a quantidade de iodo consumida: na presença de uma dieta de elevado conteúdo proteico, o gato necessita de uma menor quantidade de alimento para atingir as suas necessidades calóricas, ocorrendo por essa razão menor ingestão de iodo (Schenck, 2003).

3.11 SELÉNIO

A quantidade de selénio também pode potencialmente modificar a função da tiróide, visto que está presente numa desidrodinase tipo 1 responsável pela conversão de T_4 em T_3 . Para além disto, também é um constituinte das glutathione peroxidase (GPX) e superóxido dismutase, enzimas responsáveis pela destoxificação de derivados do oxigénio como H_2O_2 (peróxido de hidrogénio). Se para além da deficiência em selénio existir pouca quantidade de iodo, o aumento de TSH resultante leva a um aumento de produção de H_2O_2 nas células da tiróide, e, desta forma, a actividade reduzida da GPX causa destruição das células tiroideias por acumulação deste produto tóxico (Schenck, 2003). Um estudo sobre esta temática não encontrou diferenças nos valores circulantes de selénio em gatos de regiões geográficas diferentes com prevalências distintas em hipertiroidismo, mas permitiu concluir que os gatos apresentam concentrações circulantes de selénio mais elevadas que outras espécies (possivelmente devido a uma ingestão mais elevada), sendo possível que este composto tenha um papel na patogénese da doença (Foster et al., 2001).

3.12 OUTRAS SUBSTÂNCIAS BOCIAGÉNICAS

Existem outros componentes (bifenilos policlorados, resorcinol, etc.) a que os gatos podem ser expostos através da dieta, água ou ambiente e que podem contribuir para o desenvolvimento desta doença, apontando alguns autores para uma possível sinergia entre agentes bociogénicos e/ou deficiências em nutrientes, com acção em múltiplos locais inerentes ao metabolismo ou acção hormonal (Peterson & Ward, 2007; Peterson, 2012). Estes componentes podem actuar directamente na tiróide reduzindo a síntese hormonal tiroideia, o que conduz à secreção de TSH pela hipófise com consequente hipertrofia da

tiróide, ou indirectamente alterando os mecanismos reguladores da glândula ou o metabolismo periférico e excreção das hormonas (Peterson & Ward, 2007).

São reconhecidos vários agentes bociogénicos nos alimentos e água consumida por humanos: os flavonóides, presentes em várias plantas como milho, sorgo, soja, feijão e amendoim, inibem a TPO e o metabolismo periférico das hormonas tiroideias; os dissulfidos são componentes da cebola e alho e foi demonstrada actividade antitiroideia em ratos; os tioglucosídeos que libertam tiocianato e isotiocianato existem no repolho e actuam no transporte de iodo; e os cianoglicosídeos, precursores do tiocianato, foram encontrados em milho, mandioca, nabo, bambu, batata-doce e feijão (Gaitan, 1990; Schenck, 2003). Estes agentes bociogénicos podem ser metabolizados pela glicuronidação hepática, uma via metabólica lenta nos gatos, e este factor pode contribuir para a evolução da doença (Schenck, 2003).

Agentes bociogénicos também podem estar presentes na água ingerida, tendo o lítio sido detectado em altas concentrações. A contaminação com *Escherichia coli* e *Yersinia enterocolitica* parece ter um papel no desenvolvimento de bócio porque os anticorpos formados exercem um efeito promotor de crescimento nas células tiroideias (Gaitan, 1990; Schenck, 2003). Embora muitos dos ingredientes referidos não sejam usados em dietas comerciais para gatos, excepto o sorgo e soja, agentes bociogénicos não identificados podem existir noutros ingredientes, sendo possível a contaminação da dieta húmida enlatada com metais pesados (mercúrio) ou hidrocarbonetos clorados (Schenck, 2003; Edinboro et al., 2004).

Tem sido sugerido que o pó do ambiente onde o gato habita contém compostos retardantes de chamas (utilizados em diversos materiais como equipamentos electrónicos, plásticos, carpetes, etc.) denominados éteres difenílicos polibromados (PBDE). Os PBDEs foram identificados como um factor de risco para o hipertiroidismo pois existem em maior quantidade no pó das casas onde habitam gatos hipertiroideus. Parece ocorrer a ingestão de PBDE durante os processos inerentes aos hábitos de limpeza do animal (Mensing, Slater, Scott, Ferguson & Beasley, 2012). Aparentemente, estes compostos modificam a ligação de T₃ aos respectivos receptores, havendo alteração na activação da transcrição génica dependente das hormonas tiroideias; para além disso, aumentam a eliminação biliar das hormonas da tiróide (Peterson, 2012).

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As hormonas produzidas pela glândula tiróide têm capacidade de afectar todo o sistema orgânico. As suas acções influenciam tanto o metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e lípidos e a regulação da produção de calor, como o sistema nervoso (Mooney, 2010).

Na grande maioria dos pacientes a alteração de função de múltiplos órgãos determina uma grande variedade de sinais clínicos. Não obstante, pode existir predominância de um sinal apenas, sendo que nos últimos anos tem havido uma tendência crescente para o surgimento de apresentações clínicas mais subtis, contrastando com a visão tradicional do hipertiroidismo felino que consistia em gatos geriátricos, hiperactivos, com polifagia e perda de peso (Bucknell, 2000; Mooney & Peterson, 2012).

A gravidade dos sinais é variável e dependente da duração da doença, capacidade do organismo para lidar com o excesso de hormonas e da presença ou ausência de doenças concomitantes noutros sistemas (Mooney & Peterson, 2012).

O hipertiroidismo caracteriza-se por ser uma doença insidiosa e progressiva. Não raras vezes, os sinais podem ser considerados pelos proprietários como constituintes do processo normal de envelhecimento do animal, o que permite um maior intervalo de tempo até que este seja avaliado por um médico veterinário (Mooney, 2010). Para além disto, no início do desenvolvimento da doença os pacientes apresentam bom apetite e são activos ou até hiperactivos, e estas alterações são muitas vezes interpretadas como sinal de boa saúde ao invés de doença (Feldman & Nelson, 2004)

Sinais clínicos comuns incluem perda de peso (88 – 98%), polifagia (49 – 67%), poliúria/polidipsia (PU/PD; 36 – 45%), vômito (33 – 44%), aumento de actividade (31 – 34%), e diarreia (15 – 45%). Também ao exame físico podem ser averiguadas alterações frequentes em gatos hipertiroideos, como emaciação (65 – 97%), lobo(s) da tiróide aumentado(s) (75 – 95%) e taquicardia (42 – 57%). Contudo, a presença ou ausência de um destes sinais não permite confirmar ou excluir a doença, sendo essencial ter em mente que os gatos hipertiroideos hoje em dia são menos sintomáticos que os pacientes de há 15 ou 20 anos, possivelmente devido a maior atenção para a doença e realização de testes de diagnóstico mais cedo (Mooney, 2010; Norsworthy & Crystal, 2011).

É necessário ter em conta a possível presença de uma doença não tiroideia concomitante que possa afectar o grau dos sinais clínicos exibidos, complicando o quadro clínico e potenciando a dominância de sinais de um sistema específico (Feldman & Nelson, 2004).

4.1 SINAIS CLÍNICOS GERAIS

4.1.1 PERDA DE PESO

A perda de peso reflecte um aumento geral da taxa metabólica que pode ser acompanhado por uma elevação moderada na temperatura corporal ou intolerância ao calor. É um dos sinais mais frequentes, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes (Mooney, 2010). Se a doença progredir sem tratamento pode levar a perda de massa muscular, emaciação e caquexia, embora normalmente estes sinais demorem meses a anos a aparecer (Mooney & Peterson, 2012).

Tem sido sugerido que a perda de peso é usualmente evidente se mais do que 10% do peso corporal foi perdido, denominando-se emaciação no caso de o valor ser superior a 20% (Feldman & Nelson, 2004).

4.1.2 POLIFAGIA/ANOREXIA

O aumento no gasto de energia é a maior consequência desta endocrinopatia. Esta alteração deve-se a uma menor eficiência na realização do trabalho mecânico e nas funções fisiológicas. Para contrabalançar estas alterações, ocorre aumento de ingestão de alimentos, utilização de energia armazenada e aumento de consumo de oxigénio (Feldman & Nelson, 2004). Apesar do aumento de apetite, a ingestão calórica é raramente adequada para compensar o aumento no gasto de energia (Mooney, 2010). Alguns gatos exibem períodos intermitentes de anorexia alternados com períodos de apetite normal ou aumentado, o que frequentemente é associado a uma doença intercorrente, em vez de hipertiroidismo *per se*. Na ausência de uma outra doença, o mecanismo é desconhecido (Mooney & Peterson, 2012).

4.1.3 POLIÚRIA E POLIDIPSIA

Menos de 50% dos pacientes apresentam de poliúria (PU) e polidipsia (PD); porém, estes sinais podem ser marcantes em determinados casos (Mooney & Peterson, 2012). Vários mecanismos podem ser responsáveis por esta manifestação, incluindo disfunção renal primária, expectável em gatos geriátricos, diminuição da concentração de solutos na medula renal devido ao aumento de fluxo sanguíneo, alterações electrolíticas (como hipocaliémia) e polidipsia primária (eventualmente associada à sensibilidade ao calor e alterações comportamentais) (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2012). Uma vez que o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e as capacidades de reabsorção e/ou secreção tubular renal estão aumentadas em animais hipertiroideus, pode haver atraso no estabelecimento de insuficiência renal em gatos que tenham tirotoxicose e doença renal. Desta forma, após resolução do hipertiroidismo, a perfusão renal pode decrescer agudamente, desmascarando a preexistente insuficiência renal (Feldman & Nelson, 2004). Todavia, o desenvolvimento da doença renal pode ser promovido pela endocrinopatia: a hipertensão sistémica, eventualmente associada a esta doença, pode afectar os glomérulos, sendo possível o desenvolvimento de hipertensão intraglomerular e hiperfiltração glomerular. Estes factores podem desta forma contribuir para esclerose glomerular e progressão para insuficiência renal (Mooney, 2010).

4.1.4 FRAQUEZA E LETARGIA

A diminuição de actividade, fadiga, letargia, fraqueza muscular e atrofia muscular são sinais variáveis em gatos hipertiroideus, ocorrendo em menos de 15% dos pacientes. Alguns gatos

são hiperactivos por 6 a 19 meses, acabando por se tornar progressivamente mais enfraquecidos, desenvolvendo caquexia e fraqueza extrema (Feldman & Nelson, 2004). A fisiopatologia concreta desta fraqueza muscular é desconhecida, mas pode simplesmente ser causada pela perda de peso e estado catabólico existentes (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010). A ventroflexão do pescoço é um sinal raramente exibido e deve-se, presumivelmente, a hipocaliémia (Norsworthy & Crystal, 2011).

4.1.5 ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS

Alguns pacientes exibem alterações comportamentais, nomeadamente hiperactividade. Esta pode ser demonstrada através de nervosismo, ansiedade e comportamento agressivo, sinais que se tornam mais óbvios quando são feitas tentativas para conter o animal, não permitindo muitas vezes a realização de exame físico completo. Este género de eventos pode revelar também uma certa intolerância ao *stress*, podendo culminar em arritmias cardíacas e dispneia. (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2012). Nalguns casos os animais exibem uma expressão facial ansiosa ou frenética ou chegam mesmo a apresentar tremores (Mooney, 2010). Têm sido descritos padrões de sono facilmente interrompidos que, presumivelmente, reflectem um estado de confusão, ansiedade e nervosismo (Mooney & Peterson, 2012). O aumento nas concentrações circulantes de hormonas tiroideias pode causar este comportamento hipercinético e agitação, presumivelmente devido a um aumento de actividade adrenérgica, o que é suportado pelo facto de que muitos pacientes melhoram após terapêutica com antagonistas adrenérgicos (Feldman & Nelson, 2004).

4.2 ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Normalmente as alterações na pele são a menor das preocupações dos proprietários, mas podem afectar aproximadamente 40% dos pacientes (Feldman & Nelson, 2004). O pêlo pode apresentar-se baço e embaraçado no caso de ser curto, provavelmente devido a uma falha na sua limpeza por parte do animal. Por sua vez, gatos de pêlo comprido podem exibir alopecia (bilateral simétrica ou focal), que se deve, presumivelmente, ao resultado de limpeza excessiva, o que reflecte intolerância ao calor (Mooney & Peterson, 2012). Esta intolerância pode levar a que alguns doentes cheguem inclusivamente a arrancar tufo de pêlo. Em seres humanos a vasodilatação secundária ao estado circulatório hiperdinâmico provoca uma sensação quente e húmida na pele. A mesma sensação de calor pode eventualmente ser apreciada em gatos com áreas de alopecia (Feldman & Nelson, 2004). O excessivo crescimento das unhas associado à sua fragilidade também tem sido descrito. Contudo, estes sinais são cada vez menos comuns (Mooney, 2010).

4.3 SINAIS GASTRINTESTINAIS

Os sinais gastrintestinais são comuns em gatos com hipertiroidismo e incluem vômito intermitente e diarreia com aumento de frequência de defecação, aumento do volume fecal ou esteatorreia (Mooney, 2010). O vômito é relativamente frequente e pode resultar de uma acção directa das hormonas no quimiorreceptor do centro do vômito ou de distensão gástrica aguda, uma vez que estes gatos comem rapidamente e/ou em grandes quantidades. Este sinal parece ocorrer mais em pacientes que vivam com outros gatos, já que este ambiente propicia a uma ingestão mais rápida (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2012).

O aumento da frequência de defecação pode ser acompanhado de redução da consistência das fezes e cheiro desagradável. As maiores alterações incluem a hipermotilidade com rápido esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal acelerado, contribuindo para um aumento na frequência de defecação e diarreia. A má absorção com o aumento de excreção de gordura fecal não é muito frequente em gatos hipertiroideos, em comparação com pacientes humanos. De qualquer das formas, tem sido referida uma diminuição de até 50% na secreção de tripsina pancreática em gatos hipertiroideos, devido às propriedades das hormonas tiroideas serem semelhantes às das catecolaminas (Feldman & Nelson, 2004).

4.4 SINAIS CARDIOVASCULARES

A combinação entre a acção directa das hormonas no músculo cardíaco, as interacções entre as hormonas tiroideas e o sistema nervoso simpático, e as alterações cardíacas tendentes a compensar as anomalias na perfusão tecidual periférica, parecem em conjunto promover as modificações cardíacas consequentes da tirotoxicose. De uma forma geral, há aumento no débito cardíaco e, conseqüentemente, hipertrofia cardíaca com dilatação das câmaras (Mooney, 2010; Mooney & Peterson, 2012).

A taquicardia é um sinal frequente, ocorrendo em aproximadamente metade dos casos; também podem ser detectados durante o exame físico sopro sistólico, choque precordial forte, menos frequentemente a presença de ritmo de galope (atribuído ao rápido enchimento ventricular) e arritmias. Os sopros encontrados são geralmente de grau I a III (de I a VI) e variam de intensidade com o ritmo cardíaco, estando geralmente associados a obstrução dinâmica de fluxo direita e esquerda (Nelson, 2009; Mooney & Peterson, 2012).

A cardiomiopatia hipertrófica pode ser reversível se o estado eutiroideu for atingido, enquanto a cardiomiopatia dilatada tirotóxica é irreversível mas mais rara. Independentemente da forma de cardiomiopatia presente, existe a possibilidade de haver progressão para insuficiência cardíaca congestiva, apesar de ser cada vez menos frequente (Syme, 2007; Nelson, 2009; Mooney, 2010). Caso se desenvolva esta afecção, pode formar-se derrame pleural e/ou edema pulmonar provocando tosse, dispneia, ascite e ruídos cardíacos abafados (Mooney & Peterson, 2012).

A endocrinopatia pode induzir danos reversíveis nos miócitos, comprovados pela presença de concentrações detectáveis de troponina I circulante em gatos hipertiroideos (Connolly, Guitian, Boswood & Neiger, 2005). Contudo, em alguns gatos pode ocorrer persistência ou agravamento da cardiomiopatia após tratamento, o que sugere uma alteração cardíaca preexistente ou dano estrutural irreversível induzido pelas hormonas tiroideias (Mooney, 2010).

A hipertensão foi uma manifestação clínica considerada importante e altamente correlacionada com o hipertiroidismo em gatos; contudo, actualmente alguns autores defendem que os gatos hipertiroideos são apenas ligeiramente hipertensos, se o forem, pelo que alterações secundárias a hipertensão como descolamento de retina e hemorragia não sejam frequentemente referidas nestes pacientes. A hipertensão pode apenas reflectir uma reduzida tolerância a situações de *stress* ou pode de facto resultar dos efeitos do aumento de actividade β -adrenérgica na frequência cardíaca, contractilidade do miocárdio e activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que compensam a vasodilatação sistémica causada por diminuição da resistência vascular periférica (Kobayashi, Peterson, Graves, Lesser, & Nichols, 1990; Syme, 2007; Nelson, 2009; Mooney & Peterson, 2012). Por outro lado, alguns pacientes desenvolvem hipertensão após tratamento da endocrinopatia. Este fenómeno parece relacionar-se com o aumento da resistência vascular sistémica devido à diminuição das hormonas tiroideias ou com o declínio da função renal. Assim, caso a hipertensão seja comprovada, devem ser consideradas outras causas, como insuficiência renal (Mooney & Peterson, 2012).

4.5 SINAIS RESPIRATÓRIOS

Certos pacientes (pouco mais de 10%) exibem taquipneia ou dispneia periodicamente em descanso. Estes sinais ocorrem mais comumente associados a situações de *stress* como viagens, interacções com outros gatos ou actos de contenção do animal, inclusivamente durante o exame físico (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2012). Os sinais respiratórios podem dever-se a uma intolerância ao calor ou a fraqueza dos músculos respiratórios (descrita em animais com hipocaliémia), ao aumento da resistência das vias aéreas, e embora raro, a compressão traqueal devido ao aumento da tiróide (Feldman & Nelson, 2004; Syme, 2007; Mooney, 2010).

4.6 BÓCIO

Em gatos saudáveis os lobos da glândula tiróide não são normalmente palpáveis. Por sua vez, nos gatos hipertiroideos está presente o aumento unilateral ou bilateral da glândula (Mooney & Peterson, 2012). Porém, a presença de uma massa cervical não é sempre sinónimo de hipertiroidismo, podendo apenas representar aumento de linfonodos ou hiperplasia e neoplasia das paratiróides (Mooney, 2010).

Deve ter-se em consideração que pode haver migração ventral dos lobos à medida que estes aumentam de tamanho, uma vez que os lobos tiroideus estão fracamente presos aos tecidos circundantes (Mooney & Peterson, 2012).

4.7 HIPERTIROIDISMO APÁTICO

Em raros casos os gatos hipertiroideus têm uma aparência inversa da descrita anteriormente, apresentando-se letárgicos, com depressão, anorexia ou fraqueza (Mooney & Peterson, 2012). Este definhamento pode corresponder à evolução da perda de peso, da perda de massa muscular e de fraqueza graves e, por isso, representar apenas uma deterioração grave progressiva ou ser consequência de complicações como insuficiência cardíaca congestiva (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010). Denomina-se esta situação de hipertiroidismo apático, ocorrendo em 5 a 10% dos gatos hipertiroideus (Norsworthy & Crystal, 2011). Contudo, deve sempre considerar-se aquando da realização do diagnóstico a existência de doença não tiroideia concomitante como insuficiência renal ou neoplasia e investigar a presença de insuficiência cardíaca congestiva (Mooney & Peterson, 2012).

