



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**Estudo retrospectivo das principais alterações
comportamentais e a sua relação com a concentração
sérica basal de T₄ total em gatos com hipertiroidismo**

Ana Rafaela Draque Coutinho

Orientação | Professor Dr. Nuno Alexandre

Orientação Externa | Dra. Tânia Marques Dias

Mestrado Integrado de Medicina Veterinária

Dissertação

Évora, 2018



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**Estudo retrospectivo das principais alterações
comportamentais e a sua relação com a concentração
sérica basal de T₄ total em gatos com hipertiroidismo**

Ana Rafaela Draque Coutinho

Orientação | Professor Dr. Nuno Alexandre

Orientação Externa | Dra. Tânia Marques Dias

Mestrado Integrado de Medicina Veterinária

Dissertação

Évora, 2018

À minha avó, a mulher mais forte do mundo.

Ao meu avô, a estrela mais brilhante.

AGRADECIMENTOS

É complicado expressar o meu agradecimento a todos que de algum modo contribuíram para a realização desta dissertação, por todo o carinho, amor, dedicação, amizade e apoio ao longo destes anos. O meu obrigado irá parecer sempre pequeno.

Ao Professor Dr. Nuno Alexandre, meu orientador, por toda a dedicação e ensinamentos que me transmitiu ao longo do meu percurso em Évora, pela sua disponibilidade durante a realização desta dissertação e acima de tudo pelo exemplo de excelência profissional.

À Dr. Tânia Marques Dias, por todo o carinho, paciência e acompanhamento ao longo do estágio, por todos os conhecimentos transmitidos, e principalmente, por me ter passado o “bichinho” da Medicina Interna e da Endocrinologia.

A toda a restante equipa de médicos veterinários, enfermeiros e auxiliares do VetOeiras Hospital Veterinário, que representaram uma família, por me terem permitido aprender num ambiente de profissionalismo e entreajuda. Um especial agradecimento ao Dr. Luís Chambel e ao Dr. Rui Almeida, por todos os ensinamentos e por acreditarem em mim, e à Célia, Ju, Fátima, Belo, Joana e à Lurdinhas por estarem sempre lá para mim e me ajudarem neste percurso. Aos meus amigos e colegas de estágio pela partilha de conhecimentos e companheirismo.

A todos os amigos de Évora pelos momentos inesquecíveis durante todos estes anos, aventuras, risos, choros, horas de estudo e horas de passeio. Sem vocês o curso não teria sido a mesma coisa. Em especial, à Raquel e à Daniela, que chegaram mais tarde na minha vida, mas que são o melhor de mim. E à Maria, por todo o apoio e todas as conversas, que me ajudaram a ultrapassar os maiores obstáculos e chegar onde estou hoje.

À TAFUÉ, por me ter ajudado a crescer como mulher e por todos os momentos de diversão e música com esta tuna de mulheres fantásticas.

Às minhas amigas Mariana e Marta, por serem uma constante na minha vida, mesmo quando não estamos presentes. Sobrevivemos ao secundário, sobrevivemos a tudo.

À família Draque, pais, mano e avós, que sempre me acompanharam e ajudaram a alcançar todas as etapas da minha vida, sem vocês não teria conseguido. Pelo apoio e dedicação constantes, e sobretudo, pelo amor que esta família representa.

RESUMO

O hipertiroidismo é a endocrinopatia mais prevalente em gatos com idade superior a oito anos. A prevalência da mesma tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos devido, maioritariamente, a uma maior consciencialização dos tutores e dos médicos veterinários quanto à doença, sabendo reconhecer inclusive as alterações comportamentais características.

A presente dissertação tem como objetivo identificar as principais alterações comportamentais de gatos hipertiroideos, reportadas pelos respetivos tutores. Tal foi concretizado com um inquérito feito a todos os tutores dos gatos através de contacto telefónico. Adicionalmente, pretendeu-se relacionar determinadas alterações comportamentais de gatos hipertiroideos com o nível de concentração sérica de T₄ total.

Conclui-se que as principais alterações comportamentais reportadas em gatos hipertiroideos foram a vocalização excessiva (30%), a ansiedade generalizada (26,7%) e a hiperatividade (26,7%). Os resultados sugerem também uma associação significativa entre conjuntos de alterações comportamentais e a concentração de T₄ total em gatos hipertiroideos.

Palavras-chave: Hipertiroidismo; Tiróide; Felino; Comportamento; Endocrinologia.

ABSTRACT

Retrospective study of the main behavioural problems and its relationship with basal total serum T₄ concentration in hyperthyroid cats

Hyperthyroidism is the most prevalent endocrinopathy in cats older than eight years old, and this prevalence has been increasing over the years, mainly because of the increased awareness by owners and veterinarians, including how to recognize characteristic behavioural problems.

The present study's major objective is to survey the main behavioural issues in hyperthyroid cats, as reported by their respective owners. The same inquiry form was made to all the cats' owners through telephonic contact. Additionally, it was intended to prove a relationship between certain behavioural problems in hyperthyroid cats and basal total serum T₄ concentration.

In conclusion, the main reported behavioural problems in hyperthyroid cats were excessive vocalization (30%), general anxiety (26,7%) and hyperactivity (26,7%). The results suggest as well that there's an apparent correlation between basal total serum T₄ concentration and sets of behavioural problems in hyperthyroid cats.

Keywords: Hyperthyroidism; Thyroid; Feline; Behaviour; Endocrinology.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	II
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XI
ÍNDICE DE TABELAS	XII
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	XIII
INTRODUÇÃO	XVII
I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	1
1. GLÂNDULA TIRÓIDE	1
1.1. Anatomia e Fisiologia	1
1.1.1. Síntese das hormonas da tiróide	3
1.1.2. Regulação da função da tiróide	5
1.1.3. Transporte plasmático das hormonas tiroideias	6
1.1.4. Funções fisiológicas das hormonas da tiróide	7
1.1.5. Metabolismo das hormonas da tiróide	10
2. HIPERTIROIDISMO FELINO	12
2.1. Definição	12
2.2. Patologia	13
2.2.1. Tumores benignos	13
2.2.2. Tumores malignos	14
2.3. Etiologia	16
2.3.1. Fatores de risco	17
2.3.2. Deficiências ou excessos nutricionais	19
2.3.2.1. Iodo	19
2.3.2.2. Isoflavonas de soja	20
2.3.2.3. Selénio	20

