

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM GATOS COM HIPERTIREOIDISMO EXPERIMENTAL*

(Clinical changes in cats submitted to experimental hyperthyroidism)

CARDOSO, M.J.L.¹; COSTA, F.S.²; MUNIZ, L.M.R.³; ZALITH, A.C.A.⁴;
PADOVANI, C.R.⁵; ARAGON, F.F.⁵

¹Prof de Clínica Médica e Semiologia de Pequenos Animais - FFALM - Bandeirantes - PR e Doutorando - FMVZ - UNESP - Botucatu - SP. Endereço para Correspondência: Hospital Veterinário - FFALM - UNESPAR - BR 369, Km 54, Cx. Postal 261 – 86360-000. Bandeirantes – PR;

²Prof. de Diagnóstico por Imagem - UFES - Alegre - ES e Doutorando - FMVZ - UNESP - Botucatu – SP;

³Profa. de Radiologia do Depto de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária - FMVZ - UNESP - Botucatu – SP;

⁴Médica Veterinária, Doutoranda - FMVZ - UNESP - Botucatu – SP;

⁵Depto de Bioestatística - IB - UNESP - Botucatu - SP.

RESUMO – A relação do hipertireoidismo experimental com parâmetros clínicos foi avaliada em gatos machos e fêmeas, intactos e mantidos em estado hipertireóideo por um período de 42 dias. Os parâmetros estudados foram consumo diário de água e ração, débito urinário, o volume fecal, peso corporal, temperatura corporal, coloração de membranas mucosas, palpação de linfonodos superficiais, palpação da glândula tireóide, pulso femoral, auscultação cardíaca e respiratória, frequência cardíaca e respiratória e palpação abdominal. Correlacionou-se as variáveis com os níveis de T3 total, T4 livre e total. O excesso dos hormônios tireoidianos acompanhou aumento da frequência cardíaca, polifagia, polidipsia, perda de peso e aumento do volume fecal nos gatos estudados.

Palavras-chave: gatos, tireóide, manifestações clínicas, hipertireoidismo, T3, T4.

SUMMARY – The interrelation between experimental hyperthyroidism and clinical changes was studied in adult intact cats kept under hyperthyroidic state for 42 days. Clinical aspects evaluated were dairy food and water intake, urine output and fecal volume, body weight, temperature, mucous membranes colour, palpable lymphnodes, thyroid gland palpation, abdominal palpation, and cardiac and respiratory frequencies. These characteristics were correlated with free and total T4 and total T3 serum concentrations. Excessive circulant thyroid hormone levels resulted in increased cardiac frequency, polyuria, polydipsia, weight loss and increased fecal volume in the studied cats.

Key-words: cats, thyroid, clinical changes, hyperthyroidism, T3, T4.

Introdução e Revisão de Literatura

O hipertireoidismo é uma alteração clínica multissistêmica resultante de excessivas concentrações dos hormônios tireoidianos (tiroxina - T4 e triiodotironina - T3) e é tido como a doença endócrina mais comum em gatos domésticos (MOONEY *et al.*, 1996a).

O hipertireoidismo é uma doença que ocorre principalmente em gatos de meia-idade a

idosos, não havendo prevalência quanto ao sexo (PETERSON *et al.*, 1983; THODAY e MOONEY, 1992). As manifestações clínicas evoluem lentamente podendo ser de leves a graves, dependendo do estágio da doença e da coexistência de outras alterações sistêmicas.

Os gatos hipertireóides inicialmente são ativos/hiperativos com apetite normal, podendo com a progressão da doença apresentar perda

*Apoio financeiro FAPESP - Processo Nº 99/11949-2.

de peso, polifagia, vômito, poliúria, polidipsia e hiperatividade (PETERSON *et al.*, 1983; THODAY e MOONEY, 1992; BROUSSARD *et al.*, 1995; PETERSON, 1997). As alterações renais são freqüentes, mas a sua patogenia ainda não está completamente elucidada. A gravidade dos sinais renais relaciona-se com a existência ou não de insuficiência renal primária, pois os gatos acometidos de hipertireoidismo espontâneo são geralmente de meia-idade a idosos e é sabido que gatos velhos tem freqüentemente insuficiência renal crônica (DIBARTOLA e BROWN, 2000).

A poliúria e a polidipsia são sinais clínicos relativamente freqüentes entre gatos hipertireóides, embora a doença renal primária concomitante possa contribuir (PETERSON, 2004). A causa da poliúria e da polidipsia no hipertireoidismo é desconhecida, mas o excesso dos hormônios tireoidianos prejudica a concentração urinária devido ao aumento do fluxo sangüíneo renal, da taxa de filtração glomerular e da capacidade de secreção e reabsorção em ratos e no homem (ADAMS *et al.*, 1997). Outra hipótese é a tireotoxicose provocar alteração no hipotálamo e esta polidipsia compulsória e secundariamente à poliúria (PETERSON, 2004). Ambas hipóteses necessitam de comprovação.