5. DIAGNÓSTICO

Os sinais clínicos característicos do hipertiroidismo felino devem-se à produção excessiva das duas hormonas tiroideias activas T_4 e T_3 . Todavia, como referido anteriormente, os gatos hipertiroideus dos dias de hoje apresentam-se menos sintomáticos do que há 20 anos. Este facto tem impacto aquando da realização do diagnóstico, uma vez que as alterações induzidas pelo hipertiroidismo são mais subtis e a possibilidade de ocorrer hipertiroidismo oculto com ou sem outra doença concomitante aumenta (Mooney, 2008).

5.1 HEMATOLOGIA

Têm sido referidas alterações hematológicas como eritrocitose ligeira a moderada e macrocitose. Estes sinais parecem ser devidos a estimulação β -adrenérgica da medula óssea pelas hormonas tiroideias e aumento da produção de eritropoietina como resposta ao aumento do consumo de oxigénio. Podem ocorrer também anemia associada a exaustão da medula óssea ou a deficiência em micronutrientes como ferro, formação de corpos de Heinz e aumento do tamanho plaquetário. Normalmente estas alterações são subtis, com pouco significado clínico e valor diagnóstico limitado (Shiel & Mooney, 2007; Mooney & Peterson, 2012).

Não raras vezes, o leucograma apresentado é de *stress*, caracterizado portanto por neutrofilia madura acompanhada de linfopénia e eosinopénia (Shiel & Mooney, 2007). Menos frequentemente ocorrem linfocitose e eosinofilia, que presumivelmente estão

relacionadas com uma relativa redução na quantidade de cortisol, induzida pelo excesso de hormonas tiróides (Mooney & Peterson, 2012).

5.2 ANÁLISES BIOQUÍMICAS SANGUÍNEAS

As alterações bioquímicas podem variar, mas de uma forma geral, a elevação da actividade das enzimas hepáticas permanece o facto mais comumente associado a hipertiroidismo. Outros resultados reportados fornecem pouca informação em termos de diagnóstico (Shiel & Mooney, 2007).

5.2.1 ENZIMAS HEPÁTICAS

As alterações bioquímicas mais comuns são aumentos ligeiros ou moderados nas actividades séricas da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e lactato de desidrogenase (LDH), que tendem a normalizar após tratamento. Estes aumentos parecem não representar doença hepática significativa, apesar de cerca de 90% dos pacientes apresentarem elevação nas actividades de uma ou mais enzimas hepáticas. A percentagem diminui significativamente nos casos de hipertiroidismo ligeiro ou em fase inicial, podendo inclusivamente não existir aumento destas enzimas (Shiel & Mooney, 2007; Norsworthy & Crystal, 2011). Elevações marcadas nas enzimas hepáticas conjuntamente com aumentos ligeiros na concentração hormonal ou a persistência das elevações nas enzimas após tratamento podem indicar doenças hepáticas distintas e concomitantes (Shiel & Mooney, 2007).

Especificamente em relação à ALP, o seu grau de elevação está relacionado com as concentrações das hormonas tiroideias e pode ser dramático em gatos gravemente doentes (Foster & Thoday, 2000). Este aumento de actividade plasmática tem contribuição tanto do fígado como do osso. A isoenzima óssea normalmente contribui com 20-30% do total da actividade, mas a sua contribuição pode atingir valores até 80% (Archer & Taylor, 1996).

A causa concreta destas alterações nas enzimas hepáticas ainda não foi determinada. Porém, têm sido sugeridos factores como má nutrição, insuficiência cardíaca congestiva, hipóxia hepática, infecções e efeitos tóxicos directos das hormonas da tiróide no fígado. Apesar das explicações propostas, a maioria dos exames histopatológicos ao fígado revela apenas alterações não específicas e ligeiras (Mooney & Peterson, 2012).

5.2.2 UREIA E CREATININA

Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam aumentos ligeiros a moderados nas concentrações séricas de ureia e creatinina (Mooney & Peterson, 2012). De facto, a existência de azotémia num grupo de gatos geriátricos não é inesperada; contudo, esta alteração pode ser exacerbada em gatos hipertiroideus através do aumento da ingestão e catabolismo proteicos (Feldman & Nelson, 2004). Em contraste, gatos hipertiroideus sem

azotémia tendem a demonstrar concentrações de creatinina menores em comparação a gatos saudáveis, provavelmente devido a perda de massa muscular (Syme, 2007; Mooney & Peterson, 2012).

5.2.3 FOSFATO E CÁLCIO

Juntamente com o aumento na isoenzima óssea ALP, pode ocorrer elevação na concentração de fosfato na ausência de azotémia em cerca de 35% dos gatos hipertiroideos; estas alterações são consistentes com a presença de alterações no metabolismo ósseo em determinados casos. De uma forma geral, a concentração total de cálcio não é afectada, mas a concentração de cálcio ionizado pode diminuir e a PTH circulante aumentar, sendo ocasionalmente referidas concentrações elevadas de osteocalcina (Archer & Taylor, 1996; Shiel & Mooney, 2007). A etiologia exacta e as consequências clínicas da hiperfosfatémia, hipocalcémia ionizada e hiperparatiroidismo são desconhecidas (Shiel & Mooney, 2007).

5.2.4 OUTRAS ALTERAÇÕES

Raramente são referidas outras alterações nas análises bioquímicas dos gatos com tirotoxicose. Estas modificações são na prática pouco relevantes e sem significado clínico. Nalguns casos, provavelmente devido a uma resposta de *stress*, ocorre um aumento ligeiro na concentração de glucose (Mooney & Peterson, 2012).

Caso o animal também apresente diabetes *mellitus* pré-existente, deve ter-se em atenção que as necessidades em insulina exógena estão aumentadas devido ao catabolismo acelerado da insulina (Feldman & Nelson, 2004).

Relativamente à concentração sérica de fructosamina, os valores podem encontrar-se significativamente mais baixos em comparação com gatos saudáveis. Deve haver cautela na interpretação destes valores, principalmente em pacientes com diabetes concomitante, visto esta descida resultar, provavelmente, de um aumento no *turnover* proteico (Graham, Mooney & Murray, 1999).

A etiologia da hipocaliémia, ocasionalmente referida, permanece desconhecida (Nemzek, Kruger, Walshaw & Hauptman, 1994; Mooney & Peterson, 2012).

As concentrações de cobalamina e folato apresentam-se diminuídas nalguns casos, sendo possível a relação com má absorção ou aumento do metabolismo (Shiel & Mooney, 2007).

Outros parâmetros bioquímicos como colesterol, sódio, cloro, bilirrubina, magnésio total e ionizado, albumina e globulinas tendem a manter-se dentro do seu intervalo de referência respectivo (Mooney & Peterson, 2012).

5.3 URINANÁLISE

De uma forma geral, a urianálise não revela alterações significativas. Porém, pode ser útil na diferenciação de outras doenças com sinais clínicos semelhantes a hipertiroidismo como a diabetes *mellitus* (Mooney & Peterson, 2012).

A hipertensão glomerular e hiperfiltração podem levar a proteinúria, um sinal relativamente comum (Syme, 2007). É possível que sejam encontrados valores de rácio cortisol/creatinina acima do limite máximo do intervalo de referência, o que presumivelmente reflecte um aumento na taxa de depuração do cortisol e activação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pela doença. Assim, a interpretação deve ser cuidadosa e o hipertiroidismo excluído quando se está a considerar a presença de hiperadrenocorticismo (Shiel & Mooney, 2007). Sempre que possível, deve ser realizada cultura de urina em gatos hipertiroideos, uma vez que em cerca de 12% dos pacientes não azotémicos ocorrem infecções do trato urinário, muitas vezes sem a presença de sinais clínicos clássicos de infecção, não sendo reconhecidos factores de risco. São necessárias mais investigações para determinar a causa deste aparente aumento de risco para infecções do trato urinário (Mayer-Roenne, Goldstein & Erd, 2007).

5.4 IMAGIOLOGIA

A realização de radiografias torácicas revela, em cerca de metade dos casos, aumento cardíaco ligeiro a grave, bem como derrame pleural e edema pulmonar se existir insuficiência cardíaca congestiva. Por sua vez, a ecocardiografia permite assinalar alterações como: hipertrofia ventricular, dilatação ventricular e atrial esquerda e hipertrofia do septo interventricular e, mais raramente, cardiomiopatia dilatada com reduzida contractilidade miocárdica, dilatação ventricular marcada e evidências de insuficiência cardíaca congestiva grave (Syme, 2007; Mooney & Peterson, 2012). De qualquer das formas, actualmente muitas destas alterações são clinicamente pouco relevantes, melhorando ou mesmo desaparecendo após tratamento da tirotoxicose (Mooney, 2010).

A ecografia de alta resolução da tiróide é um exame útil na determinação das dimensões dos lobos da tiróide e a aparência do parênquima. Os lobos da glândula tiróide de gatos hipertiroideos apresentam volumes aumentados e homogeneidade, ecogeneidade e marginação variáveis à ecografia (Wisner, Theon, Nyland & Hornof, 1994).

5.5 TESTES DE DIAGNÓSTICO DEFINITIVOS

O diagnóstico de hipertiroidismo pode ser confirmado de duas formas: pela demonstração do aumento de captação de radioisótopos pela tiróide ou através do aumento das concentrações de hormonas tiroideias circulantes (Shiel & Mooney, 2007).

5.5.1 CAPTAÇÃO DE RADIOISÓTOPOS PELA TIRÓIDE

A captação pela tiróide de iodo radioactivo (^{131}I ou ^{123}I), tecnécio-99m ou pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) encontra-se aumentada em gatos hipertiroideos (Shiel & Mooney, 2007). Pode ser realizado o cálculo da percentagem de captação ou do rácio de absorção na tiróide e nas glândulas salivares, que são testes que se encontram fortemente correlacionados com a concentração de hormonas tiroideias plasmáticas. Por esta razão, este exame constitui um meio de diagnóstico bastante sensível (Peterson, 2006a). Todavia, as desvantagens deste exame incluem o custo monetário envolvido e as dificuldades inerentes à utilização de radioisótopos, sendo um método pouco acessível. Para além disto, é necessária cautela na interpretação dos resultados provenientes de gatos previamente tratados com fármacos antitiroideos, uma vez que a captação de radioisótopos pode permanecer aumentada por várias semanas após a paragem de administração (Shiel & Mooney, 2007).

Em relação à imagiologia qualitativa da tiróide, este é um exame que fornece informações úteis previamente a tiroidectomia, como sejam o envolvimento unilateral ou bilateral da glândula, alterações na posição dos lobos, tecido ectópico com aumento de função ou metástases resultantes de carcinoma de tiróide funcional (Shiel & Mooney, 2007; Mooney & Peterson, 2012).

5.5.2 CONCENTRAÇÕES DE HORMONAS TIROIDEIAS CIRCULANTES

Testes de diagnóstico que se baseiem na determinação das concentrações de T_4 e T_3 circulantes são extremamente importantes na determinação de hipertiroidismo, visto que estas hormonas estão altamente correlacionadas com tirotoxicose (Mooney & Peterson, 2012).

5.5.2.1 CONCENTRAÇÃO DE TRIIODOTIRONINA

A medição da concentração de triiodotironina (T_3) é um teste de diagnóstico pouco utilizado devido à sua baixa sensibilidade, tendo sido inclusivamente demonstrado que mais de 30% dos gatos hipertiroideos apresentam concentrações de T_3 total dentro do intervalo de referência (Peterson, Melián, & Nichols, 2001; Mooney, 2008).

É necessário ter presente que, em hipertiroideos, doenças não tiroideias graves concomitantes são passíveis de suprimir a concentração de T_3 através da inibição da conversão periférica de T_4 em T_3 (Shiel & Mooney, 2007). Porém, a maioria dos gatos hipertiroideos com valores de T_3 dentro do intervalo de referência são classificados como tendo hipertiroidismo numa fase inicial ou ligeiro, e as concentrações correspondentes de TT_4 encontram-se igualmente dentro ou ligeiramente acima do respectivo intervalo de referência (Mooney & Peterson, 2012). Provavelmente estas concentrações reflectem uma descida compensatória na conversão periférica de T_4 em T_3 face ao crescente aumento de

T₄. É provável, contudo, que as concentrações de T₃ aumentassem caso fosse permitido à doença progredir sem tratamento (Peterson, 2006a; Mooney, 2008).

A medição de T₃ não é, portanto, recomendada para o diagnóstico de hipertiroidismo felino. A realização deste teste deve apenas ser considerada tendo em vista a análise dos resultados em conjunto com a medição de TT₄ (Peterson, 2006a).

5.5.2.2 CONCENTRAÇÃO DE TIROXINA TOTAL

As concentrações de TT₄ apresentam um aumento de até 20 vezes do valor limite na maioria dos gatos hipertiroideos (Mooney & Peterson, 2012). Não obstante, uma proporção significativa dos pacientes (cerca de 10% de todos os casos e 40% dos casos classificados com hipertiroidismo ligeiro) exhibe concentrações sanguíneas de TT₄ dentro do intervalo de referência, nomeadamente na segunda metade e perto do limite máximo do mesmo. Assim, não é possível excluir o diagnóstico de hipertiroidismo caso os resultados indiquem valores de TT₄ dentro do intervalo de referência (Peterson et al., 2001; Mooney, 2008; Mooney & Peterson, 2012).

Nos casos de hipertiroidismo num estadio inicial ou ligeiro é possível encontrar concentrações dentro do intervalo de referência (ou seja, resultados falsos-negativos), visto que as concentrações de TT₄ podem flutuar durante o dia (Mardell, 2013). Esta flutuação não específica de hormonas tiroideias ocorre em todos os gatos hipertiroideos; todavia, tem pouca significância em gatos com concentrações hormonais marcadamente elevadas (Mooney, 2008; Mooney & Peterson, 2012).

A presença de doença grave não tiroideia concomitante também tem capacidade de suprimir as concentrações de TT₄ para valores normais baixos ou abaixo do intervalo de referência em gatos eutiroideos, podendo ser usado como um factor de prognóstico (Peterson et al., 2001). Esta descida nas concentrações relaciona-se com a gravidade e não com o tipo de doença (Mooney, 2008). De forma semelhante, em casos de hipertiroidismo ligeiro e doença não tiroideia moderada a grave intercorrente, as concentrações de TT₄ podem ser suprimidas a níveis normais da segunda metade do intervalo (Peterson et al., 2001; Mooney, 2008). Ocasionalmente, os valores de TT₄ são suprimidos para o limite mínimo do intervalo em gatos hipertiroideos extremamente doentes. Nestes casos, a doença concomitante dita o prognóstico (Peterson et al., 2001).

Aproximadamente 80% dos pacientes com TT₄ dentro do intervalo de referência são classificados como apresentando hipertiroidismo numa fase inicial ou ligeiro; os restantes 20% têm uma doença não tiroideia identificada. No caso de estar presente hipertiroidismo ligeiro ou em fase inicial, as concentrações de TT₄ aumentarão eventualmente a um nível tiorotóxico dentro de 3 a 6 semanas (Mooney & Peterson, 2012). O mecanismo pelo qual outra doença pode afectar as concentrações das hormonas tiroideias permanece desconhecido, mas provavelmente relaciona-se com alterações na ligação das proteínas ou

no metabolismo ao invés de outro efeito no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (Shiel & Mooney, 2007). Deve sempre suspeitar-se de hipertiroidismo concomitante em gatos gravemente doentes com níveis de TT_4 perto do limite superior do intervalo de referência ou a meio do mesmo (Mooney & Peterson, 2012).

A utilização do teste de medição de TT_4 é bastante útil pela sua especificidade e relativa sensibilidade, sendo em muitos dos casos o único teste requerido para se determinar o diagnóstico de hipertiroidismo (Mardell, 2013).

5.5.2.3 CONCENTRAÇÃO DE TIROXINA LIVRE

O valor de LT_4 encontra-se desproporcionalmente aumentado em relação à concentração de TT_4 em animais com hipertiroidismo. Este fenómeno pode estar relacionado com a relativa saturação das proteínas ligantes (Shiel & Mooney, 2007).

Comparativamente à TT_4 em gatos hipertiroideus, as concentrações plasmáticas de LT_4 , quando medidas por diálise de equilíbrio, estão mais consistentemente elevadas (em mais de 98% dos casos) (Peterson et al., 2001). Contudo, nos casos em que existe flutuação hormonal, hipertiroidismo ligeiro ou o efeito de doença não tiroideia concomitante com TT_4 dentro do intervalo de referência, essa percentagem reduz-se ligeiramente e as concentrações de LT_4 encontram-se elevadas em 95% dos pacientes (Mooney & Peterson, 2012).

A medição da concentração de T_4 total inclui a hormona livre (LT_4) e a hormona ligada a proteínas. Apenas a fracção livre tem capacidade de entrar nas células; por essa razão, a determinação de LT_4 deveria constituir um exame mais consistente, inclusivamente por ser menos influenciada pela presença de doenças não tiroideias concomitantes (Peterson, 2006a). Porém, apesar de ser o exame mais sensível, há argumentos válidos contra o seu uso em substituição da medição de TT_4 : os valores de medição de LT_4 só são realmente válidos se a medição for realizada por técnicas como diálise de equilíbrio ou ultrafiltração; apesar de apresentar grande sensibilidade, existe uma perda de especificidade, uma vez que até 20% dos gatos eutiroideus doentes, geralmente com valores de TT_4 na primeira metade ou abaixo do intervalo de referência, apresentam concentrações elevadas de LT_4 . Assim, deve ter-se cautela ao utilizar a medição de LT_4 como único teste de diagnóstico para o hipertiroidismo (Peterson et al., 2001; Shiel & Mooney, 2007; Wakeling, Moore, Elliott & Syme, 2008; Mooney & Peterson, 2012).

A medição de LT_4 é mais fiável quando interpretada conjuntamente com os resultados da medição de TT_4 : valores de LT_4 elevados e concentrações de TT_4 normais altas ou na segunda metade do intervalo são consistentes com tirotoxicose; por sua vez, valores de LT_4 elevados e concentrações subnormais ou normais baixas de TT_4 estão normalmente associados a gatos eutiroideus doentes (Mooney & Peterson, 2012).

Considerando o custo associado à medição de LT_4 e a necessidade de interpretar os resultados em conjunto com os valores de TT_4 , recomenda-se inicialmente a medição da TT_4 apenas. Se o diagnóstico não for confirmado, pode considerar-se então a medição da concentração de LT_4 (Mooney & Peterson, 2012).

5.5.2.4 CONCENTRAÇÃO DE TIROTROPINA HIPOFISÁRIA FELINA

Em medicina humana, a medição da concentração de TSH circulante é utilizada regularmente como exame de primeira linha para despiste de hipertiroidismo. Ainda não foi produzido um teste específico para felinos que meça a concentração de TSH. Assim, tem sido sugerido que a medição da TSH felina através do teste disponível para caninos pode ser útil no diagnóstico de hipertiroidismo em gatos (Mooney & Peterson, 2012).

Num estudo realizado em 2008 foi medida a cTSH (TSH canina) em dois grupos: gatos hipertiroideus e gatos eutiroideus, ambos com doença renal crónica ligeira. Concluiu-se que todos os hipertiroideus e apenas 10% dos eutiroideus apresentavam valores de cTSH indetectáveis ou no limite mínimo de detecção. Para além disto, gatos geriátricos com concentrações indetectáveis tinham maior probabilidade de desenvolver hipertiroidismo dentro de um ano do que os que apresentavam concentrações passíveis de serem detectadas (Wakeling et al., 2008; Wakeling, Elliott, & Syme, 2011). Desta forma, a medição de TSH através da prova canina pode indicar existência de hipertiroidismo clínico e subclínico em gatos, inclusivamente porque muitos gatos considerados eutiroideus pela medição de TT_4 , têm valores de cTSH baixos e exibem evidências histológicas de doença nodular da tiróide, podendo ser classificados como apresentando hipertiroidismo subclínico (Wakeling et al., 2007). Contudo, alguns gatos com doença não tiroideia também têm valores de cTSH não detectáveis (Mooney & Peterson, 2012).