2.3.3. Compostos bociogénicos.....	21
2.4. Manifestações Clínicas.....	22
2.4.1. Perda de peso.....	23
2.4.2. Polifagia e hiporexia/anorexia.....	24
2.4.3. Polidipsia e poliúria.....	25
2.4.4. Sinais gastrointestinais	25
2.4.5. Sinais dermatológicos	26
2.4.6. Sinais respiratórios	26
2.4.7. Alterações comportamentais	26
2.4.8. Outras apresentações clínicas.....	29
2.5. Achados do Exame Físico.....	30
2.5.1. Palpação de massa cervical (bócio)	30
2.5.2. Alterações cardíacas	31
2.6. Avaliação Diagnóstica	32
2.6.1. Hemograma	32
2.6.2. Bioquímicas séricas.....	33
2.6.3. Urianálise	34
2.6.4. Pressão sanguínea e hipertensão	35
2.6.5. Radiografia	36
2.6.6. Eletrocardiografia.....	36
2.6.7. Ecocardiografia	37
2.7. Diagnósticos Diferenciais	37
2.8. Concentração sérica basal de T ₄ total.....	38
2.9. Abordagem a um paciente com suspeita de hipertiroidismo e com uma concentração de T ₄ total normal.....	39
2.9.1. Concentração sérica basal de T ₃	40
2.9.2. Concentração sérica de T ₄ livre.....	40
2.9.3. Teste de supressão de T ₃	41
2.10. Cintigrafia Tiroideia.....	42
2.11. Ecografia Cervical	44
2.12. Terapêutica.....	44
2.12.1. Fármacos antitiroideos	46

2.12.1.1.	Propiltiouracilo.....	47
2.12.1.2.	Metimazol.....	47
2.12.1.3.	Carbimazol	49
2.12.2.	Terapêutica Cirúrgica.....	49
2.12.3.	Radioiodoterapia	51
2.12.4.	Maneio Nutricional	52
2.13.	Prognóstico	53
II. ESTUDO RETROSPETIVO		54
1.	INTRODUÇÃO	54
2.	OBJETIVOS	55
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	55
3.1.	Caracterização das alterações comportamentais	55
3.2.	Amostra e critérios de inclusão	56
3.3.	Desenho Experimental	57
3.3.1.	Mensuração da concentração sérica de T ₄ total e realização de hemograma e perfil bioquímico	57
3.3.2.	Recolha de dados	59
3.3.3.	Análise estatística.....	59
4.	RESULTADOS	60
4.1.	Caracterização da amostra.....	60
4.2.	Alterações comportamentais	62
4.3.	A relação entre alterações comportamentais e a concentração sérica de T ₄ total.....	63
5.	DISCUSSÃO	67
6.	CONCLUSÃO	71
BIBLIOGRAFIA		72
ANEXO I		85
ANEXO II.....		88
ANEXO III		90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fotomicrografia de folículos tiroideus	1
Figura 2. Anatomia da tiróide e estruturas anexas do gato.....	2
Figura 3. Esquema representativo da organificação do iodo na membrana apical da célula folicular tiroideia	4
Figura 4. Esquema representativo da fisiologia do eixo HHT	6
Figura 5. Os efeitos das hormonas da tiróide na hemodinâmica cardiovascular.....	8
Figura 6. Esquema representativo das transformações de energia em sistemas biológicos	10
Figura 7. Estrutura das hormonas da tiróide e dos seus percursores	11
Figura 8. Gato com hipertiroidismo felino severamente caquético e debilitado, e com pelo sem brilho e em mau estado.....	24
Figura 9. Alopecia bilateral simétrica num gato hipertiroideu como demonstração de grooming excessivo.	27
Figura 10. Representação de expressões faciais felinas agonísticas	28
Figura 11. Representação de posturas corporais felinas agonísticas.....	28
Figura 12. Demonstração da técnica clássica de palpação da tiróide (a) e da técnica de Nornworthy para a esquerda (b) e para a direita (c)	31
Figura 13. ECG de um gato hipertiroideu com taquicardia sinusal	36
Figura 14. Cintigrafia de tiróide num gato eutiroideu (A), num gato hipertiroideu com um tumor de tiróide unilateral (B) e num gato hipertiroideu com hiperplasia adenomatosa bilateral assimétrica (C).....	43

Figura 15. Carcinoma de tiróide bilateral num gato por exposição cervical ventral na linha média	51
Figura 16. Material usado para o hemograma, para a análise bioquímica e mensuração da concentração de T ₄ total.....	58

| ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Caixas de bigodes representativas das concentrações de T ₄ sérica antes (A) e depois (B) das sete administrações de liotironina via oral em gatos normais, hipertiroideus e eutiroideus doentes.....	42
Gráfico 2. Distribuição da idade dos gatos da amostra.....	62
Gráfico 3. Caixa de bigodes com distribuição dos valores de concentração de T ₄ total dos gatos hipertiroideus.....	64
Gráfico 4. Caixa de bigodes com distribuição dos valores de concentração de T ₄ total dos gatos saudáveis.....	64
Gráfico 5. Distribuição dos valores de T ₄ total sérica por grupo de alterações comportamentais.....	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Frequência dos sinais clínicos observados no hipertiroidismo felino.	23
Tabela 2. Principais diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo em gatos.	38
Tabela 3. Vantagens, desvantagens e contraindicações dos métodos de tratamento do hipertiroidismo felino	45
Tabela 4. Distribuição das frequências absoluta e relativa das raças dos gatos de cada grupo.....	60
Tabela 5. Distribuição das frequências absoluta e relativa do sexo e estatuto reprodutivo dos gatos do grupo-controlo.	61
Tabela 6. Distribuição das frequências absoluta e relativa do sexo e estatuto reprodutivo dos gatos do grupo hipertiroideu.	61
Tabela 7. Alterações de comportamento identificadas e reportadas pelos tutores dos gatos.....	63
Tabela 8. Descritivos dos valores de T ₄ total por grupo de alterações comportamentais agrupadas.....	66
Tabela 9. Distribuição de frequências absolutas, relativas e residuais ajustados dos grupos de alterações comportamentais dos gatos do estudo, por nível de T ₄ total.	66