No exame físico, as alterações mais observadas são glândula tireóide aumentada de volume, emagrecimento e hipertermia. Observa-se também sopros sistólicos, taquicardia, ritmo de galope, além de outras arritmias cardíacas. A progressão da doença cardíaca pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva, dispnéia, sons cardíacos abafados e ascite (PETERSON *et al.*, 1983; THODAY e MOONEY, 1992; PETERSON, 1997). A patogenia das alterações cardíacas são desconhecidas e provavelmente são compensatórias às alterações teciduais periféricas (PETERSON, 2004). Sabe-se que o excesso dos hormônios tireoidianos provoca hipertrofia ventricular esquerda, aumento na contratilidade e na freqüência cardíaca (KLEIN, 1990; POLIKAR *et al.* 1993). Os felinos com hipertireoidismo apresentam miocardiopatia hipertrófica e menos comumente a miocardiopatia dilatada e, ambas, podem causar insuficiência cardíaca congestiva. O excesso dos hormônios tireoidianos induzem a produção de uma isoforma de miosina que aumenta a velocidade da

interação miosina-actina, o aumento da atividade da Ca^{2+} -ATPase no retículo sarcoplasmático e aumento dos canais de cálcio; todos estes eventos contribuem para o aumento da contratilidade. No hipertireoidismo também há aumento do número de receptores beta-adrenérgicos que influenciam no acréscimo da contratilidade e no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca (PANCIERA, 2000).

Os sinais respiratórios mais comuns no hipertireoidismo felino são dispnéia, respiração ofegante e hiperventilação (BROUSSARD *et al.*, 1995). Estes sinais normalmente estão relacionados com o estresse do transporte do animal e pelo exame físico (PETERSON, 2004). A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tireotóxica também pode contribuir para estas alterações respiratórias (LIU *et al.*, 1984). Os gatos podem apresentar ainda pelagem seca, sem brilho, com áreas alopécicas, astenia e fraqueza muscular, intranquilidade, ansiedade, agressividade e intolerância a situações de estresse (PETERSON *et al.*, 1983; THODAY e MOONEY, 1992; BROUSSARD *et al.*, 1995).

As concentrações séricas da T3 total (TT3), T3 livre (FT3), T4 total (TT4) e T4 livre (LT4) elevadas são os principais indicativos de hipertireoidismo felino, na maioria dos casos (PETERSON *et al.*, 1983; PETERSON, 1984; THODAY e MOONEY, 1992; MOONEY *et al.*, 1996a; PETERSON *et al.*, 2001). BROUSSARD *et al.* (1995) relataram que aproximadamente 25% dos gatos com hipertireoidismo apresentaram a concentração de T3 normal e a de T4 elevada, isso mostra a importância que o hormônio tem para o auxílio diagnóstico (PETERSON, 1997). De 2 a 10% dos gatos hipertireóides podem apresentar concentrações de T3 e T4 dentro dos valores normais (MCLOUGHLIN *et al.*, 1993; BROUSSARD *et al.*, 1995). As concentrações séricas normais para os hormônios tireoidianos em gatos com hipertireoidismo podem ser devidas às flutuações de T3 e T4 "entrando e saindo" da faixa de normalidade; ou ainda ser resultante de enfermidades não tireoidianas concomitantes (PETERSON *et al.*, 1987; PETERSON e GAMBLE, 1990; THODAY e MOONEY, 1992; MCLOUGHLIN *et al.*, 1993; MOONEY *et al.*, 1996b; PETERSON, 1997).

Valores de TT4 dentro dos valores de

referência para gatos normais também pode ocorrer em gatos com hipertireoidismo, achado este descrito em 3% (PETERSON *et al.*, 1983), em 9% (THODAY e MOONEY, 1992) e em 29 % dos casos (BROUSSARD *et al.* 1995). Em um estudo realizado por PETERSON *et al.* (2001) com 917 gatos hipertireóides, a concentração sérica de TT4 estava dentro do padrão de normalidade para a espécie em 33,5% dos casos. A concentração de TT3 tem aumento, à medida que a tirotoxicose agrava-se, sem tratamento. A ocorrência de doenças não tireoidianas pode promover o decréscimo na concentração da TT3 em virtude da diminuição da conversão periférica do T4 em T3, evento bem determinado em humanos e este fenômeno parece existir em gatos mas é menos freqüente (THODAY e MOONEY, 1992).

Segundo resultados de FERGUSON *et al.* (1989), todos os gatos com hipertireoidismo apresentaram concentrações de TT4 acima da faixa normal, mas ocorreu alguma superposição das concentrações de LT4 entre gatos normais e hipertireóides. Estes resultados sugerem que o uso das determinações de FT3 ou LT4 trará poucas vantagens sobre o uso apenas das determinações de TT4 (GRAVES e PETERSON, 1994).

A mensuração de LT4 foi avaliada em gatos hipertireóides e representa um bom teste diagnóstico, particularmente em gatos com TT4 dentro dos valores de referência. A mensuração da LT4 é mais acurada na avaliação do *status* da glândula tireóide, quando comparada às concentrações de TT4, pois sofre menos interferência de fatores não tireoidianos. Quando a concentração de TT4 aumenta, há um aumento desproporcional da LT4, pela saturação das proteínas pelo hormônio e pela ligação subnormal com as proteínas. Além disso, a concentração de LT4 permanece elevada nos pacientes que apresentam hipertireoidismo e doença não tireoidiana concomitante (PETERSON *et al.*, 2001).