A utilização deste teste pode ser útil quando se tem em vista a exclusão de hipertiroidismo, se o valor resultante exceder o limite de detecção (Mooney & Peterson, 2012).

5.6 TESTES DINÂMICOS DE FUNÇÃO

Os testes de função dinâmicos eram recomendados no passado para confirmar o diagnóstico de tirotoxicose, mas hoje em dia apenas devem ser considerados em gatos com sinais clínicos sugestivos de hipertiroidismo que apresentem concentrações de TT_4 repetidamente normais ou caso a análise da LT_4 esteja indisponível ou não permita concluir o diagnóstico (Peterson, 2006a).

5.6.1 TESTE DE SUPRESSÃO COM TRIIODOTIRONINA

Em animais saudáveis a T_3 tem um efeito supressor na secreção de TSH pela hipófise e, desta forma, na produção de T_4 pela tiróide (Mardell, 2013). Em gatos hipertiroideus, devido à possível produção autónoma das hormonas tiroideias e supressão crónica da TSH, este

efeito de supressão pela T_3 é perdido (Peterson, 2006a). Assim, as concentrações de TT_4 mostram descidas mínimas ou inexistentes em gatos hipertiroideos após administração oral de T_3 durante três dias. A medição simultânea de T_3 permite confirmar a administração e adequada absorção do fármaco, evitando falsos positivos. Normalmente este teste apresenta maior utilidade na exclusão da doença e não na sua confirmação (Mooney & Peterson, 2012). Todavia, pacientes hipertiroideos com doença não tiroideia podem exibir resultados equívocos (Mardell, 2013).

5.6.2 TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM HORMONA ESTIMULADORA DA TIRÓIDE

Após administração de TSH bovina, ocorre forte estimulação da secreção hormonal pela tiróide (Peterson, 2006a). Contudo, nos gatos hipertiroideos a concentração de TT_4 aumenta pouco, se chegar a aumentar, após administração de TSH exógena (Mooney & Peterson, 2012). Este efeito parece dever-se ao facto de nestes animais haver produção e libertação de hormonas independentemente do controlo da TSH ou porque a T_4 está no momento a ser produzida a um nível máximo ou perto deste, havendo por isso pouca capacidade de reserva (Shiel & Mooney, 2007). O mesmo não se aplica a gatos hipertiroideos com TT_4 pouco elevada, uma vez que nestes casos tendem a surgir resultados indistinguíveis dos valores de gatos saudáveis. Foi sugerido que estes pacientes possam responder à estimulação pela TSH através do tecido tiroideu normal que muitas vezes é encontrado em glândulas tiróides hiperplásicas (Shiel & Mooney, 2007).

De qualquer das formas, a TSH bovina já não se encontra disponível para administração parental. Existe TSH humana recombinante, que aparenta ser segura, embora ainda não tenha sido estudada em gatos com tirotoxicose. Contudo, as limitações na interpretação do teste são provavelmente semelhantes quando é utilizada TSH bovina e o custo é elevado (Mooney & Peterson, 2012).

5.6.3 TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM HORMONA LIBERTADORA DE TIROTROPINA

Após administração endovenosa de TRH, ocorre elevação de mais de 50% da concentração de TT_4 em gatos eutiroideos; desta forma, é possível diagnosticar hipertiroidismo nos pacientes cujas concentrações de TT_4 aumentam menos de 50%. A razão de um menor aumento nos gatos hipertiroideos prende-se com o facto de nestes animais a TRH estar cronicamente suprimida, levando à atrofia das células produtoras de TSH; assim, esta via responde fracamente à TRH exógena. Este teste pode ser útil na detecção de hipertiroidismo ligeiro ou numa fase inicial (Mardell, 2013).

O uso da TRH é vantajoso em relação à TSH, uma vez que a primeira é menos dispendiosa e mais fácil de obter. Em relação ao teste de supressão pela T_3 , o teste de estimulação com TRH é mais rápido e não necessita de administração oral; todavia, está associado a efeitos adversos temporários como salivação, vômito, taquipneia e defecação (Shiel & Mooney,

2007; Mooney & Peterson, 2012). Outra desvantagem da sua utilização é o facto de não permitir diferenciar gatos com hipertiroidismo e gatos eutiroideus com doença não tiroideia grave (Tomsa, Glaus, KacI, Pospischil & Reusch, 2001; Mardell, 2013).

6. TRATAMENTO

O tratamento do hipertiroidismo felino pode ser médico, cirúrgico ou através de radioterapia. Todas as opções apresentam vantagens, desvantagens e objectivos diferentes: destruição ou remoção do tecido com hiperfunção, controlo e manutenção dos efeitos do excesso hormonal ou inibição farmacológica da síntese e libertação de hormonas (Mooney & Peterson, 2012).

6.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento médico com fármacos antitireoideus (Tabela 1) interfere com a síntese hormonal, não tendo efeitos sobre o tecido tiroideu com hiperfunção. O objectivo consiste na manutenção de concentrações de TT_4 na primeira metade do intervalo de referência (Mardell, 2013). Esta forma de tratamento permite retornar rapidamente ao estado eutiroideu, determinar se a normalização dos valores de TT_4 pode causar descompensação renal e diminuir complicações cardíacas e metabólicas pré-cirurgicamente (Trepanier, 2007; Mooney, 2010; Mooney & Peterson, 2012).

A monitorização frequente (10 dias a 3 semanas após o início do tratamento, após ajustes de dose e cada 3 a 6 meses após estabilização) é essencial para um tratamento eficaz com controlo das reacções adversas. Este controlo deve incluir hemograma, medição das concentrações séricas das enzimas hepáticas, avaliação da função renal, medição da concentração de TT_4 e medição da pressão sanguínea (Mardell, 2013).

Normalmente não ocorrem sinais clínicos relevantes caso seja atingido o estado hipotiroideu, inclusivamente porque nestas situações há manutenção do eutiroidismo através das concentrações de T_3 , que permanecem dentro do intervalo de referência provavelmente devido ao aumento da conversão periférica de T_4 em T_3 , de secreção de T_3 pela tiróide ou de produção de TSH. Contudo, por vezes pode haver desenvolvimento de azotémia associada ao estado hipotiroideu, sendo necessária redução de dose para prevenir a redução do tempo de vida do animal (Mooney, 2010; Mardell, 2013).

As complicações do hipertiroidismo como hipertensão, taquicardia ou arritmias podem justificar que se recorra a betabloqueadores (propranolol ou atenolol), amlodipina ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (enalapril ou benazepril) para manter o paciente estável, principalmente se for considerada cirurgia (Trepanier, 2007).

6.1.1 METIMAZOL E CARBIMAZOL

As acções do metimazol e carbimazol não interferem na libertação de hormonas sintetizadas antes da sua administração, e por esse motivo as concentrações de T_4 só se encontram completamente regularizadas duas a quatro semanas após início da terapêutica. Se os valores se encontrarem normais baixos ou abaixo do limite mínimo do intervalo de referência, pode ser realizada tiroidectomia (Trepanier, 2007; Mooney & Peterson, 2012).

Os efeitos secundários destes fármacos ocorrem geralmente durante os primeiros três meses do tratamento e são passíveis de serem controlados através da interrupção da administração do fármaco (Trepanier, 2007; Mardell, 2013).

O carbimazol é um fármaco convertido eficazmente em metimazol após sua administração (Mardell, 2013), daí que os efeitos secundários sejam semelhantes; contudo, são reportados menos casos de vômito ou anorexia, provavelmente devido ao seu sabor ser menos amargo (Mooney & Peterson, 2012). Existe uma formulação de carbimazol de libertação controlada que apresenta a vantagem de necessitar apenas uma administração diária. Desta forma, é necessário um aumento na dose a administrar: pré-cirurgicamente 10 a 15 mg q24h, para tratamento crónico 10 a 20 mg q24h (Mooney & Peterson, 2012).

Caso existam sinais gastrintestinais associados a metimazol, devidos presumivelmente a irritação gástrica directa, a administração transdérmica na face interna do pavilhão auricular deste fármaco pode ser considerada, uma vez que está associada a uma redução significativa deste tipo de efeitos secundários (Hoffmann et al., 2003; Norsworthy & Crystal, 2011).

6.1.2 IODO ESTÁVEL

A diminuição nas taxas de síntese e libertação hormonal realizada pela administração de elevadas quantidades de iodo estável são efeitos inconsistentes e erráticos (Mooney, 2010; Mooney & Peterson, 2012). Este fármaco está associado a uma elevada incidência de reacções adversas, não sendo, portanto, frequentemente utilizado. A sua administração é feita, normalmente, em conjunto com um agente beta-bloqueador com o objectivo de realizar tratamento pré-cirúrgico (Mooney, 2010).

6.1.3 PROPANOLOL

Para além de ser um beta-bloqueador frequentemente utilizado para controlo dos sinais do hipertiroidismo, o propranolol tem a capacidade adicional de reduzir a conversão de T_4 em T_3 (Trepanier, 2007). Apesar de oferecer este benefício, é contra-indicado em casos de insuficiência cardíaca congestiva ou asma, visto ser um beta-bloqueador não selectivo (Mooney, 2010).

6.1.4 IPODATO DE CÁLCIO E ÁCIDO IPANÓICO

Ipodato de cálcio e ácido ipanóico são agentes colecistográficos orais que podem servir como alternativa a iodo estável pré-cirurgicamente, apesar de serem pouco disponíveis no mercado (Mooney & Peterson, 2012). Para além disso, são necessários mais estudos acerca dos efeitos destes fármacos, uma vez que parece não haver alteração nas concentrações de T_4 , apesar dos valores de T_3 atingirem o intervalo de referência. Não obstante, são agentes que aparentemente não causam reacções adversas (Mooney, 2010).

Tabela 2 - Fármacos Utilizados no Tratamento Médico do Hipertiroidismo Felino (Adaptado de Trepanier et al. (2007), Mooney (2010) e Mooney & Peterson (2012)).

Tratamento Farmacológico	Vantagens: tratamento reversível; 3-15 dias até eutiroidismo; sem hospitalização; elevada disponibilidade. Desvantagens: administração diária; efeitos secundários; custos a longo prazo; sem efeito no crescimento tumoral.				
	Acção	Indicação	Dose	Efeitos Secundários	Contra-indicações
Metimazol	Inibição de reacções catalisadas pela TPO; alteração estrutural da Tg;	Pré-cirurgicamente	2,5 mg q12h	Sinais GI (menor expressão se administração transdérmica); escoriação facial; discrasias sanguíneas; hepatopatias;	Imediatamente antes de radioterapia; se reacções adversas graves.
Carbimazol		Tratamento Crónico	2,5 mg q12h/5 mg q24h		
		Pré-cirurgicamente	5 mg q12h		
		Tratamento Crónico	5 mg q12h/q24h		
Iodo Estável	Inibição de reacções catalisadas pela TPO; inibição da libertação hormonal;	Pré-cirurgicamente	21,25 mg q8h do 10º ao 20º dias antes da cirurgia + propanolol (2,5 mg q8h, 20 dias)	Vómito; anorexia;	Fármaco único pré-cirurgicamente; antes de radioterapia; tratamento a longo prazo;
Ipodato de Cálcio ou Ácido Ipanóico	Inibição da conversão de T ₄ em T ₃	Adjuvante se intolerância a metimazol; pré-cirurgicamente	100 - 200 mg q24h		
Propanolol	Inibição da conversão de T ₄ em T ₃	Adjuvante se intolerância a doses completas de metimazol; previamente a radioterapia ou cirurgia	5 mg q8h	Broncoconstrição em casos de doença prévia das vias respiratórias inferiores	Asma pré-existente; insuficiência cardíaca congestiva;

6.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

A tireoidectomia é um tratamento cirúrgico curativo bastante eficaz no tratamento da tireotoxicose. Esta cirurgia pode ser unilateral ou bilateral, sendo a decisão tomada frequentemente durante a cirurgia (Trepanier, 2007; Mooney & Peterson, 2012). Em cerca de 15% dos casos há envolvimento bilateral assimétrico da glândula com um dos lobos aparentemente normal ou atrofiado, o que leva à decisão de tireoidectomia unilateral e, posteriormente, a recorrência da doença (Mooney, 2010; Mooney & Peterson, 2012). De qualquer das formas, é sempre essencial controlar a produção hormonal excessiva ou os seus efeitos, uma vez que os pacientes hipertiroideos apresentam riscos anestésicos metabólicos e cardíacos aumentados (Radlinsky, 2007). Caso haja persistência do estado hipertiroideu após a cirurgia, deve considerar-se a presença de tecido tiroideu ectópico (Nelson, 2009; Mardell, 2013).

Ambas as técnicas mais recentes de tireoidectomia (intracapsular e extracapsular modificadas) têm como objectivo a preservação da glândula paratiróide com manutenção de eucalcemia, visto que uma das complicações mais importantes, para além da recorrência, é a hipocalcemia resultante de lesões, desvascularização ou remoção das paratiróides durante a tireoidectomia (Radlinsky, 2007). O hipotiroidismo raramente é uma sequela do tratamento cirúrgico, apesar das concentrações de tiroxina se poderem encontrar reduzidas durante semanas a meses (Mooney & Peterson, 2012; Mardell, 2013).

Este tipo de tratamento não deve ser considerado em casos de carcinoma da tiróide com presença de metástases, se o risco de anestesia for elevado, se há insuficiência renal grave ou tecido ectópico no tórax (Nelson, 2009).

6.3 RADIOTERAPIA

A terapia através de radiação do tumor usando iodo (^{131}I) é considerada o tratamento de eleição para a maioria dos gatos hipertiroideos, sendo um tratamento simples, eficaz e seguro (Peterson, 2006b; Mardell, 2013). O radioisótopo utilizado é administrado oralmente, por via endovenosa ou preferencialmente por via subcutânea, sendo posteriormente concentrado pela glândula tiróide o que permite a emissão de radiação gama e partículas beta localmente (Mooney & Peterson, 2012). A maioria das lesões (mais de 80%) é da responsabilidade das partículas beta, que são destrutivas localmente, não atingindo, contudo, o tecido atrofiado, glândulas paratiróides e outras estruturas cervicais importantes. Assim, não há risco de hipoparatiroidismo (uma das desvantagens do tratamento cirúrgico). O tecido tiroideu normal atrofiado não é afectado por não ter capacidade de captar eficazmente iodo, evitando-se inclusivamente o hipotiroidismo pós-tratamento (Peterson, 2006b; Norsworthy & Crystal, 2011; Mardell, 2013).

A dose a administrar é a menor possível que permita o regresso ao eutiroidismo, sendo calculada tendo em conta a gravidade dos sinais clínicos, os níveis de TT_4 e a estimacão das dimensões da glândula tiróide por palpacão (Mooney & Peterson, 2012).

A radioterapia apresenta uma elevada taxa de sucesso, sendo que apenas 2 a 5% dos pacientes necessitam de um segundo tratamento (Mardell, 2013). Também a frequência de complicações como hipotiroidismo é muito baixa (2%) (Mooney & Peterson, 2012). São relativamente raras as reacções secundárias, é curativo e eficaz perante tecido ectópico ou carcinoma da tiróide, mesmo que exista metastização (Nelson, 2009; Mardell, 2013). Não obstante, é um processo irreversível, dispendioso e pouco disponível (Trepanier, 2007). Para além disso, é necessária hospitalização geralmente de 2 a 4 semanas após o tratamento, dependendo da legislação em vigor e da dose administrada (Nelson, 2009; Mardell, 2013).

6.4 OUTROS TRATAMENTOS

Uma dieta comercial sem conteúdo em iodo (essencial à síntese hormonal) tem sido sugerida como alternativa aos tratamentos convencionais ou como coadjuvante do tratamento farmacológico antitiroideu (Mooney & Peterson, 2012). Os resultados podem variar, sendo que o cumprimento da administraçã da dieta como alimento único é um factor determinante para o seu sucesso (Mardell, 2013). São necessários mais estudos sobre a implementaçã desta dieta a longo prazo em gatos hipertiroideos.

A necrose do tecido tiroideu pode ser atingida através da infusã intratiroideia de etanol, eventualmente ecoguiada, uma técnica não recomendada devido à frequência elevada de reacções adversas por injeccã transcutânea de etanol (disfonia, síndrome de Horner, paralisia da laringe) (Mooney & Peterson, 2012).

6.5 EFEITO DO TRATAMENTO NA FUNÇãO RENAL

O tratamento pode pôr em evidência a presença de doença renal crónica pré-existente, visto que durante o estado hipertiroideu há aumento na taxa de filtraçã glomerular (TFG) e diminuicã nas concentrações de séricas de creatinina (Syme, 2007; Norsworthy & Crystal, 2011). Uma vez que na prática existem dificuldades inerentes à mediçã da TFG, normalmente é realizado tratamento médico com metimazol ou carbimazol para tentar prever o comportamento da funçã renal no estado eutiroideu. Posteriormente, se não ocorrer deterioraçã grave, pode ser realizado outro tratamento definitivo (Mooney & Peterson, 2012). Por sua vez, é necessário ter atençã aos pacientes que permanecem hipotiroideos após tratamento, uma vez que o desenvolvimento de azotémia piora o seu prognóstico (Williams, Peak, Brodbelt, Elliott & Syme, 2010).

Os pacientes com insuficiência renal previamente diagnosticada podem ter de ser tratados com doses crescentes de metimazol. Tem sido colocada a hipótese de manter o animal num

estado ligeiramente hipertiroideu se for necessário para a manutenção de função renal mínima (Mooney & Peterson, 2012).

7. PROGNÓSTICO

O prognóstico pode ser excelente, dependendo de diversas variáveis. Factores como fraca condição física no momento de diagnóstico, presença de carcinoma da tiróide, existência de doença concomitante (principalmente se grave e não controlada), utilização de farmacoterapia ao invés de radioterapia, azotémia num estado hipotiroideu após tratamento ou reacções adversas ao tratamento reduzem o tempo de vida do animal (Nelson, 2009; Williams et al., 2010).

III. ESTUDO RETROSPECTIVO

1. OBJECTIVO

A prevalência de hipertiroidismo felino na região da Grande Lisboa permanece indeterminada, não sendo do conhecimento da autora a existência de investigações prévias nesse sentido nesta área geográfica. Contudo, não foram raros os relatos de profissionais ao longo do estágio curricular no sentido da doença ser rara ou subdiagnosticada.

Sendo Lisboa uma cidade cosmopolita e capital de um país com cada vez mais animais de estimação, e consequentemente gatos, por lar (Borja-Santos, 2013), é possível que nesta zona os felinos domésticos sejam sujeitos a factores de risco semelhantes aos implicados no desenvolvimento de hipertiroidismo noutras regiões do globo, tal como referido anteriormente (Sismeiro, 2010).

Com este estudo pretende-se identificar a prevalência de hipertiroidismo numa amostra de 80 gatos da região da Grande Lisboa que se apresentaram ao HVR e identificar que factores de risco apresentados em estudos prévios estão associados a esta endocrinopatia na Grande Lisboa. A determinação da prevalência e investigação dos factores de risco de hipertiroidismo felino permitem aprofundar o conhecimento em relação à distribuição geográfica desta endocrinopatia e desenvolver acções no sentido de prevenir o desenvolvimento da doença nos felinos domésticos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional transversal por forma a atingir os objectivos delineados.

2.1 AMOSTRA

A amostra incluiu gatos que se inserissem nos critérios de inclusão (ver adiante) durante um período de tempo mais alargado que o tempo de estágio curricular da autora, uma vez que as dimensões iniciais da amostra se mostraram insuficientes. Assim, tornou-se essencial avaliar as fichas clínicas de cada animal e resultados de análises realizadas desde 1 de Janeiro de 2011 até 30 de Setembro de 2013.