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ADP – Adenosina Difosfato

ALB – Albumina

ALP – *Alkaline Phosphatase* - Fosfatase Alcalina Sérica

ALT – Alanina Aminotransferase Sérica

ATP – Adenosina Trifosfato

BPA – Bisfenol A

bpm – *Beats per minute* - Batimentos por minuto

BUN – *Blood Urea Nitrogen* - Ureia Sérica

Ca – Cálcio

CHOL – *Cholesterol* - Colesterol

CREA - Creatinina

CO₂ – Dióxido de Carbono

D1 – Desiodinase do tipo I

D2 - Desiodinase do tipo II

D3 - Desiodinase do tipo III

DIT – 3,5-diiidotirosina

DM – *Diabetes Mellitus*

DRC – Doença Renal Crónica

DU – Densidade Urinária

EC – Europeu comum

ECG – Eletrocardiograma

EDTA – *Ethylenediamine Tetraacetic Acid* - Ácido etilenodiaminotetracético

GGT – Gama-glutamiltransferase

GLOB – Globulinas

GLU - Glucose

H₂O – Molécula de Água

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogénio

HHT – Hipotálamo-hipófise-tiróide

HIF-1 – *Hypoxia-Inducible Factor* - Fator Induzido por Hipoxia

HTC – Hematócrito

¹³¹I – Iodo Radioativo

IBD – *Irritable Bowel Disease*

IPE – Insuficiência Pancreática Exócrina

ITU – Infecção do Trato Urinário

IV – Intravenoso

mCi – MiliCurie

MCV – *Mean Corpuscular Volume* - Volume Corpuscular Médio

MIT – 3-monoiodotirosina

MPV – *Mean Platelet Volume* - Volume Plaquetário Médio

NADP⁺/NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida-adenina/Forma reduzida do mesmo

NIS – Co-transportador Sódio/Iodo

O₂ – Molécula de Oxigénio

OATPs – *Organic Anion Transporting Polypeptide* - Polipéptidos Transportadores de Aniões Orgânicos

P – Fosfato Orgânico

PBDEs – *Polybrominated Diphenyl Ethers* - Éteres Difenílicos Polibromados

PD – Polidipsia

PF – Polifagia

PHOS – *Phosphorus* - Fósforo

PLO – *Pluronic Lecithin Organogel* - Gel Orgânico de Lecitina Plurônica

PO – *per os*

PP – Perda de Peso

PU – Poliúria

rT3 – 3,5,3'-triodotironina reversa

SC – Subcutâneo

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

T₃ – 3,5,3'-triodotironina

T₄ – Tiroxina/3,5,3,5'-tetraiodotironina

TBG – *Thyroxine-Binding Globulin* - Globulina Fixadora de Tiroxina

TBIL – *Total Bilirubin* - Bilirrubina total

TBPA – *Thyroxine-Binding Prealbumin* - Pré-albumina Fixadora de Tiroxina

^{99m}TcO₄⁻ - Pertecnetato de Tecnécio-99m Radioativo

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Tg - Tiroglobulina

ThOx – Oxidase Tiroideia

TP – Proteínas totais

TPO – Peroxidase Tiroideia

TRH – *Thyrotropin-Releasing Hormone* - Hormona Libertadora de Tirotropina

TRPC – Tempo de Retração da Prega Cutânea

TSH – *Thyroid-Stimulating Hormone* - Tirotropina/hormona tireotrófica

TSIs – *Thyroid-Stimulating Immunoglobulins* - Imunoglobulinas Estimulantes da Tiróide

Tyr – *Tyrosine* - Tirosina

UI – Unidades Internacionais

INTRODUÇÃO

A presente dissertação foi redigida no seguimento de um estágio curricular de quatro meses, de janeiro a abril de 2018, no VetOeiras Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais, um hospital veterinário multidisciplinar com um vasto leque de serviços disponíveis, desde consultas de especialidade e cirurgia, a fisioterapia e reabilitação animal.

Durante o estágio foram abordadas e aprofundadas diversas áreas de medicina de animais de companhia, incluindo medicina interna, medicina preventiva, cirurgia de tecidos moles e ortopédica, anestesiologia, oftalmologia, urgências e cuidados intensivos, e fisioterapia e reabilitação animal.

De principal interesse, podemos apontar a endocrinologia e o comportamento animal. E como tal, surgiu a ideia de associar estes dois temas nesta dissertação, visto que as doenças endócrinas podem manifestar-se clinicamente por problemas comportamentais.

I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. GLÂNDULA TIRÓIDE

1.1. Anatomia e fisiologia

A tiróide é constituída por dois lobos, onde os seus polos caudais podem por vezes estar ligados através da superfície ventral da traqueia por um istmo glandular vestigial. Está embutida na fáscia cervical profunda e localiza-se na superfície ventrolateral da traqueia caudalmente à laringe (Dyce, Sack and Wensing, 2010). Os lobos são duas estruturas alongadas e espalmadas com uma cor que pode variar entre o vermelho-pálido e o vermelho-escuro, com tecido conjuntivo envolvente. Estendem-se ao longo dos primeiros cinco ou seis anéis traqueais (Lucke, 1964). A tiróide é constituída por folículos e tecido conjuntivo interfolicular. A cápsula que envolve a glândula é de tecido conjuntivo laxo e penetra pela tiróide envolvendo os folículos individualmente (Hudson and Hamilton, 2010).

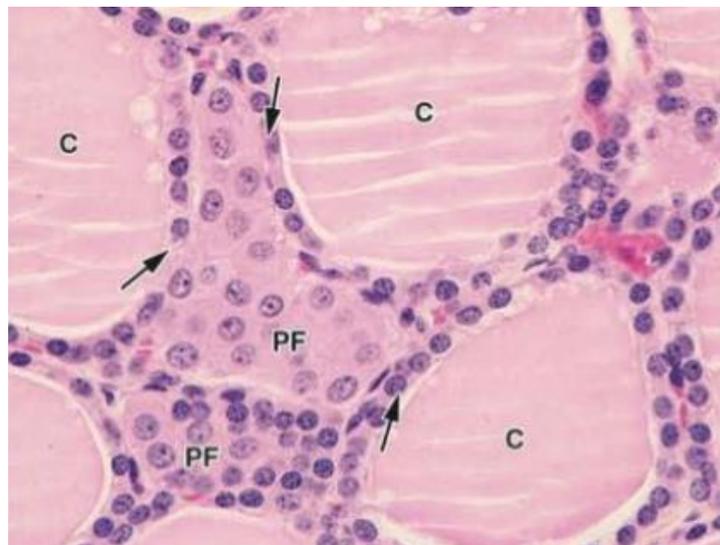


Figura 1. Fotomicrografia de folículos tiroideos, cuja parede é formada por um epitélio simples cuboidal de células foliculares (setas), e que apresentam tiroglobulina iodada armazenada no colóide (C). As células parafoliculares ou células C (PF) posicionam-se entre os folículos e normalmente apresentam-se como uma única célula (Coloração hematoxilina-eosina; aumento médio). Adaptado de Junqueira e Carneiro, 2013.