Em um estudo em gatos hiperiróides, a concentração da LT4 estava elevada em 98,5% dos gatos e a TT4 em 91,3% (PETERSON *et al.*, 2001). O inconveniente da mensuração é que 6-12% dos gatos eutireóides possuem a LT4 elevada, portanto a interpretação da LT4 deve ser usada com cautela, quando utilizada

isoladamente (PETERSON *et al.*, 2001).

Os valores normais de TT4 variam de 9,7-56,3 nmol/L (0,7-3,8 mg/dL), os de LT4 de 12-51 pmol/L (0,93-3,96 ng/dL) e para TT3 de 0,16-1,9 nmol/L (10-104 ng/dL) conforme diversos autores (PETERSON *et al.*, 2001; 1997; FELDMAN e NELSON, 1996; MOONEY *et al.*, 1996b; REFSAL *et al.*, 1991; LIU *et al.*, 1984; PETERSON *et al.*, 1983; REIMERS *et al.*, 1981). Valores dos hormônios tireoidianos de gatos com hipertireoidismo espontâneo variam de 35,9-693,6 nmol/L (2,8-26,8 mg/dL) para a TT4, de 41-144 pmol/L para LT4 e de 0,46-15,4 nmol/L (44-1000 ng/dL) para TT3 (PETERSON *et al.*, 2001, PETERSON *et al.*, 1997, FELDMAN e NELSON, 1996, MOONEY *et al.*, 1996b, REFSAL *et al.*, 1991, MOISE e DIETZE, 1986, LIU *et al.*, 1984, PETERSON *et al.*, 1983).

O objetivo deste trabalho foi induzir a tirotoxicose em gatos normais, durante um período experimental de 42 dias e a partir da elevação nos níveis dos hormônios tireoidianos em gatos sem doenças concomitantes, identificar possíveis alterações clínicas e suas correlações com os níveis dos hormônios tireoidianos.

Materiais e Métodos

Foram estudados 19 gatos, adultos jovens, saudáveis, sem raça definida, com média de peso corporal de $3,25 \pm 0,67$ kg. Os animais foram alojados em jaulas individuais de ferro esmaltado, alimentados com ração seca comercial¹ e água a vontade. Os estudos foram iniciados após um período de 15 dias de adaptação dos gatos ao ambiente e manejo. No início deste período os animais foram vacinados contra raiva², panleucopenia felina, rinotraqueíte e calicivirose³, receberam vermífugo⁴ e tratamento com antiparasitário tópico⁵.

¹Whiskas® Frango. Div. Éffem Produtos Alimentícios. Br 116, Km 286, Eldorado do Sul, RS.

²Defensor®. Pfizer Divisão de Saúde Animal. Guarulhos – SP.

³Felocell® CVR. Pfizer Divisão de Saúde Animal. Guarulhos – SP.

⁴Drontal® Gatos. Bayer S/A do Brasil. São Paulo – SP.

⁵FrontLine®. Merial Saúde Animal Ltda. Fazenda São Francisco – Paulínia – SP.

⁶Coat a Count® Total T₃. Diagnostic Products Co., Los Angeles, C.A., USA.

A tireotoxicose foi induzida pela administração oral, de comprimidos, de levotiroxina sódica (150mg/kg/dia) durante 42 dias. A administração do hormônio foi realizada entre as sete e oito horas da manhã. Semanalmente, os animais que apresentavam diminuição do peso corporal secundário aos efeitos do excesso dos hormônios tireoidianos, as doses de levotiroxina sódica foram recalculadas e ajustadas para a manutenção da dose de 150 mg/kg/dia.

Os animais foram avaliados em sete momentos (M). O M0, feito antes da administração da levotiroxina sódica, resultou nos valores basais dos diversos parâmetros estudados. Durante o período experimental, cuja duração foi de 42 dias, foram considerados outros seis momentos de avaliação: aos sete dias (M1), aos 14 dias (M2), aos 21 dias (M3), aos 28 dias (M4), aos 35 dias (M5) e aos 42 dias (M6). A coleta de sangue, para obtenção do soro ou do sangue total, foram realizadas quatro horas após a administração da levotiroxina sódica.

Diariamente foi realizado exame físico e observação do comportamento dos gatos e os dados obtidos foram anotados em fichas individuais. Os parâmetros estudados incluíram mensuração do consumo de ração, consumo de água, peso corporal, temperatura retal, coloração das mucosas, palpação de linfonodos superficiais, palpação de região cervical (glândula tireóide), auscultação cardio-respiratória, freqüências cardíaca e respiratória, pulso femoral, palpação abdominal, exame da pele/pêlos e observação do comportamento e da locomoção. Havia um observador durante todo o período com os animais, para fazer as devidas observações e anotações. O volume fecal, postura para defecação, freqüência e volume urinário foram quantificadas pelo observador e anotadas em fichas individuais, o M0 foi parâmetro para as observações.