Apenas foi utilizada informação de gatos apresentados ao HVR por motivo de doença ou consulta médica preventiva/de rotina (por exemplo, vacinação).

2.1.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E DE INCLUSÃO

A área geográfica onde os gatos incluídos na amostra habitavam faz parte da região da Grande Lisboa. Foram seleccionados gatos a partir dos 6 anos de idade numa tentativa de

consciencializar os proprietários para a doença e para a realização de consultas preventivas desde cedo, embora a percentagem de doentes hipertiroideus com idade inferior a 10 anos seja baixa (Norsworthy & Crystal, 2011).

Não foram incluídos no estudo pacientes cujo estado de saúde fosse passível de ser agravado pela recolha de sangue ou fosse impeditivo de realizar este procedimento, pacientes em choque, gatas grávidas ou lactantes, pacientes com peso inferior a 2kg ou superior a 10 kg, bem como pacientes sujeitos a tratamentos médicos que pudessem induzir alterações nas concentrações séricas de TT_4 (quimioterápicos, carbimazol, glucocorticóides, etc.).

De acordo com os parâmetros acima descritos, foram seleccionados 102 gatos para integrar a amostra.

2.1.2 HISTÓRIA PREGRESSA E EXAME FÍSICO

Registou-se o conteúdo disponível na ficha de cada paciente acerca da sua história clínica aquando da realização do teste de medição da concentração de TT_4 e da justificação para a sua realização (suspeita de hipertiroidismo ou apenas controlo no âmbito de avaliação preventiva de animais geriátricos). As suspeitas de hipertiroidismo basearam-se na presença de sinais (embora sejam inespecíficos) como vômito, diarreia, perda de peso, polifagia, PU/PD, taquicardia, taquipneia, aumento ou presença de nódulos na glândula tiróide, hipertensão e/ou sopro cardíaco. Visto que houve necessidade de alargar o período de tempo de recolha de informação, não foi possível presenciar a maioria das consultas em que foi realizada colheita de sangue para despiste de hipertiroidismo; como tal, o registo de valores de frequência respiratória e frequência cardíaca e a medição das dimensões da tiróide por palpação não foram realizados de forma sistemática, sendo possível que os valores destes parâmetros se encontrassem elevados mas fossem considerados normais pelo clínico, devido ao efeito de “Bata Branca” (no caso das frequências cardíaca e respiratória), não sendo por isso mencionados na ficha clínica.

2.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Após selecção dos animais para se formar uma amostra significativa, o procedimento experimental compreendeu três fases: medição da concentração de TT_4 , realização de inquéritos aos proprietários e análise estatística da informação recolhida.

2.2.1 MEDIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE TIROXINA TOTAL

Foi realizada apenas a medição da concentração sérica de TT_4 embora idealmente este teste devesse ter sido interpretado em conjunto com os resultados da medição de LT_4 . Contudo, os custos associados a esta última técnica foram impeditivos da realização de um diagnóstico mais fidedigno.

A determinação da concentração de tiroxina total foi realizada pela técnica de ensaio imunoenzimático por quimioluminescência através do analisador automatizado IMMULITE® 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Llanberis, United Kingdom) em laboratório certificado. Esta técnica já foi validada para utilização em amostras de sangue felino, sendo bastante disponível, com custo relativamente baixo e frequentemente utilizada nos laboratórios de análises clínicas, (Singh, Jiang, White & Spassova, 1997; Horney et al., 1999). O método utiliza um substrato quimioluminescente que, ao reagir com o marcador ligado, emite luz. A quantidade de luz emitida é proporcional à quantidade de analito presente na amostra. Este método é utilizado em diversos laboratórios por ser automatizado, não utilizar reagentes radioactivos e apresentar uma sensibilidade de 0,4 µg/dL (Vieira et al., 2010; Peterson, 2013a). O intervalo de referência considerado para a concentração de TT₄ foi 1.0 – 4 µg/dL (Singh et al., 1997); todos os animais com valores séricos de TT₄ acima de 4 µg/dL foram considerados hipertiroideos. Tendo por base resultados de estudos referentes ao tema (Peterson et al. 2001; Vieira et al., 2010), foi definido o intervalo 4,1-5,2 µg/dL como representativo dos valores de TT₄ ligeiramente aumentados, sendo os resultados acima desse intervalo considerados como francamente aumentados.

As amostras de sangue necessárias à medição da concentração de TT₄ foram retiradas por venopunção pela equipa clínica do HVR. O sangue foi acondicionado em tubos simples (sem coagulante) à temperatura ambiente durante o tempo necessário para ocorrer coagulação e retracção do coágulo. Posteriormente foi obtido soro por centrifugação (3000 rpm/3min), que foi depois acondicionado em tubos tipo Eppendorf® e refrigerado. As amostras já devidamente preparadas para análise e identificadas foram enviadas sob refrigeração, em conjunto com informação relevante, para realização de medição de tiroxina total em laboratório certificado.

2.2.2 INQUÉRITOS

Os proprietários dos animais incluídos na amostra foram contactados via telefónica para realização de um inquérito (Anexo 1) sobre os hábitos de vida do seu animal, de forma a serem avaliados os possíveis factores de risco envolvidos no desenvolvimento de hipertiroidismo.

Os inquéritos incidiram sobre questões acerca da caracterização do animal (sexo, idade, raça), o ambiente onde habita, os hábitos de vida, a alimentação fornecida e os tratamentos preventivos realizados. Todos os proprietários foram informados acerca do objectivo do estudo e autorizaram a divulgação dos dados referentes aos seus animais de estimação e das fotografias dos mesmos (quando aplicado).

2.2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A informação recolhida foi introduzida numa base de dados do Microsoft Excel® 2010, com posterior análise estatística pelo programa R (Core team, 2013).

Numa fase inicial foi calculada a prevalência da doença na amostra. Posteriormente, a prevalência da doença em animais saudáveis e em doentes foi comparada com recurso ao teste do Qui-quadrado.

Com o objectivo de avaliar os possíveis factores de risco considerados, foram realizadas tabelas de contingência para as variáveis categóricas, verificada a associação entre as variáveis e o desenvolvimento de doença através da aplicação do teste exacto de Fisher e calculada a razão de possibilidades (*Odds Ratio* – OR). Apenas foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$. Relativamente à variável contínua Idade, a normalidade da mesma foi comprovada pela aplicação do teste de Shapiro-Wilk e a sua avaliação foi realizada com recurso ao teste T.

Foram analisadas as seguintes variáveis: Idade, Sexo, Estado de Fertilidade, Raça, Pelagem, Área, Tipo de Vida, Coabitantes, Herbicidas, Insecticidas, Tipo de Areia, Dieta, Tipo de Embalagem do Alimento Húmido, Refrigeração do Alimento Húmido, Aquecimento do Alimento Húmido, Sabor do Alimento Húmido, Ingestão e Tipo de Alimento Caseiro, Adição de Sal (ao alimento caseiro), Tipo de Recipiente (da comida e água), Vacinação, Desparasitação Interna, Desparasitação Externa, Frequência de Desparasitação Externa, Tipo de Desparasitante Externo.

As variáveis Sabor do Alimento Húmido, Tipo de Alimento Caseiro, Tipo de Recipiente e Tipo de Desparasitante Externo foram transformadas em variáveis dicotómicas distintas para que a análise estatística fosse facilitada, inclusivamente porque era possível a selecção de mais que uma categoria aquando do inquérito.

Não foi possível efectuar a análise estatística referente aos possíveis factores de risco associados à utilização da caixa de areia, uma vez que todos os animais observados estavam expostos a este factor. O mesmo sucedeu em relação ao tipo de vida de possíveis coabitantes, que se constatou ser semelhante ao dos animais considerados da amostra.

3. RESULTADOS

3.1 AMOSTRA

3.1.1 CARACTERIZAÇÃO

Inicialmente foram seleccionados 102 gatos para integrar a amostra. Destes, 22 foram excluídos por falta de participação dos proprietários no questionário proposto (4 por recusa e 18 por não ter sido possível o contacto telefónico).

A população em estudo ficou assim reduzida a 80 gatos, com predomínio da categoria de raça Doméstico de Pêlo Curto (57 animais; FR=71,25%), seguida da Persa (13 animais,

FR=16,25%), cruzado de Persa (1 animal; FR=1,25%), Siamês (6 animais; FR=7,5%), cruzado de Siamês (2 animais; FR=2,5%) e Bosques da Noruega (1 animal; FR=1,25%). Assim, apenas 16 gatos (FR=20%) apresentavam pêlo comprido.

O estudo englobou 37 fêmeas (FR=46,25%), sendo 34 fêmeas esterilizadas (FR=42,5%) e apenas 3 fêmeas inteiras (FR=3,75%). Por sua vez, 43 gatos eram machos (FR=53,75%), sendo 41 castrados (FR=51,25%) e apenas 2 inteiros (FR=2,5%).

As idades encontraram-se compreendidas entre os 6 e os 23 anos, sendo a média de 13 ($12,6 \pm 3,6$) anos.

Dos 80 gatos, 28 compareceram ao hospital para visitas de rotina e 52 por motivo de doença. Tendo por base estes dois conjuntos de razões, os gatos foram classificados em “doentes” ou “saudáveis”. Assim, 28 foi o total de animais integrados no grupo dos saudáveis e 52 o total de gatos doentes avaliados.

3.1.2 RESULTADOS DA MEDIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE TT₄

Os resultados da análise da função tiroideia da amostra evidenciaram uma média de valores de TT₄ de $2,80 \pm 3,13$ µg/dL, obtendo-se o valor mínimo de 0,49 µg/dL e o máximo 22,2 µg/dL. No total, 10 dos 80 gatos apresentaram valores de TT₄ acima dos 4 µg/dL, tendo sido considerados hipertiroideus, sendo que 2 dos 10 animais exibiram valores de tiroxina total apenas ligeiramente aumentados. Foram registados 8 animais com valores abaixo do limite. 21 dos 80 gatos analisados (FR=26,25%) apresentaram valores de TT₄ na segunda metade do intervalo e 6 gatos (FR=7,5%) exibiram resultados no último terço do intervalo de referência considerado.

3.1.3. SINAIS CLÍNICOS DOS ANIMAIS

A avaliação do registo de informação relativa à história pregressa e exame físico permitiu identificar o motivo da consulta e a presença ou ausência de alterações significativas durante o exame do animal que pudessem estar associadas à presença de hipertiroidismo. Assim, considerando os 80 animais pertencentes à amostra inicial, foram detectadas alterações como perda de peso (37 gatos; FR= 46,25%), vômito (25 gatos; FR=31,25%), hipertensão (17 gatos; FR=21,25%), taquicardia (14 gatos; FR=17,5%), aumento da glândula tiróide à palpação (10 gatos; FR=12,5%), sopro cardíaco (8 gatos; FR=10%), diarreia (5 gatos; FR=6,25%), PU/PD (5 gatos; FR=6,25%), alterações dermatológicas (4 gatos; FR=5%), alterações comportamentais (3 gatos; FR=3,75%), sinais respiratórios nomeadamente taquipneia (3 gatos; FR= 3,75%) e polifagia (1 gato; FR=1,25%).

As alterações dermatológicas referem-se a pêlo baço e embaraçado e a alopecia focal resultante do arrancamento de grupos de pêlos pelo animal.

Assim, os sinais gastrintestinais foram identificados em 35% dos animais e os cardiovasculares em 32,5%, sendo indubitavelmente a perda de peso o estímulo iatrotópico mais comum.

3.2 ANIMAIS HIPERTIROIDEUS DA AMOSTRA

3.2.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ANIMAIS HIPERTIROIDEUS

Considerando o intervalo de referência para a medição da TT_4 como 1.0 – 4 $\mu\text{g/dL}$, 10 dos 80 gatos constituintes da amostra foram classificados como hipertiroideus. Dos 10 gatos hipertiroideus, 4 eram fêmeas (FR=40%), todas esterilizadas, e 6 eram machos (FR=60%), todos castrados. 7 dos gatos hipertiroideus eram da raça Doméstico de Pêlo Curto (FR=70%), 1 de raça Persa (FR=10%), 1 cruzado de Persa (FR=10%) e 1 cruzado de Siamês, existindo, portanto, 3 animais de pêlo comprido (30%).

As suas idades variaram de 9 a 23 anos, sendo a média 15 ($15,3 \pm 3,4$) anos de idade. O grupo dos saudáveis foi representado por 3 gatos e o grupo dos doentes por 7 gatos.

3.2.2 RESULTADOS DA MEDIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE TT_4 DOS ANIMAIS HIPERTIROIDEUS

Relativamente aos valores de TT_4 que permitiram a classificação de hipertiroideu aos animais deste grupo (Tabela 2), obteve-se uma média de $9,21 \pm 5,27 \mu\text{g/dL}$, o valor mínimo de 4,1 $\mu\text{g/dL}$ e o máximo 22,2 $\mu\text{g/dL}$.

Neste grupo foi detectado o aumento ligeiro de tiroxina total em 2 gatos (um pertencente ao grupo dos saudáveis e outro ao dos doentes), como referido na caracterização da amostra. Contudo, o estado hipertiroideu foi confirmado através de análises de TT_4 posteriormente realizadas. Os restantes 8 gatos apresentavam valores de TT_4 francamente aumentados (acima de 5,2 $\mu\text{g/dL}$).

Tabela 3 - Caracterização e Concentração de Tiroxina Total dos 10 Gatos Hipertiroideus

Nº Gato	Sexo	Raça	Idade	TT_4 ($\mu\text{g g/dL}$)
4	Fêmea	DPC	15	6
5	Macho	DPC	16	13,4
12	Fêmea	DPC	23	6,7
13	Macho	xSiamês	15	12,8
25	Macho	xPersa	15	5,2
47	Fêmea	DPC	9	9,5
49	Fêmea	DPC	12	22,2
55	Macho	DPC	18	5,7
58	Macho	DPC	15	6,5
91	Macho	Persa	15	4,1

3.2.3 SINAIS CLÍNICOS DOS ANIMAIS HIPERTIROIDEUS

As alterações ao exame físico e o motivo de consulta referentes aos 10 gatos hipertiroideus encontram-se resumidos nas tabelas 3 e 4. Relativamente aos 3 gatos que constituíam o

grupo dos saudáveis e, portanto, se apresentaram à consulta de rotina, foi detectado o aumento à palpação da glândula tiróide num deles, sendo que esse animal apresentou o resultado da TT₄ ligeiramente aumentado. Os restantes dois animais saudáveis não apresentavam qualquer alteração ao exame físico.

Tabela 4 - Sinais Clínicos Reportados na Anamnese e Alterações ao Exame Físico dos 10 Gatos Hipertiroideus

Nº Gato	Grupo	Motivo da Consulta	Alterações ao Exame Físico
4	Saudáveis	Rotina	-
5	Doentes	Vômito	Hipertensão
12	Doentes	Perda de Peso	Sopro Cardíaco, Hipertensão
13	Doentes	Perda de Peso, Alt. Dermatológicas	Taquicardia, Sopro Cardíaco, Hipertensão
25	Doentes	Perda de Peso, Alt. Dermatológicas	Aumento da Tiróide, Hipertensão
47	Doentes	Perda de Peso	Taquicardia, Aumento da Tiróide
49	Doentes	Perda de Peso	Hipertensão
55	Saudáveis	Rotina	-
58	Doentes	Perda de Peso, Pu/Pd	Taquicardia, Sopro Cardíaco, Hipertensão
91	Saudáveis	Rotina	Aumento da Tiróide, Hipertensão

Tabela 5 - Frequências Absoluta e Relativa dos Sinais Clínicos Reportados na Anamnese e Alterações ao Exame Físico dos 10 Gatos Hipertiroideus

Sinal	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Hipertensão	7/10	70%
Perda de Peso	6/10	60%
Tiróide palpável	3/10	30%
Taquicardia	3/10	30%
Sopro Cardíaco	3/10	30%
Alt. Dermatológicas	2/10	20%
Vômito	1/10	10%
PU/PD	1/10	10%
Diarreia	0/10	0%
Polifagia	0/10	0%
Taquipneia	0/10	0%
Alt. Comportamentais	0/10	0%

Como se pode verificar, a perda de peso e os sinais cardiovasculares são as manifestações clínicas mais frequentemente encontradas neste grupo de 10 gatos hipertiroideus, com uma frequência relativa de 60% e 70%, respectivamente. Por sua vez, a hipertensão é o sinal mais frequente, quer no total de manifestações descritas no grupo de animais hipertiroideus, quer no conjunto de sinais cardiovasculares considerado.

Dois dos animais apresentavam o típico aspecto de aparência descuidada e perda de peso cada vez menos característico dos gatos hipertiroideos (Figuras 1 e 2) (Bucknell, 2000; Mooney & Peterson, 2012). Por outro lado, foi possível diagnosticar hipertiroidismo a gatos que se apresentaram à consulta por rotina e a um animal que foi testado devido a uma ligeira perda de peso referida pela proprietária, apresentando, no entanto, bom estado geral (Figura 3).

3.3 ANIMAIS EUTIROIDEOS DA AMOSTRA

3.3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ANIMAIS EUTIROIDEOS

De acordo com os resultados da medição de TT_4 obtidos, 70 dos 80 gatos analisados foram classificados como eutiroideos. Do total, 37 (FR=52,86%) animais eram machos (apenas 2 inteiros; FR=2,86%) e 33 (FR=47,14%) eram fêmeas (apenas 3 inteiras; FR=4,29%). Relativamente às raças dos animais, Doméstico de Pêlo Curto foi representada por 50 gatos (FR=71,43%), Persa por 12 (FR=17,14%), Siamês por 6 animais (FR=8,57%), cruzado de Siamês por 1 (FR=1,43%) e Bosques da Noruega também apenas por 1 (FR=1,43%). A pelagem comprida foi registada, portanto, em 13 animais (FR=18,57%).

A idade média dos 70 gatos eutiroideos foi de 12 anos ($12,18 \pm 3,41$), sendo o valor mínimo 6 e o máximo 20 anos. O grupo dos eutiroideos saudáveis (que foram apresentados à consulta de rotina) era constituído por 25 animais e o dos doentes por 45.

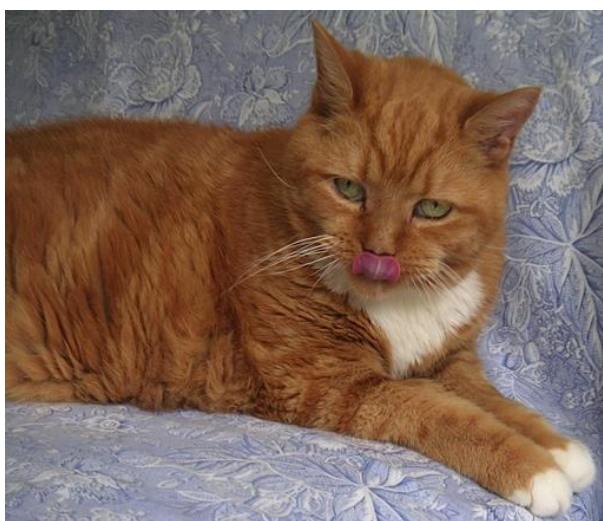
Figura 1 - Gato hipertiroideu com perda de peso e pêlo baço, seco e embaraçado (imagem original)



Figura 2 - Gato hipertiroideu com perda de peso e pêlo baço e seco (imagem gentilmente cedida pela proprietária do animal)



Figura 3 - Gato hipertiroideu em bom estado geral (imagem gentilmente cedida pela proprietária do animal)



3.3.2 RESULTADOS DA MEDIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE TT₄ DOS ANIMAIS EUTIROIDEUS

Os resultados da medição da concentração de TT₄ revelam uma média de valores no grupo de animais eutiroideus igual a 1,88 ± 0,72 µg/dL, o valor mínimo de 0,5 µg/dL e o máximo 3,9 µg/dL. Dos 70 gatos eutiroideus, 21 (FR=30%) apresentaram resultados na segunda metade do intervalo de referência, 6 (FR=8,57%) no último terço do intervalo e 8 (FR=11,43%) apresentavam valores abaixo do limite mínimo do intervalo de referência.