O parênquima tem uma textura granular devido à grande quantidade de folículos que o compõe. Os folículos são a unidade funcional da tiróide e contêm um colóide proteico, composto maioritariamente por tiroglobulina (Tg), um dímero glicoproteico de alto peso molecular, rico em iodeto e precursor da tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃), como representado na figura 1.

No tecido conjuntivo entre os folículos, encontram-se as células parafoliculares ou células C, as quais têm origem embrionária na crista neural, e que produzem calcitonina, a hormona antagonista da paratormona em algumas espécies. A calcitonina regula a concentração de cálcio sérico, e tem, por isso, um papel muito importante no crescimento ósseo fetal e na proteção do esqueleto materno contra a desmineralização excessiva (Dyce, Sack and Wensing, 2010).

Na figura 2 está representada a anatomia da tiróide e estruturas anexas, incluindo os músculos esternocéfálico e esternohioideu, que passam imediatamente laterais à superfície convexa de cada lobo, e os músculos esternotiroideus, que cobrem cada lobo ventralmente.

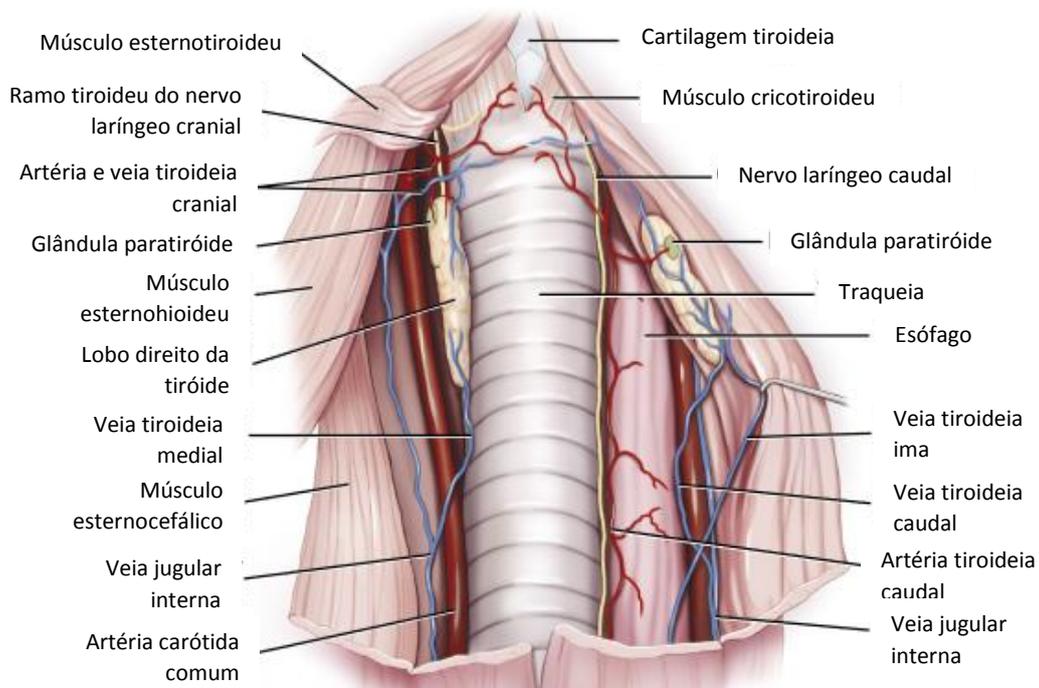


Figura 2. Anatomia da tiróide e estruturas anexas do gato. Adaptado de Feldman et al., 2015.

Normalmente, a glândula em gatos saudáveis não é palpável (Hudson and Hamilton, 2010). Em gatos, cada lobo tem cerca de dois cm de comprimento e 0,3 cm de largura (Dyce, Sack and Wensing, 2010).

A tiróide tem um suprimento vascular extenso, principalmente pela artéria tiroideia cranial, proveniente da artéria carótida comum, visto que a artéria tiroideia caudal não está presente na maioria dos gatos (Feldman *et al.*, 2015). O sangue que sai da tiróide dirige-se para a veia jugular interna, enquanto uma parte é conduzida para as grandes veias na entrada torácica através de uma veia ímpar, a veia tiroideia caudal, que se estende pela superfície ventral da traqueia (Dyce, Sack and Wensing, 2010).

O tecido glandular recebe tanto fibras simpáticas como parassimpáticas, sendo que as primeiras são canalizadas através do gânglio cervical cranial, e as últimas através dos ramos laríngeos do nervo vago. As fibras são predominantemente vasomotoras, e, conseqüentemente, a perda de inervação tem pouco efeito na atividade secretora da glândula (Feldman *et al.*, 2015).

Durante o desenvolvimento embrionário, a tiróide surge da endoderme da primeira bolsa faríngea e ilhotas de células de rápida proliferação da tiróide primordial separam-se da massa principal e ficam incorporadas ao longo da traqueia na entrada do tórax, junto ao mediastino e até ao longo da porção torácica da artéria aorta descendente (Dyce, Sack and Wensing, 2010). Esta migração variável de tecido embrionário pode explicar a presença de tecido tiroideu ectópico em alguns gatos.

1.1.1. Síntese das hormonas da tiróide

A tiroxina (T₄) e a 3,5,3'-triiodotironina (T₃) são hormonas derivadas do aminoácido tirosina (Tyr) (Reece and Rowe, 2018). As hormonas tiroideias, iodotironinas biologicamente ativas, são formadas a partir do emparelhamento dos resíduos de Tyr iodados biologicamente inativos: duas moléculas de 3,5-diiodotirosina (DIT) para formar a 3,5,3',5'-tetraiodotironina (tiroxina/T₄) e uma molécula de 3-monoiodotirosina (MIT) mais uma molécula de DIT para formar a 3,5,3'-triiodotironina (T₃) (Feldman *et al.*, 2015). Em ambos os casos, a ligação resulta na perda de uma molécula de água e de um resíduo aminoácido – glicina.