Em amostras de soro foram dosadas as concentrações de TT3, TT4 e LT4. A dosagem dos níveis séricos de TT3, TT4, LT4 foi determinada pela técnica de radioimunoensaio (RIA) em fase sólida, utilizando-se conjunto de reagente comercial⁶. Semanalmente também realizou-se hemograma, urinálise, perfil bioquímico completo, eletrocardiografia, radiografia torácica, ultrasonografia abdominal e cervical (tireóide).

Para o estudo das variáveis mensuradas em momentos consecutivos foi considerada a análise de medidas repetidas. Quando a variável apresentou adequação à distribuição normal de probabilidade, o procedimento adotado foi o paramétrico, enquanto que, na ausência desta optou-se pelo procedimento não paramétrico. O estudo das associações de algumas variáveis de interesse em relação a TT4 e LT4 foi realizado considerando o coeficiente de correlação linear Spearmann e o nível de significância utilizado foi de 5%. (STREINER e NORMAN, 1994).

Resultados

Os resultados dos níveis séricos da TT3, TT4 e da LT4 nos 19 gatos com tirotoxicose experimental em cada momento de observação, estão dispostos na TABELA 1. A tiroxina total e livre apresentaram diferenças significativas entre o momento zero e os demais momentos, os quais não diferiram entre si. A TT3 não apresentou diferença significativa entre os sete momentos.

Nenhum dos 19 gatos apresentou desidratação clínica durante o período experimental. Os parâmetros utilizados para avaliar o grau de hidratação foram turgor da pele, brilho das mucosas, tempo de perfusão capilar, densidade urinária, hemograma e proteína sérica. Todos os gatos apresentaram aumento do volume fecal e na freqüência de defecção durante o período experimental. Três gatos apresentaram diarréia em jatos após a segunda semana da indução da tirotoxicose. O exame coproparasitológico e microscópico foram negativos para presença de parasitas e gordura na fezes. Um gato apresentou episódios de vômito esporádico, cabe ressaltar que este animal possuía apetite voraz. Um gato apresentou fraqueza muscular a partir da quarta semana. A pelagem dos animais, durante o experimento, ficou seca, áspera e sem brilho. O comportamento geral e atividade física não se alteraram nos animais estudados. Os demais parâmetros do exame físico, dentre eles pulso femoral, temperatura e freqüência respiratória, estavam dentro dos valores normais para gatos durante o período experimental.

TABELA 1 – MEDIDAS DESCRITIVAS E RESULTADO DO TESTE ESTATÍSTICO DA COMPARAÇÃO ENTRE MOMENTOS DO PARÂMETRO TT4 (nmol/L), LT4 (ng/dL), TT3 (nmol/L), EM GATOS (N=19) SUBMETIDOS À TIREOTOXICOSE.

Medidas Descritivas	Momentos						
	MO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TT4							
Mediana	27,28	75,55	105,66	100,77	121,88	94,59	86,63
Média	36,88 ^a	90,03 ^b	106,91 ^b	108,16 ^b	116,94 ^b	104,17 ^b	104,52 ^b
Desvio Padrão	19,85	51,88	67,01	67,57	55,49	66,61	68,87
LT4							
Mediana	3,73 ^a	9,90 ^b	13,13 ^b	11,84 ^b	13,51 ^b	13,64 ^b	9,27 ^b
Média	4,55	15,35	14,03	12,91	16,54	15,62	12,51
Desvio Padrão	3,05	12,42	8,47	9,03	13,03	10,5	7,67
TT3							
Mediana	0,91	0,99	1,24	0,99	0,86	0,82	0,97
Média	1,38	1,27	1,21	1,05	0,88	0,98	1,08
Desvio Padrão	2,16	0,73	0,49	0,50	0,50	0,56	0,50

Duas médias (ou medianas) seguidas de mesmas letras nas linhas não diferem ($P > 0,05$).

Os resultados dos achados clínicos estão dispostos na TABELA 2. A frequência cardíaca apresentou diferença significativa de M0 em relação aos demais; de M1 com relação os restantes e de M2, M3 e M4 em

comparação a M5 e M6. O peso vivo apresentou decréscimo médio significativo entre os momentos estudados e correlação negativa em relação a TT4 e a LT4 em todos os momentos observados, exceto em M0.

TABELA 2 – MEDIDAS DESCRITIVAS E RESULTADO DO TESTE ESTATÍSTICO DA COMPARAÇÃO ENTRE MOMENTOS DO PARÂMETRO FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC), PESO (KG), CONSUMO DE ÁGUA (ML), CONSUMO DE ÁGUA POR PESO VIVO (ML/KG), CONSUMO DE RAÇÃO (G), EM GATOS (N=19) SUBMETIDOS À TIREOTOXICOSE.