3.3.3 SINAIS CLÍNICOS DOS ANIMAIS EUTIROIDEUS

No grupo dos 70 animais eutiroideus foram detectados os seguintes sinais clínicos: perda de peso (31 gatos; FR=44,29%), vômito (24 gatos; FR=34,29%), hipertensão (10 gatos; FR=14,29%), taquicardia (8 gatos; FR=11,43%), aumento da glândula tiróide à palpação (7 gatos; FR=10%), sopro cardíaco (5 gatos; FR=7,14%), diarreia (5 gatos; FR=7,14%), PU/PD (4 gatos; FR=5,71%), alterações dermatológicas (2 gatos; FR=2,86%), alterações comportamentais (3 gatos; FR=3,75%), sinais respiratórios, nomeadamente taquipneia (3 gatos; FR= 4,29%) e polifagia (1 gato; FR=1,43%).

Tal como no total da amostra e no grupo dos animais hipertiroideus, a perda de peso (FR=44,29%), os sinais gastrintestinais (FR=38,57%) e os sinais cardiovasculares (FR=24,29%) são os mais frequentemente relatados.

3.4 PREVALÊNCIA DE HIPERTIROIDISMO

A prevalência de hipertiroidismo na população em estudo (Tabela 5) foi de 12,5% e não foi encontrada diferença significativa na prevalência de hipertiroidismo entre os gatos saudáveis (10,7%) e os doentes (13,5%) ($p=0,72$).

Tabela 6 - Prevalência de Hipertiroidismo Felino no Grupo de Animais Saudáveis e no Grupo de Animais Doentes

	Frequência Absoluta	Prevalência (%)
Doentes	7/52	13,5
Saudáveis	3/28	10,7
Total	10/80	12,5

3.5 FACTORES DE RISCO

As associações univariadas entre factores de risco potenciais e o desenvolvimento de hipertiroidismo estão sumarizadas no Anexo 2. Como se pode verificar, as variáveis que demonstraram associação com o desenvolvimento da doença, de acordo com o nível de significância 0,05, foram: Idade, Insecticidas, Carne Cozinhada, Recipiente de Plástico, Desparasitação Externa e Pipeta (desparasitante externo).

Embora tenha sido detectado hipertiroidismo em mais gatos machos (6) que em fêmeas (4), é necessário ter em conta que a amostra é constituída por um maior número de machos (43)

em relação a fêmeas (37), o que pode ter afectado esta proporção no grupo dos animais hipertiroideos. Desta forma, os resultados evidenciam que a diferença não foi suficiente para que a variável Sexo estivesse associada ao desenvolvimento da doença.

Relativamente ao Estado de Fertilidade, pode verificar-se que apenas 5 animais da amostra total são inteiros, sendo todos os gatos hipertiroideos esterilizados/castrados. Assim, não foi possível determinar diferenças entre o desenvolvimento de hipertiroidismo em animais inteiros relativamente a esterilizados/castrados.

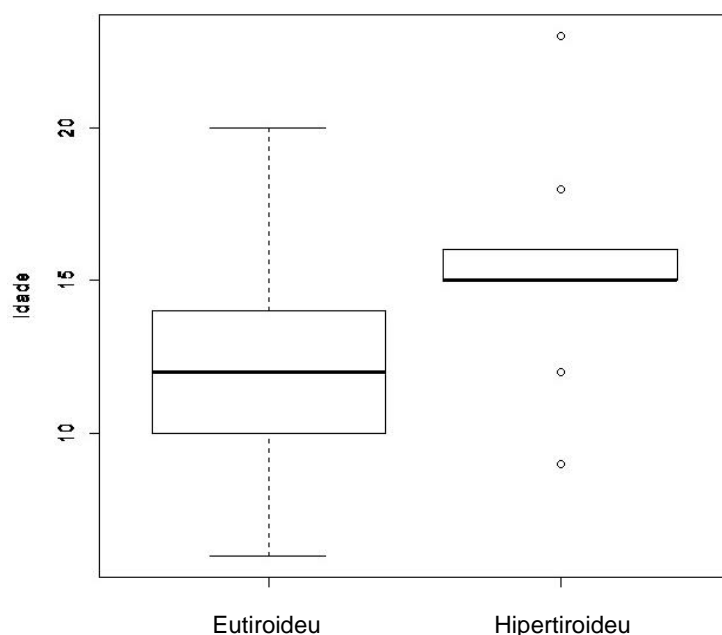
A análise da variável Raça também não evidenciou resultados significativos, não tendo sido encontradas diferenças em relação à presença de doença nas raças de gatos que constituíram a amostra, especialmente tendo em conta que 71,25% dos animais são da raça Doméstico de Pêlo Curto. Também a diferença no tipo de Pelagem entre o grupo de animais hipertiroideos e de eutiroideos não foi significativa para que esta variável fosse relevante para o desenvolvimento da doença na amostra considerada.

Não foram encontradas evidências de que a Área onde os animais habitam possa ter um papel importante no desenvolvimento de hipertiroidismo. Contudo, apenas 3 dos 70 animais eutiroideos e 1 dos 10 hipertiroideos viviam numa área semi-rural, não existindo nenhum animal da amostra a residir numa área rural. Os resultados obtidos não evidenciaram associação estatística entre a área e o desenvolvimento de doença. Também a análise do Tipo de Vida não demonstrou relação estatística significativa.

Quanto à variável Coabitantes, pode verificar-se que a maioria dos animais vivia com outros gatos (FR=58,75%) e os resultados demonstrados não são estatisticamente significativos. O tipo de vida dos coabitantes, quando presentes, não foi considerado, uma vez que todos os coabitantes apresentavam o mesmo tipo de vida dos gatos incluídos na amostra.

A variável Idade foi testada para a sua normalidade, que foi confirmada através do teste de Shapiro-Wilk. Posteriormente, o teste T revelou uma associação entre a Idade e o desenvolvimento da doença ($p=0,023$). Desta forma, verificou-se uma diferença da idade em função do estado (hipertiroideu/eutiroideu) (Figura 4), existindo uma idade média superior nos gatos hipertiroideos ($15,3 \pm 3,4$) comparativamente aos eutiroideos ($12,18 \pm 3,41$).

Figura 4 - Idade (em anos) dos animais eutiroideus relativamente a hipertiroideus da amostra



Em relação à utilização de pesticidas, apenas em 4 inquéritos foi revelada exposição a Herbicidas, sendo que somente um gato hipertiroideu esteve exposto a este possível factor de risco. A análise não revelou significância estatística. Contudo, considerando os 80 inquéritos realizados, 38,75% dos proprietários referiu a utilização de Insecticidas, sendo a frequência mais elevada quando se avalia o total de gatos hipertiroideus (FR=70%). Os resultados obtidos apontam para uma associação entre a utilização de Insecticidas e a doença ($p=0,0407$), sendo o valor de OR de 4,38.

Os resultados da análise da variável referente ao Tipo de Areia não sugerem uma associação significativa. O tipo de areia predominante inclui pedras (FR=61,25%), sendo a areia alterada regularmente em 18,75% dos casos. Relativamente aos 10 animais hipertiroideus, 5 utilizavam pedras (FR=50%), 2 gatos utilizavam sílica (FR=20%), 1 utilizava areia biodegradável (FR=10%), 1 utilizava areia mista (FR=10%) e num caso o tipo de areia era alterado regularmente (FR=10%). A areia mista refere-se à colocação numa mesma caixa de areia dos tipos de areia pedras e sílica. Todos os animais utilizavam caixa de areia, portanto esta variável não pode ser avaliada como factor de risco para o hipertiroidismo na amostra considerada.

A análise da variável Dieta permitiu verificar que mais de metade dos animais da amostra (FR=52,5%) consumia dieta composta tanto por alimento comercial seco como por alimento comercial húmido (dieta mista), sendo a dieta estritamente húmida a menos comum (FR=5%). Considerando os animais hipertiroideus, 4 consumiam dieta seca (FR=40%), 4 dieta mista (FR=40%) e apenas 2 dieta húmida (FR=20%). Os resultados obtidos resultantes da aplicação do teste exacto de Fisher ($p=0,1192$) revelaram que não existe relação estatística na amostra considerada.

A lata foi a forma de embalagem a que os gatos que ingeriam alimento comercial húmido (46 gatos; FR=57,5%) foram mais expostos (37 animais; FR=80,43%), sendo que 9 deles foram também expostos a saquetas. Apenas 9 dos 46 animais foram expostos unicamente a saquetas (FR=19,57%). Assim, considerando a totalidade de animais da amostra (80), 35% foram expostos unicamente a latas, 11,25% unicamente a saquetas e 11,25% a latas e a saquetas. Contudo, relativamente ao Tipo de Embalagem do Alimento Húmido, não se verifica significância estatística.

Como se pode verificar através dos resultados apresentados, ambas as variáveis Aquecimento do Alimento Húmido e Refrigeração do Alimento Húmido não apresentaram associação estatística relevante.

Em relação às variáveis referentes aos sabores do alimento húmido, não houve evidência de associação significativa com a doença. Por sua vez, a ingestão de Alimento Caseiro avaliada de uma forma geral não permitiu obter resultados passíveis de demonstrar uma associação entre esta variável e o hipertiroidismo felino. Contudo, na análise da variável Carne Cozinhada verificou-se associação estatística significativa confirmada pelo valor do resultado do teste exacto de Fisher ($p=0,0407$), sendo o OR igual a 4,28. Verificou-se o consumo de carne cozinhada por 3 gatos hipertiroideos.

Relativamente às variáveis consumo de Peixe Cozinhado, Peixe Cru, Peixe em Lata, Carne Crua, Lacticínios, Fiambre e Sal, estas não mostraram relação com o desenvolvimento de doença.

De todos os tipos de recipiente considerados, apenas na análise do Recipiente de Plástico se verificou significância estatística no sentido de a utilização do recipiente de plástico estar inversamente associada ao desenvolvimento de doença ($p=0,0385$), sendo o valor de OR calculado de 0,18.

No que toca à Vacinação, os resultados não evidenciaram diferença significativa entre os animais vacinados e os não vacinados relativamente ao desenvolvimento de hipertiroidismo. Da mesma forma, a Desparasitação Interna não determinou o desenvolvimento ou não da doença. Por sua vez, foi revelada a associação da variável Desparasitação Externa com o desenvolvimento de hipertiroidismo, no sentido desta prática ser um factor de protecção. Foi realizado o teste exacto de Fisher, com $p=0,012$ e o cálculo do OR, que demonstrou um resultado igual a 0,126. Contudo, a análise da Frequência de Desparasitação Externa não demonstrou significância estatística.

À excepção da Pipeta, mais nenhuma variável correspondente ao tipo de desparasitante externo utilizado (*Spray* e *Coleira*) apresenta significância estatística. O teste exacto de Fisher corrobora esta associação ($p=0,04$), sendo o valor de OR 0,228.

4. DISCUSSÃO

A primeira vez que o hipertiroidismo felino foi descrito data de há mais de 30 anos, apesar de ter sido referida a presença de adenomas em glândulas tiróides de gatos, através da realização de necrópsias, em 1927 (Huguenin, 1927 citado por Schlumberger, 1955). Vários foram os estudos realizados até hoje com o objectivo de descobrir o factor ou os factores passíveis de despoletar o desenvolvimento de hipertiroidismo nos felinos domésticos, a uma escala mundial. Ainda assim, a etiopatogenia desta endocrinopatia permanece desconhecida.

A globalização de possíveis factores envolvidos no aumento de risco de desenvolvimento da doença parece não estar em concordância com as prevalências estimadas de hipertiroidismo felino, tendo em conta os estudos realizados em diferentes áreas geográficas. É imperceptível a razão que justifica as diversas prevalências estimadas de tirotoxicose quando aparentemente as mesmas variáveis estão presentes, embora possam existir diferenças regionais explicativas como ausência real de um possível factor despoletante da doença ou de interacção entre factores, diferenças na metodologia de diagnóstico ou na notificação da doença. Desta forma, a suposta componente multifactorial do hipertiroidismo felino revela-se um imprescindível elemento explicativo sobre o seu desenvolvimento.

A associação de vários factores de risco, previamente sugeridos, com o desenvolvimento de hipertiroidismo felino e a determinação da prevalência da doença numa amostra de felinos domésticos da Grande Lisboa foram os objectivos delineados para o presente estudo. O rastreio realizado incluiu tanto animais saudáveis como animais doentes, com a finalidade de abranger o maior número possível de gatos e evitar o risco de subnotificação relacionada com a presença de doença em pacientes aparentemente saudáveis. A testagem de animais doentes prende-se com o facto de o hipertiroidismo felino causar um quadro variável de manifestações clínicas e não específicas para esta endocrinopatia. Porém, a presença de gatos aparentemente saudáveis com hipertiroidismo deve ser considerada, uma vez que a doença pode ser inicialmente insidiosa e estar presente numa forma subclínica. Este pressuposto foi confirmado pela detecção de hipertiroidismo em 3 gatos saudáveis da amostra e pela inexistência de diferença significativa entre a prevalência da endocrinopatia no grupo dos animais saudáveis (10,7%) e no grupo dos animais doentes (13,5%) deste estudo. De facto, a presença de um período prodrómico é cada vez mais aceite, sendo referido como uma forma subclínica de hipertiroidismo. Esta fase foi descrita como constituindo um diagnóstico bioquímico em que a normalidade da concentração de TT_4 está associada a valores diminuídos de TSH, com provável evidência histológica de doença nodular tiroideia e desenvolvimento posterior de sinais clínicos de hipertiroidismo (Wakeling et al., 2007; Wakeling et al., 2011; Peterson, 2013b). Assim, a existência e utilização de um

teste de medição da concentração da TSH específico para felinos permitiria, eventualmente, avaliar o risco de desenvolvimento de hipertiroidismo felino como teste de rastreio.

As limitações e vantagens são características intrínsecas de todos os tipos de estudos epidemiológicos realizados. De facto, os estudos transversais permitem a colheita de informação relativamente a uma amostra durante um período curto de tempo, constituindo assim estudos relativamente rápidos e pouco dispendiosos. Contudo, a investigação da exposição e do efeito é realizada simultaneamente, com a possível consequência de se verificar dificuldade em concluir sobre a causalidade da doença. Esta desvantagem parece não ser significativa quando se consideram factores que permanecem inalterados, como o sexo ou a raça. Assim, a realização deste tipo de estudo, embora útil, não permite afirmar com grande segurança que, no caso dos factores de risco, existe maior possibilidade de doença entre os expostos relativamente aos não expostos, mas permite uma suspeita preliminar relevante, nomeadamente para a realização de estudos de caso-controlo, por exemplo (Fronteira, 2013).

A análise dos factores de risco sobre os quais incidiu esta investigação dependeu, numa primeira fase, da aplicação de um inquérito que permitiu padronizar a informação relativa à amostra da população. O inquérito provou ser uma ferramenta extremamente útil e fácil de utilizar, embora tenham sido detectadas limitações causadoras de viés associados à sua própria implementação, inclusivamente tendo em conta tratar-se de um estudo retrospectivo. Desta forma, a realização de inquéritos por via telefónica, embora seja uma forma de aplicação económica em termos de tempo, não permite alcançar (e consequentemente incluir na amostra) todos os sujeitos inicialmente considerados, bem como depende da motivação dos sujeitos, da sua honestidade, capacidade de resposta e memória, especialmente tendo em conta a esperança média de vida dos seus animais de estimação e todos os factores questionados que podem ter variado até à realização da análise de TT₄. Por outro lado, a percepção de que elementos do dia-a-dia do seu animal estão a ser estudados como possíveis causadores de determinada doença podem, nalguns casos, ter permitido uma melhor atenção e, consequentemente, a obtenção de um conjunto de respostas mais fidedignas.

4.1 PREVALÊNCIA

A percepção inicial de que o hipertiroidismo felino seria raro em Portugal não se confirma, pelo menos tendo em conta que a prevalência na população em estudo, oriunda da Grande Lisboa foi de 12,5% em animais com idade superior ou igual a 6 anos. Este resultado vai ao encontro de investigações realizadas em amostras de populações de gatos residentes noutros países, como Alemanha e Reino Unido, em que foram referidas prevalências de 11,4% e 16,34%, respectivamente (Sassnau, 2006; Wakeling et al., 2011). Outro estudo realizado em Portugal, na zona de Aveiro, indicou uma prevalência estimada de 7,69%;

contudo, 51,3% dos animais incluídos na população estudada viviam num ambiente rural/semi-rural, o que difere da percentagem (95%) elevada deste estudo que provinha de zonas urbanas (Martins, 2012). Assim, a hipótese de o hipertiroidismo felino ser subdiagnosticado não pode ser excluída, sendo fundamental a inclusão desta doença no conjunto de diagnósticos possíveis quando um gato, particularmente geriátrico, se apresenta doente, bem como o despiste de hipertiroidismo em consultas de rotina de animais saudáveis geriátricos.

A detecção de hipertiroidismo felino com recurso apenas à avaliação da anamnese, exame físico e resultado da medição de tiroxina total, apesar de constituir a forma menos exigente monetariamente, pode não ser a mais eficaz quando presente outra doença de origem não tiroideia. As conclusões de estudos variados referentes à análise da TT_4 permitem afirmar que a coexistência de hipertiroidismo e outra doença tem a capacidade de normalizar os valores de tiroxina total, principalmente em casos de hipertiroidismo em fase inicial ou ligeiro (Peterson et al., 2001; Mooney, 2008; Mardell, 2013). Desta forma, não é impossível que os resultados da análise nos animais doentes da amostra tenham sofrido este processo de supressão. Assim, os valores normais altos (possivelmente resultantes de doença intercorrente) e os valores ligeiramente aumentados devem ser alvo de suspeita e repetição de exames. A abordagem seguinte seria identificar a doença não tiroideia (nos casos suspeitos de doença intercorrente) e repetir a medição da concentração de TT_4 . Caso persistissem as suspeitas de hipertiroidismo associadas a valores normais (principalmente valores normais altos), poderia ser realizada a medição de LT_4 , bem como ser considerado outro tipo de abordagem como medição da TSH, cintigrafia da tiróide ou teste de supressão por T_3 (Anexo 3).

Neste estudo, os dois gatos com valores ligeiramente aumentados foram testados novamente com confirmação do diagnóstico. Infelizmente, por questões que fogem ao controlo da autora, não foi reavaliado o valor de tiroxina total nos animais com resultados prévios normais altos, considerados por Peterson como os resultados que se encontram no último terço do intervalo de referência (Peterson, 2013b). Desta forma, a hipótese de que aquando da medição de TT_4 a doença nestes animais estava numa fase inicial ou subclínica, ocorreram flutuações das concentrações de TT_4 , ou se estava perante hipertiroidismo associado a doença não tiroideia, não pode ser refutada.

A inclusão da medição da concentração de TT_4 no painel de exames de rastreio a gatos geriátricos revela-se, portanto, uma ferramenta fundamental para a consciencialização e despiste da doença. Por outro lado, os resultados falso-positivos, embora raros, podem existir em associação à medição de TT_4 como único exame de diagnóstico. Uma das razões propostas relaciona-se com o aumento dos animais saudáveis testados para hipertiroidismo como forma de rastreio: se um elevado número de animais é testado, é expectável que uma pequena percentagem de eutiroideus apresente resultados afastados do normal e que

possam ser interpretados como indicativos de hipertiroidismo. Situações semelhantes em ambiente clínico devem ser abordadas primeiramente através da repetição da palpação cervical e da medição de TT_4 (Anexo 4) (Peterson, 2013b). No panorama ideal, a realização de cintigrafia da tiróide permitiria esclarecer o diagnóstico. Não obstante, o pequeno número de animais saudáveis do estudo (28) não parece justificar os resultados dos animais sem sinais clínicos e com elevação de TT_4 , inclusivamente tendo em conta a confirmação do diagnóstico pela repetição de exames no grupo de hipertiroideus testados por rotina.