A síntese destas hormonas requer iodeto e é dependente da ingestão adequada de iodo na dieta (Schaer and Gaschen, 2016). O iodo proveniente da dieta é absorvido e convertido para iodeto no trato gastrointestinal, que é captado pela tiróide a partir da circulação sanguínea. De seguida, desloca-se do fluido extracelular para as células foliculares da tiróide através de transporte ativo pelo co-transportador sódio/iodo (NIS), um sistema de co-transporte específico existente na membrana basal das células foliculares da tiróide, onde é prontamente oxidado num intermediário reativo pela enzima peroxidase tiroideia (TPO) (Vaisman, Rosenthal and Carvalho, 2004). Segundo Larsen *et al*, 2003, a TPO é a enzima responsável pela oxidação do iodeto, na presença de peróxido de hidrogénio, e pela sua incorporação com os radicais de tirosina da molécula de Tg, na membrana apical. A TPO também cataliza o emparelhamento dos resíduos de Tyr iodados biologicamente inativos para formar a T₃ e a T₄. Este conjunto de reações é denominado de organificação, como representado na figura 3, e ocorre dentro da Tg (Feldman *et al.*, 2015). A Tg iodada, contendo MIT, DIT, T₃ e T₄, é, então, armazenada extracelularmente no colóide do lúmen das células foliculares (Yen, 2001).

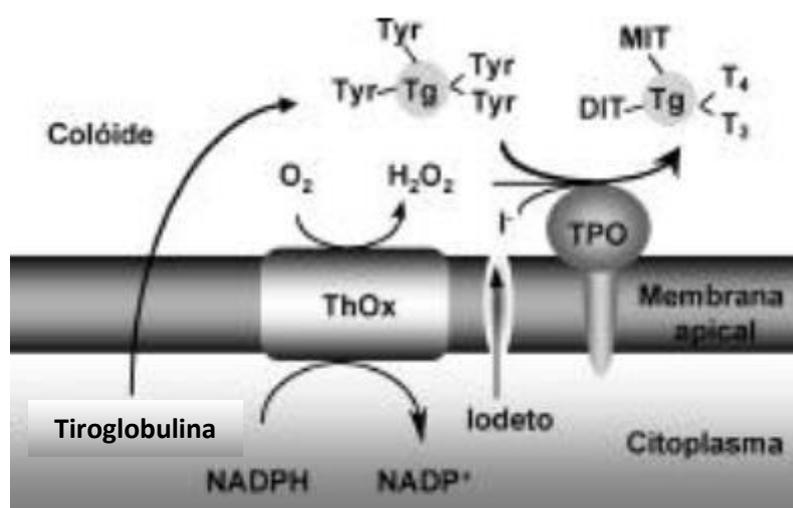


Figura 3. Esquema representativo da organificação do iodo na membrana apical da célula folicular tiroideia. Tyr – tirosina; Tg – tiroglobulina; TPO – peroxidase tiroideia; ThOx – oxidase tiroideia. Adaptado de Vaisman, Rosenthal and Carvalho, 2004.

A secreção de T₃ e T₄ requer primeiro endocitose da Tg armazenada a partir de uma membrana derivada da superfície apical da célula folicular (Mullur, Liu and Brent, 2014). A Tg é incorporada em fagolisossomas e é submetida a enzimas proteolíticas, que

separam a mesma das hormonas tiroideias, o que permite a sua absorção. A MIT e a DIT também são libertadas, mas não são absorvidas. Em contrapartida, são desiodinadas, e tanto o iodeto como a Tyr são reciclados para a formação de Tg iodada. Uma pequena quantidade de Tg também é libertada para a circulação. Esta libertação aumenta quando há um processo de lesão das células tiroideias, como no caso de tiroidite linfocítica (Feldman *et al.*, 2015). A T₄ e, em muito menor quantidade, a T₃ livres da Tg pelo processo proteolítico passam do fagolisossoma para o sangue através de difusão.

1.1.2. Regulação da função tiroideia

A síntese e a secreção das hormonas tiroideias são reguladas por mecanismos extra-tiroideu (eixo hipotálamo-hipófise-tiróide representado na figura 4) e intratiroideus (auto-regulador) (Feldman *et al.*, 2015).

O mecanismo extra-tiroideu envolve uma regulação minuciosa da secreção das hormonas tiroideias através de *feedback* negativo que envolve o hipotálamo, a hipófise e a tiróide. A hormona libertadora de tirotropina (TRH) é produzida no hipotálamo, no núcleo paraventricular, e atua na adenohipófise, modulando uma subpopulação de células hipofisárias – tirotrofos – a sintetizar tirotropina ou hormona tireotrófica (TSH) (Yen, 2001). A TSH atua diretamente nos recetores da TSH expressos na membrana basolateral das células foliculares da tiróide, que leva a um aumento do cAMP (adenosina monofosfato cíclica) intracelular e à estimulação das vias mediadas pela proteinoquinase A (Brent, 2012). Vários genes da tiróide, incluindo o NIS, a Tg e a TPO, são estimulados pela TSH e promovem a síntese das hormonas tiroideias (Yen, 2001). Tanto a secreção de TSH como de TRH, é regulada pelo *feedback* negativo das hormonas tiroideias. Um nível constante de hormonas consistente com um normal metabolismo é assegurado por este sistema de *feedback* (Reece and Rowe, 2018).

Os mecanismos intratiroideus de auto-regulação controlam também a captação do iodo, para além da síntese das hormonas tiroideias. Os exemplos de mecanismos autorreguladores incluem o bloqueio ou efeito de *Wolff-Chaikoff*, que ocorre quando há um excesso de iodo sérico, que leva a um bloqueio paradoxal da síntese das hormonas tiroideias através da diminuição das reações de organificação na Tg; alterações da

sensibilidade da tiróide à estimulação da TSH e aumento do rácio de secreção de T₃/T₄ pela tiróide em períodos de insuficiência de iodo (Bürigi, 2010; Feldman *et al.*, 2015).