Medida Descritiva	Momento						
	MO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Frequência Cardíaca (bpm)							
Mediana	170 ^a	183 ^b	191 ^c	194 ^c	194 ^c	208,50 ^d	214,50 ^d
Média	165,28	186,11	194,22	194,56	194,56	210	213,94
Desvio Padrão	20,16	21,28	17,65	17,24	17,24	12,83	12,46
Peso Vivo (kg)							
Mediana	3,40	3,40	3,40	3,30	3,30	3,30	2,40
Média	3,52 ^d	3,45 ^d	3,38 ^c	3,36 ^c	3,29 ^b	3,24 ^{ab}	3,16 ^a
Desvio Padrão	0,67	0,69	0,70	0,71	0,67	0,67	0,72
Consumo de Água (mL)							
Mediana	170 ^a	170,86 ^a	170,86 ^a	197 ^b	210 ^c	223,43 ^d	237 ^e
Média	179,13	186,62	186,71	193,76	208,89	225,56	245,68
Desvio Padrão	34,52	31,84	37,35	33,62	42,11	42,12	41,57
Consumo de Água (mL/kg)							
Mediana	48,05	48,88	53,85	56,95	56,95	65,83	76,66
Média	53,187 ^a	55,540 ^a	58,87 ^{ab}	60,57 ^{bc}	66,61 ^c	73,30 ^d	82,52 ^e
Desvio Padrão	16,19	16,60	19,68	19,05	21,08	22,99	25,15
Consumo de Ração (g)							
Mediana	102	121	121	121	130	139	149
Média	103,6 ^a	112,5 ^{ab}	119,4 ^b	124,6 ^{bc}	133,6 ^{cd}	144,7 ^{de}	155,6 ^e
Desvio Padrão	19,83	22,66	22,79	30,12	29,68	24,55	27,25

Duas médias (ou medianas) seguidas de mesmas letras nas linhas não diferem ($P > 0,05$).

O consumo de água e de ração mostraram crescimento médio ao longo dos momentos experimentais. Verificou-se correlação positiva entre consumo de água/kg/dia e TT4 em todos os momentos observados, exceto em M0 e correlação negativa entre consumo de água/kg/dia e LT4 em M0 e M1 e positiva de M2 a M6. Enquanto o parâmetro consumo de ração apresentou correlação negativa com a TT4 e a LT4 entre os momentos observados.

Observou-se uma maior frequência na micção e maior quantidade de urina livre nas caixas de excretas em todos os momentos quando comparados à M0.

Discussão

Os resultados da tireotoxicose experimental em gatos apresenta algumas particularidades importantes que diferem da literatura ou seja dos casos espontâneos. Um ponto a ser considerado é a idade dos animais (adultos jovens), visto que o hipertireoidismo felino espontâneo acomete particularmente gatos velhos (THODAY e MOONEY, 1992; PETERSON, 2004). Outro ponto é a indução da tireotoxicose em gatos sem alterações e/ou doenças concomitantes, visto que no hipertireoidismo espontâneo os animais são apresentados com doenças não tireoidianas que podem mascarar os resultados do hipertireoidismo, tanto aumentando como diminuindo os valores laboratoriais.

As coletas de sangue, para a realização do hemograma e das concentrações hormonais, foram realizadas quatro horas após a administração oral da levotiroxina sódica. A escolha deste intervalo de tempo deve-se ao pico de concentração da tiroxina em gatos após a administração oral ser de 3-4 horas (HAYS *et al.*, 1988). A meia-vida da tiroxina por via oral em gatos é de aproximadamente 10,7 horas (HAYS *et al.*, 1988). Entretanto não há necessidade da administração duas vezes ao dia, visto que a meia-vida não indica necessariamente a extensão ou duração da ação biológica do hormônio (PETERSON e FERGUSON, 1992).

Em gatos, o nível de produção foi estimado em 5,6 µg/kg/dia para a TT4 e 0,4 µg/kg/dia para a TT3 (BROOME *et al.*, 1987). O nível de

produção dos hormônios da tireóide não é constante, havendo flutuação ao longo do dia ou entre dias (PETERSON *et al.*, 1987) e ele também sofre influência de doenças não tireoidianas. Além disso o nível de secreção assim como o metabolismo dos hormônios tireoidianos estão aumentados no hipertireoidismo (KAPTEIN *et al.*, 1994). Apesar destas considerações optou-se em fazer somente uma coleta por momento, sempre no mesmo horário, para minimizar as prováveis variações da secreção dos hormônios tireoidianos. Além disso, cabe ressaltar que apenas uma amostra é adequada para o diagnóstico do hipertireoidismo felino espontâneo na maioria dos casos (PETERSON *et al.*, 1987). Em caso de dúvida repete-se o exame após algumas semanas, quando em animais com suspeita de hipertireoidismo espontâneo (PETERSON, 2004).

Os níveis séricos da média e mediana da TT4, da LT4 e da TT3 no M0, nesta pesquisa, situaram-se dentro dos valores de referência para gatos (REIMERS *et al.*, 1981; PETERSON *et al.*, 1983; LIU *et al.*, 1984; TURREL *et al.*, 1988; REFSAL *et al.*, 1991; MOONEY *et al.*, 1996b; FELDMAN e NELSON, 1996; PETERSON *et al.*, 1997; 2001).

Os níveis séricos da TT4 e da LT4 encontrados do M1 ao M6 são compatíveis com os do hipertireoidismo espontâneo (REIMERS *et al.*, 1981; REFSAL *et al.*, 1991; MOONEY *et al.*, 1996b; PETERSON *et al.*, 2001). Isso demonstra que o protocolo experimental foi adequado para induzir tireotoxicose nos gatos e provocar alterações clínicas.