A realização do diagnóstico de hipertiroidismo deve basear-se em parte na avaliação dos resultados da medição de TT_4 , e, se necessário, repetição da análise em conjunto com a medição de LT_4 . Eventualmente, a realização de outros exames pode clarificar as dúvidas ainda existentes. Por outro lado, os exames laboratoriais não devem substituir mas sim complementar uma boa avaliação da anamnese e do exame físico (Peterson, 2013b).

No presente estudo apenas foi possível realizar a medição de tiroxina total e, em conjunto com a anamnese e exame físico, concluir sobre o diagnóstico final. Como se pode constatar nas fichas clínicas dos animais, a palpação da glândula tiróide muitas vezes não é realizada ou os resultados não são registados, o que levou a que as dimensões da glândula fossem consideradas normais na grande maioria dos casos, visto não haver registo em contrário. Para além disso, verificou-se também a persistência de dificuldades na interpretação da palpação cervical. De facto, este exame exige treino repetido para que os resultados sejam cada vez mais fidedignos e as dúvidas cada vez menos frequentes.

As técnicas de palpação cervical recomendadas (descritas no Anexo 4) visam a detecção do aumento das dimensões ou da presença de nódulos num ou nos dois lobos da glândula tiróide, com o objectivo de suportar o diagnóstico de hipertiroidismo ou sua exclusão. Contudo, estas técnicas não estão imunes de interpretações erróneas ligadas à existência de bócio ligeiro, presente em determinados casos de animais eutiroideus sem evidência de mais sinais clínicos ou laboratoriais de tirotoxicose (Paepe et al., 2013; Peterson, 2013b); para além disso, a palpação de outras estruturas cervicais (linfonodos aumentados, hiperplasia ou neoplasia das paratiróides) pode levar à descrição de resultados falso-positivos deste exame (Mooney, 2010). Estas são as hipóteses que tentam justificar a detecção de bócio em 7 gatos eutiroideus da amostra deste estudo. É possível que, caso fosse repetida a medição da TT_4 e avaliação física, uma percentagem desses animais fosse classificada como hipertiroideia, tendo em conta que alguns autores classificam este estado de hipertiroidismo subclínico ou em período prodrómico. Por outro lado, os restantes animais poderiam permanecer eutiroideus por vários anos, considerando a existência de bócio não funcional presente por um largo período de tempo sem que haja desenvolvimento de tirotoxicose propriamente dita (Paepe et al., 2013; Peterson, 2013b).

Apesar das limitações que este exame apresenta, a realização de palpação cervical de forma rotineira durante o exame físico constitui uma análise fácil, rápida e económica, sendo

portanto parte fundamental do conjunto de procedimentos a realizar como mecanismo de rastreio de hipertiroidismo nos felinos domésticos.

4.2 FACTORES DE RISCO

Tendo presentes as vantagens e limitações relacionadas com os métodos aplicados, foram avaliados a presença e envolvimento de alguns factores de risco propostos de hipertiroidismo felino, da melhor forma possível e com o material e ferramentas disponíveis. Os resultados devem ser interpretados tendo em mente as dimensões da amostra, visto que um aumento na população em estudo se traduz num maior número de animais positivos e, conseqüentemente, em resultados estatisticamente mais significativos. Da mesma forma, ainda que a prevalência calculada tenha ultrapassado as expectativas iniciais, o número de animais positivos é consideravelmente inferior ao dos negativos, o que não impede a comparação dos dois grupos relativamente à exposição a possíveis factores de risco, mas dificulta-a. Assim, em comparação com a bibliografia consultada, foram determinados factores que possivelmente aumentam o risco de desenvolvimento de hipertiroidismo felino, bem como factores que aparentemente estão associados a protecção impeditiva do desenvolvimento da doença.

A pequena variabilidade e proporções desiguais nas categorias das variáveis consideradas podem ter sido responsáveis em certa parte pela inexistência de significância estatística de alguns dos factores de risco. De facto, a raça tem sido descrita por muitos autores como característica passível de influenciar o risco de desenvolvimento da doença, sendo referidos os animais de raça pura (particularmente da raça siamesa e himalaia) como o grupo de gatos que apresenta um menor risco de desenvolver tirotoxicose (Kass et al., 1999; Martin et al., 2000; Schenck, 2003; Edinboro et al., 2004; Olczak et al., 2005; Wakeling et al., 2009). Os resultados neste estudo apresentados não vão ao encontro das conclusões referidas. Embora tenha sido detectado um animal de raça pura (Persa) com hipertiroidismo, a raça predominante do total da amostra foi Doméstico de Pêlo Curto e poucas foram as raças puras representadas na amostra (apenas Persa, Siamês e Bosques da Noruega). Nenhum gato da raça Siamês foi considerado hipertiroideu; contudo, não foi detectada significância estatística que permitisse concluir que esta raça pudesse ser considerada um factor de protecção para a doença. O possível envolvimento de uma componente genética não pode, portanto, ser alvo de discussão, inclusivamente por não se ter verificado associação estatística da doença com o comprimento da pelagem dos indivíduos.

Contrariamente ao que foi sugerido em três estudos internacionais e um nacional, não foi detectada predisposição de género para a tirotoxicose (Edinboro et al., 2004; Olczak et al., 2005; Sassnau, 2006; Martins, 2012). A diferença no risco para a doença entre sexos não foi encontrada, especialmente tendo em conta que a proporção dos dois sexos se encontrava equilibrada na população estudada. Assim, estes resultados são semelhantes aos relatados

em vários estudos anteriores que indicam a ausência de aumento de risco associado ao género do animal (Peterson & Ward, 2007; Wakeling et al., 2009; Wakeling et al., 2011). Da mesma forma, verificou-se a inexistência de associação estatística entre o estado de fertilidade dos animais e a predisposição para a doença; não obstante, as dimensões reduzidas da amostra relativamente a animais inteiros não permitiram uma distribuição uniforme desta variável (apenas 5 animais eram inteiros e nenhum deles exibiu resultado positivo da medição de TT₄).

A exposição crónica a substâncias bociogénicas, ainda que muitas provavelmente desconhecidas, pode traduzir-se no aumento de probabilidade de desenvolvimento de mutações genéticas. Assim sendo, a associação entre a idade e o aumento do risco de hipertiroidismo felino é uma das mais frequentemente encontradas nas investigações realizadas, tendo sido referido que 95% dos pacientes com tirotoxicose têm mais de 10 anos (Martin et al., 2000; Edinboro et al., 2004; Olczak et al., 2005; De Wet et al., 2009; Wakeling et al., 2009; Sismeiro, 2010; Norsworthy & Crystal, 2011; Martins, 2012). No presente estudo foi registado um aumento de risco significativo com o aumento da idade, o que suporta a hipótese desta endocrinopatia ser uma doença de gatos de meia idade a geriátricos.

O tipo de vida no interior tem sido sugerido como factor predisponente para o hipertiroidismo felino (Kass et al., 1999; Schenck, 2003). A relação do tipo de vida no interior com uma esperança média de vida mais prolongada e melhores cuidados veterinários pode ter um papel relevante no desenvolvimento da doença e nos resultados apresentados por estudos anteriores, que sugerem esta variável como factor de risco para a doença. Para além disto, a utilização da caixa de areia é um marcador deste tipo de vida comparativamente aos gatos que vivem exclusivamente no exterior ou apresentam um tipo de vida semi-livre (e consequentemente menor exposição a possíveis bociogénicos presentes na caixa de areia). No presente estudo, não foi possível concluir sobre o poder do tipo de vida praticado no aumento de risco para hipertiroidismo. O resultado apresentado deve ser interpretado à luz das características da amostra, visto que apenas 15 dos 80 gatos tinham acesso ao exterior, não existindo nenhum animal com vida exclusivamente exterior. Apesar de 4 dos 10 animais hipertiroideus terem acesso ao exterior, e portanto vida semi-livre, não foi encontrada associação com o aumento de risco de hipertiroidismo. Infelizmente, todos os animais utilizavam caixa de areia, o que impediu a análise desta variável no presente estudo. Caso o tipo de vida semi-livre estivesse associado a um menor risco de desenvolvimento da doença, poderia especular-se sobre o facto da diminuição do risco ser consequência de um tipo de vida semi-livre ou de uma menor exposição à caixa de areia. Contudo, os resultados obtidos não permitiram inferir sobre essa questão. Por outro lado, a ausência de associação entre um determinado tipo de areia utilizado na caixa de areia está em concordância com investigações realizadas que concluíram que, muito provavelmente, a substância bociogénica está presente em todos os tipos/marcas de areia analisados (Kass et al., 1999).

O tipo de vida dos coabitantes, como anteriormente referido, não pode ser avaliado neste estudo por não se ter verificado diferença relativamente aos gatos da amostra com quem conviviam. Por outro lado, a análise da presença de coabitantes não demonstrou significância estatística, confirmando conclusões presentes na literatura (Kass et al., 1999).

A área habitacional, na qual os animais da amostra se encontravam inseridos, não se revelou associada ao desenvolvimento de doença. Os resultados apresentados, contudo, podem não revelar significância estatística como resultado da predominância de animais de área urbana (76 gatos). Não obstante, dos 4 gatos residentes em áreas semi-rurais, um foi classificado como hipertiroideu. Esta disparidade não foi inesperada, considerando que os animais da amostra foram atendidos num hospital no centro da Grande Lisboa, área circundada por freguesias de carácter urbano. A área habitacional pode também encontrar-se em associação ao tipo de vida, visto que, de uma forma geral, os gatos residentes em zonas urbanas têm menos acesso ao ambiente exterior. A inclusão de animais de diferentes áreas, incluindo rurais, seria bastante útil em investigações futuras no sentido de determinar a relevância que este factor pode ter no surgimento de tirotoxicose.

Outro tipo de substâncias presentes no ambiente em que o gato vive têm sido identificadas como possíveis causadoras de alterações na glândula tiróide. Os insecticidas e herbicidas fazem parte dessas substâncias químicas referidas por algumas investigações (Peterson & Ward, 2007; Peterson, 2012). De facto, os resultados do presente estudo estão em parte de acordo com as conclusões referidas relativamente à aplicação de insecticidas no território do paciente. Assim, esta prática parece predispor ao desenvolvimento de doença tendo em consideração que o risco é maior nos gatos expostos a insecticidas (OR=4,38). Por outro lado, não foi encontrada associação com a utilização de herbicidas. Os resultados da análise desta variável podem, em parte, ser explicados pela quantidade reduzida de proprietários que referiram a aplicação deste tipo de produto nas plantas da sua propriedade (apenas 4 gatos do total da amostra estiveram expostos, sendo um hipertiroideu). Em contraste ao referido para os insecticidas, a utilização tópica de ectoparasiticidas não demonstrou ser um factor de risco para a doença mas pelo contrário um factor de protecção. Este resultado opõe-se às conclusões referidas na literatura que referem a exposição a ectoparasiticidas tópicos como um factor de incremento do risco de desenvolvimento de hipertiroidismo (Kass et al., 1999; Olczak et al., 2005; Peterson & Ward, 2007).

O elemento aparentemente protector da desparasitação externa é confirmado pelo mesmo tipo de associação com a pipeta, que revelou a diminuição do risco para hipertiroidismo nos animais aos quais o ectoparasiticida aplicado estava contido numa pipeta típica de fácil aplicação pelo proprietário. Os outros dois tipos de ectoparasiticidas (coleira e *spray*) provavelmente não foram correctamente avaliados uma vez que apenas um animal foi exposto a coleira e outro exposto a *spray*. Por outro lado, a desparasitação externa expôs todos os animais aos quais foi aplicada esta prática a pipetas. Assim, devido às

características da amostra, não é possível concluir se o efeito protector está relacionado com a desparasitação externa propriamente dita ou com a utilização de pipetas como desparasitante externo. De qualquer das formas, tal como referido noutro estudo referente ao efeito protector da desparasitação interna (Wakeling et al., 2009), o facto de parte dos gatos saudáveis sem hipertiroidismo provir de consultas de rotina, em que são mais frequentes as recomendações para a desparasitação, pode ter influenciado os resultados de maneira a que houvesse grande exposição de animais a esta prática. Assim, dos 28 gatos presentes à consulta de rotina, 15 foram desparasitados externamente, tendo sido 1 classificado como hipertiroideu. Ainda assim, a frequência da desparasitação externa não pareceu exercer poder sobre o aparente efeito protector desta prática. Não obstante, dos restantes 34 gatos desparasitados externamente e que se apresentaram à consulta por motivo de doença, nenhum desenvolveu hipertiroidismo. Relativamente à desparasitação interna, não foi encontrada associação estatística significativa entre este factor e o desenvolvimento de tirotoxicose na amostra, contrariamente ao referido numa investigação que reportou a aparente diminuição do risco para a doença nos animais desparasitados internamente, embora não tivesse sido dada especial relevância aos resultados obtidos tendo em conta que, como anteriormente referido, os animais do grupo de controlo foram recrutados durante consultas de rotina preventivas (Wakeling et al., 2009). Tendo em conta a amostra em estudo e os resultados díspares relativamente à literatura, recomenda-se a realização de mais investigações que incidam sobre esta temática.

A vacinação uma vez mais, esteve associada a uma distribuição disforme da amostra indicativa de uma consciencialização dos proprietários para esta prática que permite um acompanhamento regular do seu animal de estimação pelo clínico. Ainda assim, não foi detectado aumento ou diminuição do risco de hipertiroidismo associados à vacinação, tal como referido em investigações realizadas anteriormente (Kass et al., 1999).

O animal, tal como o proprietário, está rodeado de substâncias potencialmente bociogénicas, algumas conhecidas e muitas outras provavelmente por descobrir. Infelizmente, a ausência de meios físicos aquando da recolha de informação dos animais da amostra não permitiu caracterizar e quantificar muitos desses factores, nem considerar a importância de outros. Apesar desta limitação, é reconhecida a importância dos factores a que os gatos estão sujeitos no dia-a-dia, apenas pela existência num ambiente com maior ou menor grau de substâncias potencialmente bociogénicas. Desta forma, as recomendações futuras baseiam-se em resultados de investigações realizadas até à data e, esperamos, de estudos futuros.

As substâncias bociogénicas podem estar presentes e os animais podem ser expostos de variadas formas, incluindo as referidas anteriormente, bem como através dos alimentos e água ingeridos. A dieta, parte fundamental da rotina de um gato doméstico, apresenta também particular importância quando se consideram as diversas componentes que a

caracterizam. O tipo de dieta, nomeadamente húmida, seca ou mista (referentes a composições alimentares comercialmente distribuídas e formuladas) tem sido largamente referido como associado ao risco de desenvolvimento de hipertiroidismo felino, especificamente a dieta húmida enlatada (Kass et al., 1999; Martin et al., 2000; Edinboro et al., 2004; Oczak et al., 2005; Wakeling et al., 2009). As investigações sugerem que as características da embalagem possam ser as verdadeiras causadoras de um aumento no risco ao invés do alimento comercial húmido propriamente dito. Assim, substâncias presentes em latas, particularmente de abertura fácil e com maior flexibilidade, podem ser incorporadas no alimento e desregular, conseqüentemente, a função endócrina do animal; este efeito parece não estar associado ao alimento húmido em saquetas/bolsas (Hammarling et al., 2000; Moriyama et al., 2002; Edinboro et al., 2004; Wakeling et al., 2009). Apesar dos resultados do presente estudo não apontarem para qualquer associação com o tipo de dieta comercial ingerida, devido aos resultados de investigações anteriores, recomenda-se o uso limitado de dieta húmida enlatada (principalmente de abertura fácil).

Os sabores a peixe ou miúdos da dieta húmida ingerida parecem estar implicados no aumento de risco de doença, e nesse caso também o alimento húmido contido em saquetas é um factor de risco para o hipertiroidismo (Martin et al., 2000). Esta variável também não demonstrou associação com a doença na amostra considerada. Contudo, é essencial referir que a ausência de significância estatística da variável tipo de dieta pode dever-se ao facto de apenas 4 animais ingerirem dieta estritamente húmida, factor sugerido como preponderante para o aumento de risco (Kass et al., 1999; Martin et al., 2000; Edinboro et al., 2004; Olczak et al., 2005). Apesar de não se encontrar quantificado na presente investigação, a dieta mista dos animais da amostra não raras vezes era predominante seca, sendo a componente húmida apenas uma recompensa excepcional para o animal. Assim, a pequena percentagem de animais que ingeriu dieta húmida e a ainda menor percentagem que ingeriu dieta estritamente húmida podem ter um papel fundamental nos resultados apresentados, sendo importante a realização de um estudo tendo em vista a melhor caracterização dos pacientes hipertiroideus em relação aos eutiroideus nesse aspecto.

A prática usual de conservar as sobras de comida enlatada dos animais foi avaliada neste estudo. O objectivo incidiu na determinação do aumento de risco associado à conservação do alimento dentro ou fora da embalagem original. Partiu-se do pressuposto que seria possível um aumento de risco associado à elevação da concentração de metais presentes na constituição das latas de comida enlatada, pois a concentração do estanho no alimento enlatado, por exemplo, aumenta com o tempo depois de aberta a lata, inclusivamente quando refrigerado (Knápek, Herman, Buchtová & Vošmerová, 2009). Para além disso, foi detectada a relação de metais pesados com a alteração da actividade das desidinasas (Koibuchi, 2010). Assim, é possível que haja aumento na concentração de metais, em animais a eles expostos ou a outras substâncias constituintes da lata, com posterior

alteração endócrina. Contudo, não foi possível concluir sobre a importância da abertura da lata com posterior conservação a baixas temperaturas. Da mesma forma, o aquecimento do alimento, após abertura da embalagem, não esteve associado a aumento do risco no presente estudo, sendo necessárias mais investigações neste sentido com um maior número de animais envolvidos.

A alimentação expõe tanto o proprietário como o animal de estimação a várias substâncias bociogénicas conhecidas detectadas nos alimentos, como a outras que provavelmente ainda estão por caracterizar. O conteúdo em iodo e selénio, como referido na segunda parte desta dissertação, podem ter um importante papel no aumento de risco de hipertiroidismo felino, tendo casos semelhantes em humanos servido de meio de comparação. A avaliação destes compostos na dieta dos animais da amostra não foi possível de realizar, sendo interessante a realização de um estudo a longo prazo em Portugal ou numa região em Portugal, com medição da concentração destes elementos na dieta comercial ingerida pelo animal, avaliando-se também possíveis efeitos secundários, como o aumento de probabilidade de desenvolver tirotoxicose.