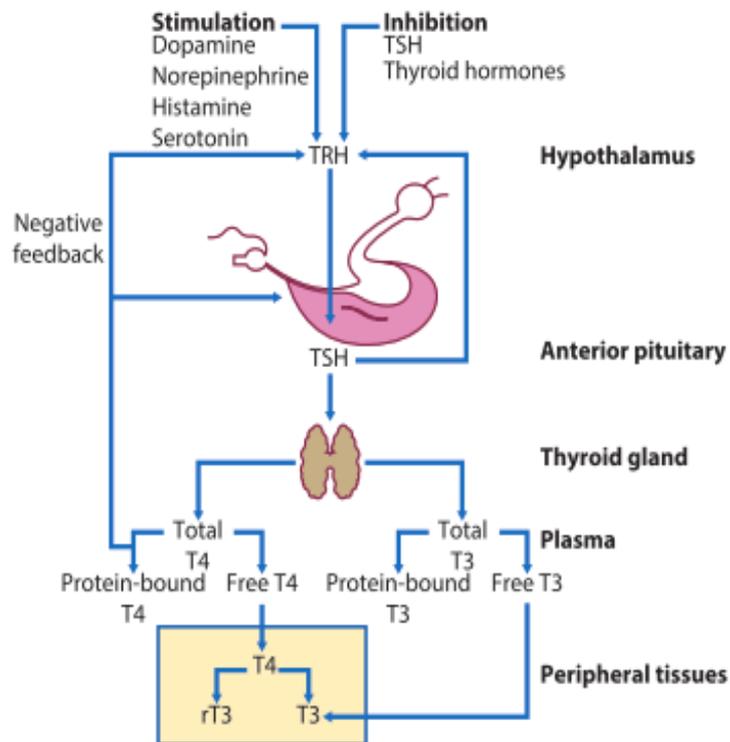


Figura 4. Esquema representativo da fisiologia do eixo HHT.
Adaptado de Schaer and Gaschen, 2016.

1.1.3. Transporte plasmático das hormonas tiroideias

Numa glândula tiróide normal, a maioria das hormonas tiroideias são libertadas na forma de T₄. No plasma, mais de 99% de T₃ e T₄ está unido a proteínas plasmáticas como a globulina fixadora de tiroxina (TBG), a pré-albumina fixadora de tiroxina (TBPA), a albumina e certas lipoproteínas plasmáticas. A TBG está ausente em gatos (Feldman *et al.*, 2015; Schaer and Gaschen, 2016). Assim, apenas 0,03% da T₄ e 0,3% da T₃ se encontram no seu estado livre em circulação, sem estarem unidas a quaisquer proteínas plasmáticas (Mullur, Liu and Brent, 2014). Estas hormonas no estado livre é que são metabolicamente ativas, entram nas células-alvo e produzem uma resposta biológica ou regulam a secreção de TSH hipofisária (Yen, 2001). As hormonas unidas a proteínas

plasmáticas servem como um amplo reservatório, que vai sendo utilizado lentamente à medida que as hormonas livres se dissociam das proteínas e entram nas células.

Até metade da década de 1970, pensou-se que a entrada das hormonas tiroideias nas células se dava por difusão simples, devido à sua estrutura lipofílica. Hoje em dia, sabemos que para além dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATPs), os transportadores de aminoácidos e os transportadores de monocarboxilato estão envolvidos na entrada celular das hormonas tiroideias em diferentes tecidos (Hagenbuch, 2007).

No processo de entrada das hormonas tiroideias nas células, a T_3 é mais rápida na entrada, tem um início de ação mais rápido e é três a cinco vezes mais potente que a T_4 , mas, tem uma duração de ação mais diminuta. Portanto, as necessidades a curto e a longo prazo das células podem ser efetivamente satisfeitas pelas diferentes características de duração de ação e potência das duas hormonas, T_3 e T_4 (Reece and Rowe, 2018). As hormonas ligam-se a recetores nos núcleos formando complexos que se unem ao ácido desoxirribonucleico (ADN) das células e influenciam a expressão de vários genes que codificam enzimas reguladoras (Feldman *et al.*, 2015).

1.1.4. Funções fisiológicas das hormonas da tiróide

As hormonas da tiróide são essenciais para o normal desenvolvimento, diferenciação neuronal e regulação metabólica nos mamíferos. Como tal, são indispensáveis para o normal funcionamento de quase todos os tecidos corporais (Reece and Rowe, 2018).

Estas hormonas têm um papel muito importante na regulação de vários processos metabólicos, influenciando: a concentração e atividade de inúmeras enzimas; o metabolismo de substratos, vitaminas e minerais; as taxas de síntese, secreção e degradação de praticamente todas as outras hormonas; e a resposta dos tecidos-alvo a estas hormonas.

As hormonas da tiróide são essenciais no desenvolvimento fetal, principalmente no que toca ao sistema esquelético e ao sistema nervoso (Smith *et al.*, 2002). Estudos feitos em ratos recém-nascidos com hipotiroidismo mostram que a ausência de hormonas da

tiróide causa uma diminuição no crescimento dos axónios e na ramificação dendrítica no córtex cerebral, no córtex visual e auditivo, no hipocampo e no cerebelo (Rabié *et al.*, 1977; Yen, 2001). Tanto o hipotiroidismo como o hipertiroidismo durante este período podem resultar em anomalias morfológicas e citoarquitetónicas, e, em desorganização, mau desenvolvimento e deficiência irreversível físicos (Ahmed *et al.*, 2008).

Quanto ao sistema esquelético, as hormonas da tiróide estimulam o *turnover* ósseo, amplificando tanto a formação como a reabsorção óssea (Greenspan, 2001). Isto quer dizer que tanto a atividade osteoblástica assim como a osteoclástica são estimuladas por estas hormonas. Por isso, em pacientes hipertiroideus há um aumento da calcificação e formação óssea emparelhada com um aumento de reabsorção óssea. Também há um aumento marcado da porosidade e uma diminuição da espessura cortical dos ossos nestes pacientes. Estes efeitos podem levar a osteoporose e aumento da probabilidade de fraturas ósseas (Yen, 2001).