A razão pela qual alguns animais não apresentaram elevação nos níveis de TT4, provavelmente deve-se a problema na absorção, distribuição e biotransformação da levotiroxina sintética administrada aos gatos. Visto que os gatos não apresentavam enfermidades não tireoidianas concomitantes e, também não foi administrada qualquer droga que pudesse interferir nos valores de TT4. Outra hipótese é a desidinação acelerada de TT4 formando uma grande quantidade de TT3, porém esta hipótese é pouco provável pois o aumento do TT3 encontrado foi insignificante e, além disso, o T3 é um hormônio essencialmente intracelular (HAYS *et al.*, 1988;

KAPTEIN *et al.*, 1994). Alguns gatos hipertireóides podem apresentar variação nas concentrações hormonais, isto é, os hormônios aumentam e diminuem durante o dia (MOONEY *et al.*, 1996b; PETERSON, 1997, 2004). Para minimizar os efeitos da flutuação poderiam ter sido realizadas outras colheitas durante o dia ou em intervalo inferior a sete dias. Porém, optamos em fazer a colheita quatro horas após a administração oral da levotiroxina sódica. A escolha deste intervalo de tempo deve-se ao pico de concentração da tiroxina em gatos após a administração oral ser de 3-4 horas e inferior a meia-vida que é de 10,7 horas (HAYS *et al.*, 1988).

Neste estudo, somente dois gatos após o desenvolvimento da tirotoxicose, apresentaram os níveis de LT4 dentro dos valores de gatos eutiroides. Isto já foi descrito em outros dois estudos, onde 2% (BROUSSARD *et al.*, 1995) e 10% dos gatos com hipertireoidismo (MCLOUGHLIN *et al.*, 1993) apresentando a LT4 dentro dos limites normais de referência. Era esperado um aumento mais significativo da LT4, pois a fração livre dos hormônios tireoidianos sofre menor interferência de fatores extratireoidianos. As hipóteses ou causas prováveis são a desiodinação e a metabolização acelerada.

É importante salientar que os valores para LT4 encontrados em todos os momentos através da técnica de RIA são semelhantes aos descritos na literatura utilizando a diálise de equilíbrio, conforme já descrito anteriormente (FERGUSON *et al.*, 1989, PETERSON *et al.*, 1990; REFSAL *et al.*, 1991; GRAVES e PETERSON, 1994).

Não foi observada variação entre os sete momentos quanto aos níveis séricos de TT3, fato também observado por PETERSON *et al.* (2001), mas são conflitantes com trabalhos anteriores (PETERSON *et al.*, 1983; LIU *et al.*, 1984; TURREL *et al.*, 1988). Esta variação nos valores encontrados deve-se ao diagnóstico precoce, a utilização de técnicas diagnósticas mais sensíveis e o maior número de animais acometidos em cada trabalho. O esperado no hipertireoidismo é um aumento discreto, pois a TT3 é intracelular. A diminuição na concentração da TT3 ocorre em virtude da diminuição da conversão periférica do T4 em

T3, evento bem determinado em humanos, parece existir em gatos, mas é menos freqüente (THODAY e MOONEY, 1992). É possível que a manutenção dos níveis de TT3 inalterados seja por alteração no metabolismo ou na retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide.

A realização dos exames complementares foram realizados para possibilitar a identificação de possíveis fatores extra tireoidianos que pudessem interferir nos resultados ou resultados que pudessem corroborar com as explicações do desenvolvimento dos sinais clínicos. A discussão e apresentação dos resultados destes exames serão objeto de outros trabalhos.

Os sinais do sistema digestório apresentados pelos felinos, neste estudo são semelhantes aos descritos na literatura (PETERSON *et al.*, 1983; THODAY e MOONEY, 1992; PETERSON, 1997), entretanto a sua ocorrência diferiu dos descritos por BROUSSARD *et al.* (1995). Estes autores relatam que a polifagia ocorre em cerca de 50% dos gatos com hipertireoidismo espontâneo, enquanto nós observamos em todos animais e sempre acompanhada de perda de peso que para estes mesmo autores é menor que 100%. A perda de peso no hipertireoidismo é secundária ao aumento do metabolismo basal. O aumento do metabolismo basal por sua vez requer maior demanda calórica e conseqüentemente acarretará uma ingestão de alimentos maior (VAIL *et al.*, 1994; PETERSON, 2004). A diarreia, o vômito e o aumento da defecação provavelmente foram fatores que também contribuíram com a perda de peso e a polifagia secundária.

O gato que apresentava episódios de vômito tinha apetite foraz, o que provavelmente contribui com o aparecimento deste sinal. Os resultados dos exames complementares neste gato nada indicaram que fosse digno de nota. O aumento na freqüência de defecação e a diarreia no hipertireoidismo são secundárias à hipermotilidade intestinal e má absorção, geralmente acompanhadas de esteatorréia macroscópica ou microscópica (PETERSON *et al.*, 1983). Entretanto no três gatos com diarreia e nos demais que apresentavam aumento na freqüência de defecação e no volume de fezes

não se detectou gordura no exame macroscópico ou no microscópico. Estes achados sugerem que a provável causa nestes estudo tenha sido a hipermotilidade intestinal secundária a tireotoxicidade.