Os vários agentes bociogénicos a que os seres humanos são expostos pelos alimentos e água também podem estar presentes nos mesmos veículos para os gatos domésticos, tanto pela incorporação de alimentos como sorgo e soja no alimento comercial, como pela ingestão de dieta caseira. Tendo por base este pressuposto, foi avaliada a exposição dos animais da amostra a diferentes tipos de alimentos de dieta humana. Apenas se verificou associação entre a ingestão de carne cozinhada e o aumento de risco para tirotoxicose (OR= 4,28). Não é perceptível a razão concreta que transforma a ingestão de carne cozinhada num factor de risco para o hipertiroidismo nesta amostra. Contudo, a relação da ingestão de carne cozinhada com hipertiroidismo tem sido raramente referida na medicina humana. De facto, a associação da ingestão deste alimento com tirotoxicose factícia já foi discutida. A tirotoxicose factícia resulta da administração ou ingestão acidental de hormonas tiroideias. Os casos humanos que culminaram em surtos foram associados ao consumo de carne moída contendo tiróide bovina nos anos 80. Porém, hoje em dia ainda são identificados casos esporádicos individuais deste tipo de hipertiroidismo devidos à ingestão, por vezes excessiva, de hambúrgueres ou salsichas, ou seja, alimentos compostos por carne triturada (Parmar & Sturge, 2003; Hendriks & Looij, 2010). Não obstante, a existência destes casos pouco frequentes pode não explicar a dimensão da associação da ingestão da carne cozinhada com o aumento de risco do hipertiroidismo felino. Outra hipótese relaciona-se com as substâncias constituintes das camadas exteriores dos recipientes onde é cozinhada a carne. PFOS (perfluoroctano sulfonado) e PFOA (ácido perfluorooctanóico) são substâncias que podem ser encontradas no peixe e na água, bem como em revestimentos antiaderentes de panelas de cozinha. Estas substâncias têm sido associadas a doença da tiróide em seres humanos, sendo que a actividade do PFOS está associada ao aumento dos

níveis de T₃ (European Food Safety Authority [EFSA], 2008; Melzer, Rice, Depledge, Henley & Galloway, 2010). Estes factores, bem como a preparação da carne e a sua confecção com alho e cebola (alimentos com dissulfidos na sua constituição), podem estar associados ao aumento de risco de hipertiroidismo felino em gatos. Não obstante, é provável que estas variáveis estivessem presentes inclusivamente na confecção dos outros alimentos caseiros ingeridos pelos animais da amostra, não tendo sido detectada associação estatística nesses casos. Assim, apenas se pode concluir que devem ser realizadas investigações mais aprofundadas acerca da alimentação dos gatos domésticos, quantificação do sal incorporado no alimento caseiro (com particular atenção para o sal iodado) e utensílios de cozinha envolvidos na sua confecção.

A investigação do tipo de recipiente onde a comida e água se encontravam à disposição do animal teve como finalidade determinar se um eventual aumento de risco estaria associado a um material em específico, considerando que poderia existir migração de componentes para os alimentos ou água, como é teorizado que ocorra nos alimentos enlatados com altas concentrações de BADGE (Hammarling et al., 2000). De facto, as expectativas recaíam na constituição do plástico, que pode conter vários aditivos (estabilizadores, antioxidantes, plastificantes) e polímeros como poliestirenos e policarbonatos. O perigo reside na migração de substâncias com capacidades de interferência endócrina presentes nestes compostos, nomeadamente o bisfenol A anteriormente referido, estireno, entre outras (Bang et al., 2012). A hipótese foi refutada, não tendo sido encontrada significância estatística para nenhum tipo de recipiente em particular, excepto para o plástico. Contudo, a análise estatística revelou que esta categoria seria um factor de protecção para a doença ao invés de um factor de risco. Os resultados, embora estatisticamente significativos, não permitem recomendar a utilização de recipientes de plástico como uma das formas de prevenir hipertiroidismo felino. Peterson defende que se deve evitar a utilização de recipientes de plástico ou caixas feitas deste material onde o alimento seja conservado e aquecido, tendo como justificação a libertação de químicos do plástico, como o bisfenol A, para o alimento (Peterson, 2012).

Visto existir bastante especulação referente à utilização massiva de plástico em vários objectos que, inclusivamente, vão estar em contacto com os alimentos, a extrapolação dos resultados referentes à utilização do recipiente de plástico pode não ser simples, principalmente tendo em conta que, apesar de estatisticamente representar um factor de protecção, os outros recipientes constituídos por diferentes materiais não constituíram factores de risco.

5. CONCLUSÃO

A etiopatogenia concreta do hipertiroidismo felino permanece desconhecida e um forte ponto de interesse para os investigadores da área a nível mundial. A curiosidade científica prende-se com o desejo de perceber até que ponto a possível componente multifactorial é explicativa, como os factores de risco se relacionam e se existe um ou mais factores decisivos quando os restantes estão presentes. De facto, as diferenças nas prevalências das várias regiões do globo permitem questionar que lacuna está por preencher nas teorias mais completas acerca dos factores que despoletam a doença. Desta forma, embora a presença de factores determinantes para o desenvolvimento do hipertiroidismo felino tenha sido bem caracterizada em muitos estudos, mais investigações são necessárias para que se possa com sucesso perceber, passo a passo, que manobras se podem efectuar com o objectivo de diminuir a prevalência e a exposição a elementos associados ao hipertiroidismo felino.

As investigações grandiosas nem sempre surgem sem a realização prévia de estudos preliminares mais básicos e com menores recursos que evidenciem determinada suspeita. Assim, o presente estudo, embora não seja de todo o primeiro acerca deste tema e apresente as limitações previamente referidas, surge como uma investigação preliminar na Grande Lisboa que pretende ser ponto de partida para outras que auxiliem no reconhecimento da prevalência e factores de risco, em amostras com maiores dimensões, para que seja possível comparar com as restantes regiões onde foram realizados estudos semelhantes e implementar medidas redutoras do risco presente. O primeiro objectivo proposto consistiu na determinação da prevalência da amostra considerada, que superou as expectativas iniciais. Este resultado pode indicar que a doença é ainda subdiagnosticada pelo menos na Grande Lisboa, quer seja pela falta de adesão à realização de avaliações geriátricas com este intuito, quer por exclusão de hipertiroidismo dos diagnósticos diferenciais sem realização de exames laboratoriais específicos por parte do clínico. A prevalência apresentada de 12,5% resulta da avaliação de uma amostra de 80 animais, sendo interessante a realização de um estudo com uma amostra consideravelmente maior, de forma a que os resultados sejam mais fidedignos.

A dissertação apresentada foi motivo de revisão da literatura presente, permitindo perceber a importância da incorporação de determinados testes de diagnóstico, como a medição de tiroxina total, em consultas de avaliação geriátrica bem como na exclusão de hipertiroidismo em gatos doentes, particularmente geriátricos. Talvez o futuro permita a associação em larga escala deste exame a outros como a cintigrafia da tiróide em Portugal. Até esse período, é necessário evitar o desenvolvimento de tirotoxicose nos felinos domésticos. Assim, a presença dos factores de risco identificados neste estudo deve ser anulada ou reduzida. Desta forma, deve evitar-se fornecer carne cozinhada e utilizar insecticidas no território do gato. Por outro lado, o papel da desparasitação externa com pipetas e da

utilização de recipientes de plástico deve ser de forma fundamentada que realmente constituem factores de protecção para a doença. Independentemente desses elementos, os bons cuidados de saúde fornecidos ao animal de estimação permitem, na grande maioria dos casos, um aumento da esperança média de vida, factor que não deve ser evitado e confirma que o hipertiroidismo é uma doença do gato geriátrico.

Considerando os resultados obtidos e as limitações do presente estudo, relacionadas com as dimensões e distribuição da amostra nas diferentes categorias, seria de especial interesse a realização de um estudo de maiores proporções com intenções semelhantes.

BIBLIOGRAFIA

Archer, F.J., & Taylor, S.M. (1996). Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *Can Vet J*, 37(12), 735-739.

Bang, D.Y., Kyung, M., Kim, M.J., Jung, B.Y., Cho, M.C., Choi, S.M., Kim, Y.W., Lim, S.K., Lim, D.S., Won, A.J., Kwack, S.J., Lee, Y., Kim, H.S., & Lee, B.M. (2012). Human Risk Assessment of Endocrine-Disrupting Chemicals Derived from Plastic Food Containers. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 11(5), 453-470.

Borja-Santos, R. (2013). Portugueses optam por animais mais pequenos. *Público*. Acedido em Nov. 19, 2013, disponível em <http://www.publico.pt/portugal/jornal/portugueses-optam-por-animais-mais-pequenos-27402442>

Brown, R.S., Keating, P., Livingston, P.G., & Bullock, L. (1992). Thyroid growth immunoglobulins in feline hyperthyroidism. *Thyroid*, 2(2), 125-130.

Bucknell, D.G. (2000). Feline Hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Aust Vet J*, 78(7), 462-465.

Capen, C.C. & Martin, S.L. (2003). The thyroid gland. In M.H. Pineda (Ed.), *McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction*. (5th Ed.). (pp.35-70). Iowa: Iowa State Press.

Capen, C.C. (2004). Pathophysiology of the thyroid gland. In R.H. Dunlop & C. Malbert (Eds.) *Veterinary Pathophysiology*. (1st Ed.). (pp. 444-469). Iowa: Blackwell Publishing.

Connolly, D.J., Guitian, J., Boswood, A., & Neiger, R. (2005). Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. [Abstract]. *J Feline Med Surg*, 7(5), 289-300.

De Wet, C.S., Mooney, C.T., Thompson, P.N., & Schoeman, J.P. (2009). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11 (4), 315-321.

Edinboro, C.H., Pearce, E.N., Pino, S., & Braverman, L.E. (2013). Iodine concentration in commercial cat foods from three regions of the USA, 2008-2009. *J Feline Med Surg*, 15(8), 717-724.

Edinboro, C.H., Scott-Moncrieff, J.C., & Glickman, L.T. (2010). Feline hyperthyroidism: potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *J Feline Med Surg*, 12(9), 672-678.

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. *J Am Vet Med Assoc*, 224(6), 879-886.

European Food Safety Authority (2008). Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. *The EFSA Journal*, 635, 1-131.

Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2004). Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). In E.C. Feldman & R.W. Nelson (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3rd Ed.). (pp. 152-218). Philadelphia: WB Saunders.

Foster, D.J., & Thoday, K.L. (2000). Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34 hyperthyroid cats: a qualitative and quantitative study. *Res Vet Sci*, 68(1), 89-94.

Foster, D.J., Thoday, K.L., Arthur, J.R., Nicol, F., Beatty, J.A., Svendsen, C.K., Labuc, R., McConnell, M., Sharp, M., Thomas, J.B., & Beckett, G.J. (2001). Selenium status of cats in four regions of the world and comparison with reported incidence of hyperthyroidism in cats in those regions. *Am J Vet Res*, 62(6), 934-937.

Fronteira, I. (2013). Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*, 26(2), 161-170.

Gaitan, E. (1990). Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr*, 10, 21-39.

Gordon, J.M., Ehrhart, E.J., Sisson, D.D., & Jones, M. (2003). Juvenile hyperthyroidism in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc*, 39(1), 67-71.

Graham, P.A., Mooney, C.T., & Murray, M. (1999). Serum fructosamine concentrations in hyperthyroid cats. [Abstract]. *Res Vet Sci*, 67(2), 171-175.

Greco, D.S. & Stabenfeldt, G.H. (2007). Endocrine glands and their function. In J.G. Cunningham & B.G. Klein (Eds.), *Textbook of Veterinary Physiology*. (4th Ed.). (pp. 428-464). Missouri: Saunders Elsevier.

Hammarling, L., Gustavsson, H., Svensson, K., & Oskarsson, A. (2000). Migration of bisphenol-A diglycidyl ether (BADGE) and its reaction products in canned foods. *Food Addit Contam*, 17(11), 937-943.

Hendriks, L.E.L., & Looij, B.J. (2010). Hyperthyroidism caused by excessive consumption of sausages. *Neth J Med*, 68(3), 135-137.

Hoffmann, G., Marks, S.L., Taboada J., & Hosgood, G.L. (2003). Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 5(2), 77-82.

Horney, B.S., MacKenzie, A.L., Burton, S.A., Olexson, D.W., Mitton, K.L., Coty, W.A., & Rinne, S.G. (1999). Evaluation of an Automated, Homogeneous Enzyme Immunoassay for Serum Thyroxine Measurement in Dog and Cat Serum. *Vet Clin Pathol*, 28(1), 20-28.

Johnson, L.A., Ford, H.C., Tarttelin, M.F., & Feek, C.M. (1992). Iodine content of commercially-prepared cat foods. *N Z Vet J*, 40(1), 18-20.

Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2004). Tireóide. In L.C. Junqueira & J. Carneiro (Eds.), *Histologia Básica*. (10ª Ed.) (pp. 407-414). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

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. *J Vet Intern Med*, 13(4), 323-329.

Knápek, J., Herman, V., Buch tová, R., & Vošmerová, D. (2009). Determination of Tin in Canned Foods by Atomic Absorption Spectrometry. *Czech J. Food Sc*, 27, 407-409.

Knowles, S., Uhl, E.W., Blas-Machado, U., & Butler, A.M. (2010). Intrapericardial ectopic thyroid carcinoma in a cat. *J Vet Diagn Invest*, 22(6), 1010-1013.

Kobayashi, D.L., Peterson, M.E., Graves, T.K., Lesser, M., & Nichols, C.E. (1990). Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*, 4(2), 58-62.

Koibuchi, N. (2010). Mechanism of chemical disruptors of thyroid function. *Hot Thyroidol*, 12(10), 1-16.

- Mardell, E. (2013). Diagnosis and management of feline hyperthyroidism. *In Practice*, 35(4), 162-170.
- 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. *J Am Vet Med Assoc*, 217(6), 853-856.
- Martins, A.J.S. (2012). Estudo de incidência de hipertiroidismo felino. Dissertação de Mestrada em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária-Universidade Lusófina de Humanidades e Tecnologias.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R.E., & Erd, H.N. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg*, 9(2), 124-132.
- Melzer, D., Rice, N., Depledge, M.H., Henley, W.E., & Galloway, T.S. (2010). Association between Serum Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Thyroid Disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect*, 118(5), 686-92.
- Mensching, D.A., Slater, M., Scott, J.W., Ferguson, D.C., & Beasley, V.R. (2012). The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)?. *J Toxicol Environ Health A*, 75(4), 201-212.
- Merryman, J.I, Buckles, E.L., Bowers, G., & Neilsen, N.R. (1999). Overexpression of c-Ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases. *Vet Pathol*, 36(2), 117-124.
- Miyamoto, T., Miyata, I., Kurobane, K., Kamijima, Y., Tani, H., Sasai, K., & Baba, E. (2002). Prevalence of Feline Hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. [Abstract]. *J Jap Vet Med Assoc*, 55(5), 289-292.
- Mooney, C.T. & Peterson, M.E. (2012). Feline hyperthyroidism. In C.T. Mooney & M.E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. (4th Ed.). (pp. 92-111). Gloucester: BSAVA.
- Mooney, C.T. & Shiel, R.E. (2012). Canine Hypothyroidism. In C.T. Mooney & M.E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4th Ed.). (pp. 63-85). Gloucester: BSAVA.
- Mooney, C.T. (2002). Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 4(3), 167-169.
- Mooney, C.T. (2008). Testing for feline hyperthyroidism and canine hypothyroidism. *JVCS*, 1(3), 78-85.
- Mooney, C.T. (2010). Hyperthyroidism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th Ed.). (pp. 1796-1816). Missouri: Saunders Elsevier.
- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., & Kuzuya, H. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(11), 5185-5190.
- Nelson, R.W. (2009). Disorders of the thyroid gland. Hyperthyroidism in cats. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (4th Ed.). (pp. 745-75). Missouri: Mosby Elsevier.

- Nemzek, J.A., Kruger, J.M., Walshaw, R., & Hauptman, J.G. (1994). Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats. [Abstract]. *J Am Vet Med Assoc*, 205(1), 65-68.
- Nguyen, L.Q., Arseven, O.K., Gerber, H., Stein, B.S., Jameson, J.L., & Kopp, P. (2002). Cloning of the cat TSH receptor and evidence against an autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. *Endocrinology*, 143(2), 395-402.
- Norris, D.O. (2007). The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) axis of mammals. In D.O. Norris (Ed.), *Vertebrate Endocrinology*. (4th Ed.) (pp.221-243). Oxford: Elsevier Inc.
- Norsworthy, G.D., Adams, V.J., McElhaney, M., & Milios, J.A. (2002). Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 4(3), 139-143.
- Norsworthy, G.D., & Crystal, M.A. (2011). Hyperthyroidism. In G.D. Norsworthy, S.F. Grace, M.A. Crystal & L.P. Tilley (Eds.), *The Feline Patient*. (4th Ed.). (pp. 256-26). Iowa: Blackwell Publishing.
- Olczak, J., Jones, B.R., Pfeiffer, D.U., Squires, R.A., Morris, R.S., & Markwell, P. J. (2005). Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *N Z Vet J*, 53(1), 53-58.
- Paepe, D., Smets, P., Van Hoek, I., Saunders, J., Duchateau, L., & Daminet, S. (2008). Within- and between-examiner agreement for two thyroid palpation techniques in healthy and hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg*, 10(6), 558-565.
- Paepe, D., Verjans, G., Duchateau, L., Piron, K., Ghys, L., & Daminet, S. (2013). Routine Health Screening: Findings in apparently healthy middle-aged and old cats. *J Feline Med Surg*, 15(1), 8-19.
- Parmar, M.S., & Sturge, C. (2003). Recurrent hamburger thyrotoxicosis. *CMAJ*, 169(5), 415-417.
- Peeters, M.E., Timmermans-Sprang, E.P., & Mol, J.A. (2002). Feline thyroid adenomas are in part associated with mutations in the G(s alpha) gene and not with polymorphisms found in the thyrotropin receptor. *Thyroid*, 12(7), 571-575.
- Peter, H.J., Gerber, H., Studer, H., Becker, D.V., & Peterson, M.E. (1987). Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *J Clin Invest*, 80(2), 491-498.
- Peter, H.J., Gerber, H., Studer, H., Peterson, M.E., Becker, D.V., & Groscurth, P. (1991). Autonomous growth and function of cultured thyroid follicles from cats with spontaneous hyperthyroidism. *Thyroid*, 1(4), 331-338.
- Peterson, M.E. (2006a). Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, 21(1), 2-9.
- Peterson, M.E. (2006b). Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract*, 21(1), 34-39.
- Peterson, M.E. (2012). Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it?. *J Feline Med Surg*, 14(11), 804-818.
- Peterson, M.E. (2013a). Feline focus: Diagnostic testing for feline thyroid disease: hyperthyroidism. *Compend Contin Educ Vet*, 35(8), E1-E6.

- Peterson, M.E. (2013b). More Than Just T4 : Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg*, 15(9), 765–777.
- Peterson, M.E., & Ward, C. (2007). Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(4), 633-645.
- Peterson, M.E., Graves, T.K., & Gamble, D.A. (1990). Triiodothyronine (T3) suppression test. An aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats.. *J Vet Intern Med*, 4(5), 233-238.
- Peterson, M.E., Livingston, P. & Brown, R.S. (1987). Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Vet Immunol Immunopathol*, 16(3-4), 277-282.
- 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. *J Am Vet Med Assoc*, 218(4), 529-536.
- Radlinsky, M.G. (2007). Thyroid surgery in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(4), 789-798.
- Ranz, D., Tetrick, M., Opitz, B., Kienzle, E., & Rambeck, W.A. (2002). Estimation of iodine status in cats, *The Journal of Nutrition*, 132(6), 1751S-1753S.
- Rijnberk, A., & Kooistra, H. (2010). Thyroids. In A. Rijnberk, & H. Kooistra (Eds.), *Clinical Endocrinology of dogs and cats* (2ª Edição). (pp. 57-89). Hanover: Schluetersche.
- Sassnau, R. (2006) "Epidemiological investigation on the prevalence of feline hyperthyroidism in an urban population in Germany." *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere*. 34, 450-457.
- Schenck, P.A. (2003). Effects of dietary componentes on the development of hyperthyroidism in cats. In *Proceedings of the 2003 Nestlé Purina Nutrition Forum, St. Louis, Missouri, USA 25-28 September*, pp. 22-23.
- Schlumberger, H.G. (1955). Spontaneous Goiter and Cancer of the Thyroid in Animals. *Ohio Journal of Science*, 55(1), 23-43.
- Scott-Moncrieff, J.C. (2010). Hypothyroidism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th Ed.). (pp. 1761-1777). Missouri: Saunders Elsevier.
- Shiel, R.E., & Mooney, C.T. (2007). Testing for hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(4), 671-691.
- Singh, A.K., Jiang, Y., White, T., & Spassova , D. (1997). Validation of nonradioactive chemiluminescent immunoassay methods for the analysis of thyroxine and cortisol in blood samples obtained from dogs, cats, and horses. *J Vet Diagn Invest*, 9(3), 261-268.
- Sismeiro, J.R.N. (2010). *Factores de risco de hipertiroidismo em gatos*. Dissertação de M estrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária-Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.
- Syme, H.M. (2007). Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(4), 723-743.
- Tarttelin, M.F., Johnson, L.A., Cooke, R.R., Ford, H.C., & Feek, C.M. (1992). Serum free thyroxine levels respond inversely to changes in levels of dietary iodine in the domestic cat. *N Z Vet J*, 40(2), 66-68.