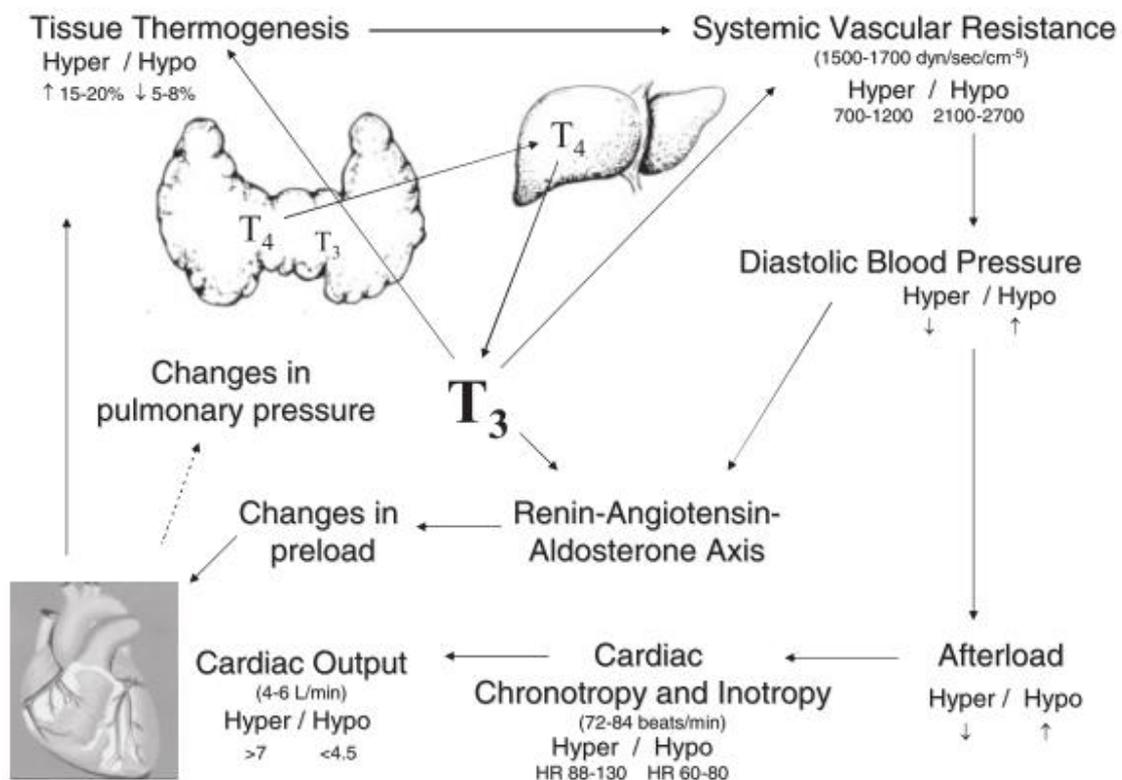


Figura 5. Os efeitos das hormonas da tiróide na hemodinâmica cardiovascular.

Adaptado de Klein and Danzi, 2007.

Os efeitos das hormonas da tiróide no coração e na vasculatura periférica incluem uma diminuição da resistência vascular sistémica e um aumento da frequência cardíaca em descanso, da contractilidade ventricular esquerda e do volume sanguíneo, como indicado na figura 5. Também causam uma diminuição da resistência nas arteríolas periféricas através de um efeito direto no músculo liso vascular, e uma diminuição da pressão arterial média, que é detetada pelos rins, e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumenta a absorção renal de sódio.

A T_3 também proporciona um incremento na síntese de eritropoietina, que leva a um aumento no número de eritrócitos no sangue. Estas mudanças associadas promovem um aumento do volume sanguíneo e da pré-carga. No hipertiroidismo, estes efeitos levam a um aumento de 50% a 300% do débito cardíaco em relação aos indivíduos saudáveis (Klein and Danzi, 2007).

Adicionalmente, aumentam o metabolismo basal, estimulam o consumo de oxigénio celular e a síntese de proteínas e enzimas, promovem a absorção de carboidratos pelo intestino, e regulam todos os aspetos do metabolismo lipídico, desde a síntese e mobilização, até à sua degradação (Schaer and Gaschen, 2016). A capacidade de aumentar a atividade metabólica e o consumo de oxigénio é, parcialmente, o resultado da estimulação ou ativação de algumas enzimas-chave, incluindo alfa-glicerolfosfato desidrogenase, hexoquinase, bifosfoglicerato mutase e os citocromos b e c. O efeito lipolítico da epinefrina também é marcadamente potenciado pela ação das hormonas tiroideias (Reece and Rowe, 2018).

Cerca de 30% da termogénese obrigatória, ou seja, a produção de calor corporal em espécies homeotérmicas, depende da ação das hormonas da tiróide e esta fração é essencial para a homeostase térmica. A energia libertada pela oxidação dos substratos é capturada pela adenosina trifosfato (ATP), que é mais tarde transferida desta molécula para outras para providenciar energia para os processos biológicos, tal como indicado na figura 6. Uma fração da energia envolvida tanto na síntese de ATP como na sua utilização, é libertada como calor. Enquanto esta fração é baixa e constante na utilização do ATP, a fração dissipada como calor na síntese de ATP é bastante maior e, aparentemente, sujeita a regulação. As hormonas tiroideias aumentam a produção de calor através do aumento

da utilização do ATP e da redução da eficiência termodinâmica da síntese de ATP (Silva, 2003).

Sumariamente, nenhum sistema escapa aos efeitos adversos do excesso ou insuficiência de hormonas da tiróide.

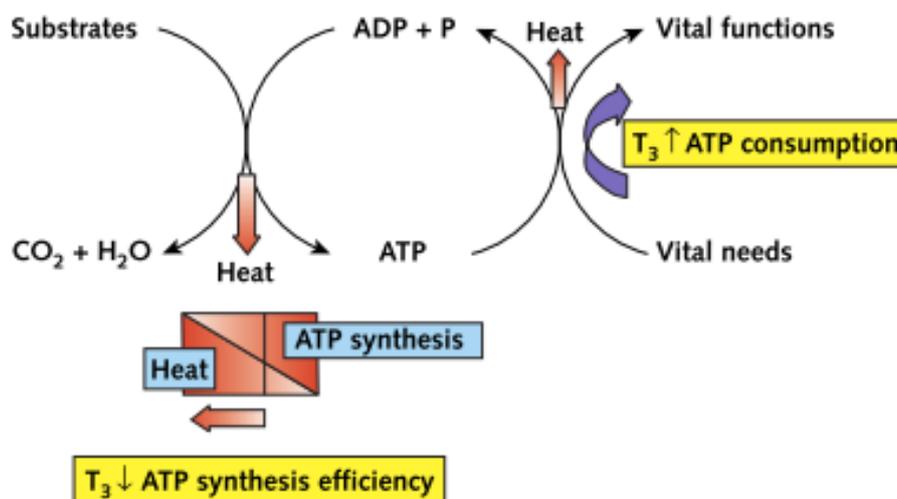


Figura 6. Esquema representativo das transformações de energia em sistemas biológicos. CO₂ – molécula de dióxido de carbono; H₂O – molécula de água; ATP – adenosina trifosfato; ADP – adenosina difosfato; P – fosfato inorgânico.

Adaptado de Silva, 2003.