A mensuração do consumo de ração e de água ficou facilitada pela manutenção dos animais em gaiolas individuais. Enquanto, o volume e a frequência de defecação e a produção urinária foram estimadas pelos pesquisadores.

A tireotoxicose provocou um aumento significativo no consumo de água, acompanhada de aumento na frequência e no volume urinário. Ressalta-se que a constatação de aumento no volume urinário foi realizada pela observação visual dos pesquisadores.

Somente 36% dos proprietários dos gatos com hipertireoidismo espontâneo relatam a PU/PD como sinal clínico (BROUSSARD *et al.*, 1995), estes dados diferem com os obtidos neste estudo onde 100% dos gatos apresentaram PU/PD. Os resultados sugerem que estes sinais clínicos podem passar despercebidos pelos proprietários. A correlação negativa do consumo de água/kg/dia em relação a TT4 em todos momentos sugerem que a influência do hormônio extracelular é pequena ou ocorre de forma indireta. Já com relação a LT4 foi observada correlação positiva de M2 a M6 sugerindo que a porção livre do hormônio, isto é, aquela que exerce apta para entrar nas células e exercer a função metabólica (FELDMAN e NELSON, 1996), influencia o consumo de água na tireotoxicose felina. Apesar do mecanismo das alterações renais não estarem claros sabe-se que a concentração urinária fica prejudicada devido ao aumento do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular e da capacidade de secreção e reabsorção em ratos e no homem (ADAMS *et al.*, 1997). Outra hipótese é a tireotoxicose provocar alteração no hipotálamo e esta polidipsia compulsória e secundariamente a poliúria (PETERSON, 2004), assim como a primeira hipótese também necessita de comprovação. Salienta-se que neste estudo todos os animais mantiveram a densidade urinária e as concentrações de creatinina e uréia dentro dos padrões para a espécie.

Portanto, conclui-se que a tirotoxicose não provocou nefropatia secundária nos gatos estudados diferindo de alguns animais com hipertireoidismo espontâneo (PETERSON, 2004) que apresentam nefropatia tireotóxica secundária ao aumento da taxa de filtração glomerular que leva à hiperfiltração (ADAMS *et al.*, 1997).

A correlação negativa entre perda de peso e os hormônios tireoidianos indicam a influência deste sobre o metabolismo, pois quando maior a concentração dos hormônios maior foi a perda de peso e isto provavelmente decorre do aumento do metabolismo basal.

A fraqueza muscular que um gato desenvolveu a partir da quarta semana foi a única alteração do aparelho locomotor. A base bioquímica para a fraqueza muscular na maioria dos gatos hipertireóides é pouca clara (PETERSON, 2004). Segundo NEMZECK *et al.* (1994) a redução da massa muscular provoca diminuição dos estoques de potássio e conseqüentemente a hipocalcemia e a fraqueza muscular em gatos hipertireóides. Suspeita-se que este gato tenha tido fraqueza muscular, entretanto não ocorreu diminuição do potássio e da concentração creatinaquinase que é um marcador de alterações musculares.

Durante o experimento observou-se um aumento significativo da frequência cardíaca, entretanto somente dois gatos apresentaram taquicardia, isto é, frequência cardíaca superior a 240 batimentos por minuto (PETERSON *et al.*, 1983), que pode ser comprovada pela eletrocardiografia. Os valores da frequência cardíaca são semelhantes aos descritos por FOX *et al.* (1999). A ausência de sinais cardiorrespiratórios graves sugerem que o protocolo experimental foi inadequado para provocar estas alterações secundárias à tireotoxicose.