- Tomsa, K., Glaus, T.M., Kacł, G.M., Pospischil, A., & Reusch, C.E. (2001). Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely sick cats. *J Vet Intern Med*, 15(2), 89-93.
- Trepanier, L.A. (2007). Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(4), 775-788.
- Vieira, A.B., Castro, M.C.N., Freire, I.M.A., Coelho, M.J., Alencar, N.X., & Soares, A.M.B. (2010). Dosagem de tiroxina total (T4) sérica pelo método de quimioluminescência em gatos clinicamente sadios. *Bras J Vet Res Anim Sci*, 47(3), 224-230.
- Wakeling, C., Melian, A., Font, J., Elliott & Syme, H. (2005). Evidence for differing incidences of feline hyperthyroidism in London UK and Spain. In *Congress Proceedings 15th ECVIM-CA, Glasgow, Scotland*, pp. 220.
- Wakeling, J., Elliott, J., & Syme, H. (2011). Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *J Vet Intern Med*, 25(5), 1057-1065.
- Wakeling, J., Everard, A., Brodbelt, D., Elliott, J., & Syme, H. (2009). Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *J Small Anim Pract*, 50(8), 406-414.
- Wakeling, J., Moore, K., Elliott, J., & Syme, H. (2008). Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *J Small Anim Pract*, 49(6), 287-294.
- Wakeling, J., Smith, K., Kirkby, R., Elliott, J., & Syme, H. (2007). Subclinical hyperthyroidism in cats: a spontaneous model of subclinical toxic nodular goiter in humans?. *Thyroid*, 17(12), 1201-1209.
- Ward, C.R., Achenbach, S.E., Peterson, M.E., Drobatz, K.J., & Holt, D. (2005). Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. *Am J Vet Res*, 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. *Am J Vet Res*, 71(6), 643-648.
- Watson, S.G., Radford, A.D., Kipar, A., Ibarrola, P., & Blackwood, L. (2005). Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *J Endocrinol*, 186(3), 523-537.
- Williams, T.L., Peak, K.J., Brodbelt, D., Elliott, J. & Syme, H.M. (2010). Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med*, 24(4), 863-869.
- Wisner, E.R., Theon, A.P., Nyland, T.G., & Hornof, W.J. (1994). Ultrasonographic examination of the thyroid gland of hyperthyroid cats: comparison to ^{99m}TcO⁻ scintigraphy. [Abstract]. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 35, 53-58.

1. QUESTIONÁRIO

HIPERTIROIDISMO FELINO: FACTORES DE RISCO

Este questionário foi elaborado na sequência de um projecto de investigação para a realização de tese de mestrado de Medicina Veterinária. Fico muito agradecida pela sua disponibilidade e amabilidade para a realização do mesmo.

Por favor, assinale a opção correcta para cada questão. Não **há respostas certas ou erradas** relativamente a qualquer dos itens.

1. Identificação do proprietário

Nome: _____
Contacto: _____

2. Identificação do Animal

Nome do Animal: _____

Idade: _____ Raça: _____

Sexo:

- Fêmea Inteira
- Fêmea Esterilizada
- Macho Inteiro
- Macho Castrado

Pelagem:

- Pêlo curto
- Pêlo comprido

3. Ambiente

A) Qual das seguintes áreas habita? <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Rural<input type="checkbox"/> Semi rural<input type="checkbox"/> Urbana	B) Qual o tipo de vida do seu gato? <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sempre dentro de casa<input type="checkbox"/> Tem acesso ao exterior
C₁) Tem mais gatos? <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sim<input type="checkbox"/> Não	C₂) Se tem mais gatos, os seus tipos de vida são semelhantes? <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sim<input type="checkbox"/> Não
D₁) Utiliza insecticidas na sua casa? <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sim<input type="checkbox"/> Não	D₂) Utiliza herbicidas nas plantas de sua casa/jardim? <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sim<input type="checkbox"/> Não
E1) O seu gato utiliza uma caixa de areia para fazer as necessidades? <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sim<input type="checkbox"/> Não	E2) Caso tenha respondido “Sim” à pergunta anterior, assinale o tipo de areia utilizado. <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sílica<input type="checkbox"/> Pedras<input type="checkbox"/> Biodegradável<input type="checkbox"/> Misto<input type="checkbox"/> O tipo de areia é alterado regularmente

4. Alimentação

A1) Qual o tipo de alimentação do seu gato?

- Dieta húmida
- Dieta seca
- Dieta mista (húmida e seca)

A2) Se o seu gato tem dieta húmida, indique o tipo de embalagem desse alimento.

- Lata
- Saqueta/bolsa
- Lata e saqueta/bolsa

A3) Caso o alimento seja húmido, costuma refrigerá-lo?

- Sim, dentro da saqueta ou lata
- Sim, fora da saqueta ou lata
- Não

A4) Caso o alimento seja húmido, costuma aquecê-lo?

- Sim, dentro da saqueta ou lata
- Sim, fora da saqueta ou lata
- Não

A5) Se o seu gato se alimenta de dieta húmida, indique o sabor que mais lhe fornece.

- Peixe
- Fígado
- Rim
- Carne de aves
- Carne vermelha

B1) O seu gato come comida caseira ou sobras de comida?

- Sim
- Não

B1) Se respondeu “Sim” na pergunta anterior, indique que tipo de comida o seu animal come.

- Peixe cozinhado
- Peixe cru
- Peixe em lata
- Carne cozinhada
- Carne crua
- Lacticínios
- Fiambre

C) Adiciona sal ao alimento do seu animal?

- Sim
- Não

D) Indique em que tipo de recipiente o seu animal come.

- Metal
- Plástico
- Porcelana
- Vidro

5. Tratamentos preventivos

A) O seu gato é vacinado? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	B) Desparasita o seu gato internamente? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
B1) Com que frequência o seu gato é desparasitado externamente (contra pulgas/carrças)? <input type="checkbox"/> Uma vez por mês <input type="checkbox"/> Com intervalos de três meses <input type="checkbox"/> Com intervalos de seis meses <input type="checkbox"/> Anualmente <input type="checkbox"/> Nunca	B2) Qual o tipo de aplicação utilizada para a desparasitação externa? <input type="checkbox"/> Spot-on (pipetas) <input type="checkbox"/> Comprimidos <input type="checkbox"/> <i>Spray</i> <input type="checkbox"/> Coleira <input type="checkbox"/> Banhos

Muito obrigada pela sua participação

2. ASSOCIAÇÕES UNIVARIADAS ENTRE FACTORES DE RISCO POTENCIAIS E A PRESENÇA DE HIPERTIROIDISMO FELINO

Variável	Categoria	Frequência Absoluta	Frequência Relativa	Média (Desvio-Padrão)	p	Odds Ratio
Idade*	-	-	-	12,575 (±3,589)	0,023	
Sexo	Macho	37	46,25%	-	0,745	1,333
	Fêmea	43	53,75%			
Estado de Fertilidade	Inteiro	5	6,25%	-	1	0
	Esterilizado/Castrado	75	93,75%			
Pelagem	Curta	64	80%	-	0,409	0,537
	Comprida	16	20%			
Raça	DPC	57	71,25%	-	0,075	
	Persa	13	16,25%			
	Siamês	6	7,5%			
	Bosques da Noruega	1	1,25%			
	Cruzado de Persa	2	2,5%			
	Cruzado de Siamês	1	1,25%			
Área	Urbana	76	95%	-	0,420	0,409
	Semi-rural	4	5%			
	Rural	0	0%			
Tipo de Vida	Exclusivamente Interior	65	81,25%	-	0,086	0,286
	Acesso Exterior	15	18,75%			
Coabitantes	Presentes	47	58,75%	-	1	1,06
	Ausentes	33	41,25%			
Tipo de Areia	Sílica	9	11,25%	-	0,225	
	Pedras	49	61,25%			
	Biodegradável	5	6,25%			
	Misto	2	2,5%			
	Alterado Regularmente	15	18,75%			
Herbicidas	Utilizados	4	5%	-	0,420	2,444
	Não Utilizados	76	95%			
Insecticidas*	Utilizados	31	38,75%	-	0,041	4,384
	Não Utilizados	49	61,25%			
Dieta	Húmida	4	5%	-	0,119	
	Seca	34	42,5%			
	Mista	42	52,5%			
Tipo de Embalagem do Alimento Húmido	Saqueta	9	11,25%	-	0,586	
	Lata e Saqueta	9	11,25%			
	Lata	28	35%			
	Nenhum	34	42,5%			
Aquecimento do Alimento Húmido	Nunca	78	97,5%	-	1	
	Fora da Embalagem	2	2,5%			
	Dentro da Embalagem	0	0%			
Refrigeração do Alimento Húmido	Nunca	55	68,75%	-	0,472	
	Fora da Embalagem	4	5%			
	Dentro da Embalagem	21	26,25%			

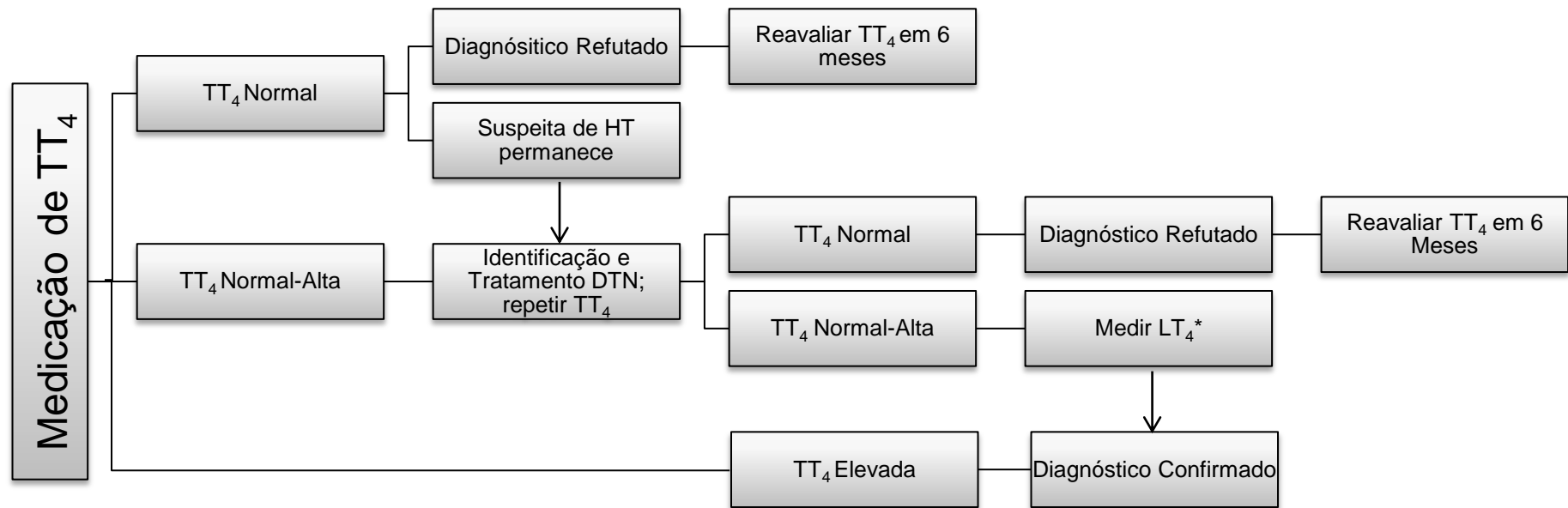
Sabor do Alimento Húmido: Aves	Sim	21	26,25%	-	0,118	3,314
	Não	59	73,75%	-		
Sabor do Alimento Húmido: Carne Vermelha	Sim	11	13,75%	-	1	0,669
	Não	69	86,25%	-		
Sabor do Alimento Húmido: Fígado	Sim	11	13,75%	-	1	0
	Não	69	86,25%	-		
Sabor do Alimento Húmido: Rim	Sim	2	2,5%	-	1	0
	Não	78	97,5%	-		
Sabor do Alimento Húmido: Peixe	Sim	31	38,75%	-	0,498	1,68
	Não	49	61,25%	-		
Alimento Caseiro	Consumido	43	53,75%	-	0,326	2,183
	Não Consumido	37	46,25%	-		
Peixe Cozinhado	Consumido	37	46,25%	-	0,174	3,067
	Não Consumido	43	53,75%	-		
Peixe Cru	Consumido	1	1,25%	-	1	0
	Não Consumido	79	98,75%	-		
Peixe em Lata	Consumido	1	1,25%	-	1	0
	Não Consumido	79	98,75%	-		
Carne Cozinhada*	Consumida	18	22,5%	-	0,041	4,28
	Não Consumida	62	77,5%	-		
Carne Crua	Consumida	1	1,25%	-	1	0
	Não Consumida	79	98,75%	-		
Laticínios	Consumidos	7	8,75%	-	0,587	0
	Não Consumidos	33	41,25%	-		
Fiambre	Consumido	11	13,75%	-	0,342	0
	Não Consumido	69	86,25%	-		
Sal	Adicionado ao alimento	26	32,5%	-	0,281	2,306
	Não Adicionado ao alimento	54	67,5%	-		
Recipiente de Metal	Utilizado	31	38,75%	-	0,174	2,665
	Não Utilizado	49	61,25%	-		
Recipiente de Plástico*	Utilizado	43	53,75%	-	0,039	0,181
	Não Utilizado	37	46,25%	-		
Recipiente de Porcelana	Utilizado	14	17,5%	-	1	1,21
	Não Utilizado	66	82,5%	-		
Recipiente de Vidro	Utilizado	8	10%	-	1	1
	Não Utilizado	72	90%	-		
Vacinação	Vacinado	71	88,75%	-	0,313	0,45
	Não Vacinado	9	11,25%	-		
Desparasitação Interna	Sim	65	81,25%	-	1	0,9133
	Não	15	8,75%	-		
Desparasitação Externa*	Sim	49	61,25%	-	0,011	0,011
	Não	31	38,75%	-		

Frequência de Desparasitação Ext.	Mensal	8	10%	-	0,31	
	Trimestral	8	10%			
	Semestral	10	12,5%			
	Anual	23	28,75%			
	Nunca	31	38,75%			
Desparasitante Ext.: Pipeta*	Sim	49	61,25%	-	0,041	0,228
	Não	31	38,75%			
Desparasitante Ext.: Coleira	Sim	1	1,25%	-	1	0
	Não	79	98,75%			
Desparasitante Ext.: Spray	Sim	1	1,25%	-	1	0
	Não	79	98,75%			

Ext.- Externa

* - $p < 0,05$

3. ABORDAGEM E UTILIZAÇÃO DE TESTES DE DIAGNÓSTICO EM GATOS SUSPEITOS DE HIPERTIROIDISMO (ADAPTADO DE PETERSON, 2013B)



Legenda:

TT₄: Tiroxina Total

HT: Hipertiroidismo

LT₄: Tiroxina Livre

DNT: Doença Não Tiroideia

*Considerar medição de TSH, Testes dinâmicos ou cintigrafia

4. TÉCNICAS DE PALPAÇÃO CERVICAL

A inclusão da palpação da tiróide no exame físico de todos os gatos, principalmente com 10 anos ou mais, deveria ser considerada por todos os clínicos, visto ser um método de diagnóstico não invasivo, rápido e barato (Mooney & Peterson, 2012). A palpação pode ser realizada com recurso a duas técnicas distintas: técnica de palpação clássica e técnica de Norsworthy/técnica sensível/técnica semi-quantitativa (Norsworthy, Adams, McElhaney & Milios, 2002; Norsworthy & Crystal, 2011; Mooney & Peterson, 2012; Peterson, 2013b). A escolha da técnica a aplicar recai no clínico, mas a rotina é parte fundamental para os resultados serem mais fidedignos. A associação das técnicas é uma hipótese a considerar, visto determinados autores referirem, através da sua experiência, a frequente detecção de um aumento da glândula após um primeiro teste de palpação negativo quando é utilizada uma técnica diferente (Peterson, 2013b).

4.1 TÉCNICA CLÁSSICA

1. Posicionar-se atrás do animal, que deve estar na posição de sentado (Peterson, 2013b);
2. Distender ligeiramente o pescoço do paciente e inclinar a cabeça para trás (Peterson, 2013b). Evitar distender demasiado o pescoço para prevenir o desvio dos lobos ou a sua introdução no músculo (Mooney & Peterson, 2012);
3. Delicadamente, passar os dedos polegar e indicador, a partir da área da laringe, sobre ambos os lados da traqueia até à entrada do tórax. A palpação deve ser feita sem recurso a força, mas de forma suave para o nódulo não ser pressionado para o interior do músculo e, desta forma, não detectado (Mooney & Peterson, 2012; Peterson, 2013b);
4. Caso seja necessário, tosquiar a área cervical ventral e humedecer a pele com álcool (Mooney & Peterson, 2012);
5. Detectar a presença do nódulo: estrutura subcutânea pouco móvel que desliza ou escorrega por debaixo das pontas dos dedos do clínico (Peterson, 2013b).

4.2 TÉCNICA DE NORSWORTHY

1. Posicionar-se atrás do animal. O paciente deve estar sentado (Mooney & Peterson, 2012; Peterson, 2013b);
2. A cabeça do paciente deve ser levantada 45° e sofrer um movimento de rotação de 45° para a direita ou esquerda consoante o lado a ser testado. Para palpar o lobo esquerdo, rodar a cabeça para a direita e vice-versa. Assim, cada lobo é palpado individualmente (Norsworthy & Crystal, 2011; Mooney & Peterson, 2012; Peterson, 2013b);

3. Colocar a ponta do dedo indicador ou do dedo médio no sulco formado pela traqueia e o músculo, imediatamente abaixo da laringe (Norsworthy et al., 2002);
4. Deslocar suavemente o dedo utilizado até à entrada torácica (Norsworthy et al., 2002);
5. Repetir o procedimento duas vezes (Norsworthy & Crystal, 2011);
6. Detectar a presença do nódulo: estrutura subcutânea pouco móvel sentida debaixo do dedo. Se não for detectado aumento, repetir o procedimento. A repetição pode permitir um resultado positivo, uma vez que o clínico, em tentativas subsequentes, vai segurar a cabeça do paciente em posições ligeiramente diferentes (Norsworthy & Crystal, 2011);
7. Avaliar o grau de aumento de 1 a 6, ou seja, ordem crescente das dimensões. O grau de aumento é proporcional à gravidade de hipertiroidismo (Mooney & Peterson, 2012).

A técnica semi-quantitativa permite demonstrar o lobo envolvido no hipertiroidismo (Mooney & Peterson, 2012). Contudo, um estudo deu preferência à técnica clássica por ter demonstrado maior concordância para o examinador e entre examinadores, embora ambas as técnicas sejam subjectivas (Paepe et al., 2008). Independentemente da técnica escolhida, é essencial adquirir experiência e realizar o exame de forma rotineira (Mooney & Peterson, 2012).

Figura 5 - Técnica Clássica (imagem original)



Figura 6 - Palpação do Lobo Direito com a Técnica Semi-Quantitativa (imagem original)