Conclusões

A tireotoxicose experimental em gatos causou aumento da frequência cardíaca, polifagia, polidipsia, perda de peso, aumento do volume fecal, aumento na frequência no volume urinário.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, W.H.; DANIEL, G.B.; LEGENDRE, A.M. Investigation of the effects of hypertyroidism on renal function in the cat. **Canadian Journal Veterinary**, Ottawa, v. 61, p. 53-6, 1997.
- BROOME, M.R.; HAYS, M.T.; TURREL, J.M. Perifheral metabolism of thyroid hormones and iodide in healthy and hyperthyroid cats. **American Journal Veterinary Research**, Schaumburg, v. 48, p. 1286-9, 1987.
- BROUSSARD, J.D.; PETERSON, M.E.; FOX, P.R. Changes in the clinical and laboratory findings in hyperthyroid cats from 1983 to 1993. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 206, p. 302-5, 1995.
- DIBARTOLA, S.P.; BROWN, S.A. The kidney and hyperthyroidism. In: BONAGURA, J.D. **Kirk's current veterinary therapy XIII: small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p. 337-9.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. Philadelphia. W.B. Saunders, 1996. 785 p.
- FERGUSON, D.C.; PETERSON, M.E.; NACHREINER, R.F. Serum free and total iodothyronine conentrations in normal cats and cats with hyperthyroidism. **Journal Veterinary Internal Medical**, Lakewood, v. 3, p. 121-5, 1989.
- FOX, P.R.; PETERSON, M.E.; BROUSSARD, J.D. Eletrocardiographic and radiographic changes in cats with hyperthyroidim: Comparison of populations evaluated during 1992-1993 vs 1979-1982. **Journal American Animal Hospital Association**, Golden, v. 35, p. 27-31, 1999.
- GRAVES, T.K.; PETERSON, M.E. Diagnostic tests for feline hyperthyroidism. **Veterinary Clinics North American Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 4, p. 567-76, 1994.
- HAYS, M.T.; BROOME, M.R.; TURREL, J.M. A multicomportamental model for iodide, thyroxine, and triiodothyronine metabolism in normal and spontaneously hyperthyroid cats. **Endocrinology**, Chevy Chase, v. 122, p. 2444, 1988.
- KAPTEIN, E.M.; HAYS, M.T.; FERGUSON, D. Thyroid hormone metabolism: a comparative evaluation. **Veterinary Clinics North American Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 24, p. 431-66, 1994.
- KLEIN, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **American Journal Medical**, Alexandria, v. 86, p. 631, 1990.
- LIU, S.; PETERSON, M.E.; FOX, P.R. Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 185, n. 1, p. 52-7, 1984.
- MCLOUGHLIN, M.A.; DiBARTOLA,; BIRCHARD, S.J. Influence of systemic nonthyroidal illness on serum concentrations of thyroxine in hyperthyroid cats. **Journal American Animal Hospital Association**, Golden, v. 29, p. 227-34, 1993.
- MOISE, N.S.; DIETZE, N.E. Echocardiography, eletrocardiography, and radiography of cats with dilation cardioniopathy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperthyroidism. **American Journal Veterinary Research**, Schaumburg, v. 47, p. 1487-94, 1986.
- MOONEY, C.T.; THODAY, K.L.; DOXEY, D.L. Serum thyroxine and triiodothyronine responses of hyperthyroid cats to thyrotropin. **American Journal Veterinary Research**, Schaumburg, v. 57, p. 987-91, 1996a.
- MOONEY, C.T.; LITTLE, C.J.L.; MACRAE, A.W. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 208, p. 2004-8, 1996b.
- NEMZECK, J.; KRUGER, J.M.; WALSHAW, R.; HAUPTMAN, J.G. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 205, p. 65-8, 1994.
- PANCIERA, D.L. Cardiovascular complication of thyroid disease. In: BONAGURA, J.D. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p. 716-9.
- PETERSON, M.E.; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum concentrations of freee thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 218, p. 529-36, 2001.
- PETERSON, M.E. Afecções hipertiroidéas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. p. 2025-53.
- PETERSON, M.E.; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 211, p. 1396-402, 1997.

- PETERSON, M.E.; FERGUSON, D.C. Doenças Tiroidianas. In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. p. 1706-51.
- PETERSON, M.A.; GAMBLE, D.A. Effect of nonthyroidal disease on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 197, p. 1203-8, 1990.
- PETERSON, M.E.; GRAVES, T.K.; GAMBLE, D.A. Triiodothyronine (T3) suppression test: an aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 4, p. 233-8, 1990.
- PETERSON, M.E.; GRACES, T.K.; CAVANAGH, I. Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 1, p. 142-6, 1987.
- PETERSON, M.E. Feline hyperthyroidism. **Veterinary Clinics North American Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 14, p. 809-26, 1984.
- PETERSON, M.E.; KINTZER, P.P.; E CAVANAGH, P.G.; FOX, P.R.; FERGUSON, D.C.; JOHNSON, G.F.; BECKER, D.V. Feline hyperthyroidism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 183, p. 103-10, 1983.
- PETERSON, M.E. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. **Science Proceeding ACVIM**, p.108, 1979.
- PETERSON, M.E. Hipertireoidismo. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro, Guanabara & Koogan, 2004. p. 1474-95.
- POLIKAR, R.; BURGER, A.G.; SCHERRER, U. The thyroid and the heart. **Circulation**, Boston, v. 87, p. 1435, 1993.
- REFSAL., K.R.; RAYMOND, F.N.; STEIN, B.E.; CURRIGAN, C.E.; ZENDEL, A.N.; THACKER, E.L. Use of the triiodothyronine suppression test for diagnosis of hyperthyroidism in ill cats that have serum concentration of iodothyronines within normal range. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 199, p. 1594-601, 1991.
- REIMERS, T.J.; COWAN, R.G.; DAVIDSON, H.P. Validation pf radioimmunoassaus for triiodothyroxine, thyroxine, and hydrocortisone (cortisol) in canine, feline, and equine sera. **American Journal Veterinary Research**, Schaumburg, v. 42, p. 2016-21, 1981.
- STREINER, D.L.; NORMAN, G.R. **Bioestatistics: the bare essentials**. St. Louis: Mosby – Year Book, 1994. 260 p.
- THODAY, K.L.; MOONEY, C.T. Historical clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. **Veterinary Record**, London, v. 131, p. 257-64, 1992.
- TURREL, J.M.; FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; CAIN, G.R. Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 193, p. 359-64, 1988.
- VAIL, D.M.; PANCIERA, D.L.; OGILVIE, G.K. Thyroidhormone concentrations in dogs with chronic weight loss, with special reference to cancer cachexia. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 8, p. 122-7, 1994.

Recebido para publicação: 18/02/2005

Aprovado: 20/09/2005