1.1.5. Metabolismo das hormonas da tiróide

A principal via de metabolismo de T₄ é a desiodinação progressiva da molécula. A desiodinação inicial de T₄ pode ocorrer no anel externo (fenólico), produzindo T₃, ou no anel interior (tirosil), produzindo a forma metabolicamente inativa, T₃ reversa (rT₃), exibindo na figura 7, as estruturas de cada uma destas moléculas. Devido ao facto da conversão de T₄ a T₃ aumentar a atividade biológica, enquanto que a conversão de T₄ a rT₃ tem o efeito contrário, a conversão de T₄ em T₃ ou rT₃ pela desiodinação dos anéis fenólico e tirosil das iodotironinas, é uma etapa fundamental de regulação, em determinar a atividade biológica das hormonas da tiróide (Feldman *et al.*, 2015).

As desiodinases têm um papel regulador crucial na homeostasia das hormonas da tiróide, por influenciar a concentração de T₃ intracelular. Estas incluem as desiodinases do tipo I, II e III (D1, D2 e D3, respetivamente). A D1 é expressa de forma intensa no

fígado, rins e tiróide; a D2 no cérebro, hipófise, tiróide e tecido adiposo castanho; e a D3 na pele, tecido vascular e placenta. A D1 funciona predominantemente metabolizando as hormonas tiroideias sulfatadas enquanto são eliminadas na bÍlis e na urina. Por isso, pode ser importante na adaptação a uma deficiência de iodo e na diminuição do impacto dos altos nÍveis de hormonas da tiróide no caso de hipertiroidismo. A D2 é a principal enzima responsável pelo aumento rápido de T₃ intracelular em tecidos especÍficos, assim como o principal produtor de T₃ sérico (Khrle, 1999). A D3 é expressa na placenta, onde protege o feto em desenvolvimento das hormonas tiroideias maternas em excesso. A expressão da D3 é estimulada numa situação de hipoxia, mediada pelo fator induzido por hipoxia (HIF-1) (Mullur, Liu and Brent, 2014). A conversão de T₄ a T₃ pode ser devida a D1 ou D2, e a conversão de T₄ a rT₃ pode ser devida a D1 ou D3.

Todas as desiodinases requerem selnio para a sua atividade catalÍtica, e, como tal, defeitos na sÍntese de selenoproteÍnas podem levar a um metabolismo anormal das hormonas da tiróide e a problemas no mecanismo de feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise. A deficiência nutricional de selnio está também associada a uma atividade reduzida destas enzimas (Gereben *et al.*, 2008).

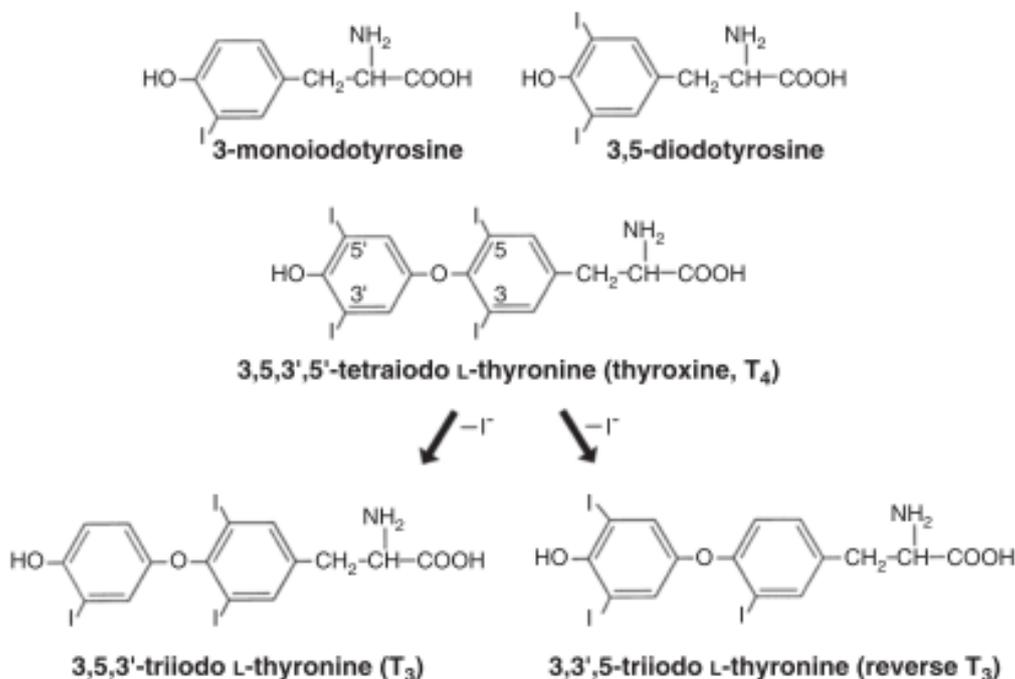


Figura 7. Estrutura das hormonas da tiróide e dos seus percursores.

Adaptado de Feldman et al, 2015.

A integração de T3 sérica e de T3 produzida por desidinases locais, juntamente com a inativação local das hormonas tiroideias, determinam, em última instância, a concentração de T3 nuclear e do estado tiroideu da célula (Bianco and Kim, 2006).

2. HIPERTIROIDISMO FELINO

2.1. Definição

O hipertiroidismo felino é uma endocrinopatia multifatorial e multissistémica, resultante da excessiva concentração das hormonas da tiróide circulantes, T₃ e T₄.

É uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos, afetando entre 1,5 a 11,4% dos gatos com idade superior a 10 anos, em todo o mundo. A prevalência de hipertiroidismo continua a aumentar nesta espécie. Este facto pode ser explicado pela existência de uma maior consciencialização por parte dos tutores e dos médicos veterinários para a doença, pela inclusão da medição de T₄ total em perfis bioquímicos de rotina em gatos geriátricos, e pelo aumento da esperança de vida média dos gatos devido à melhoria dos cuidados médico-veterinários prestados (Feldman *et al.*, 2015; Carney *et al.*, 2016; Greco and Davidson, 2017).

O hipertiroidismo em gatos é quase sempre o resultado de uma condição autónoma primária da própria glândula tiróide, comumente devido a uma hiperplasia adenomatosa funcional ou a um adenoma benigno (Feldman *et al.*, 2015). Também é descrito ocasionalmente o hipertiroidismo iatrogénico causado por uma excessiva suplementação de hormonas tiroideias. O carcinoma de tiróide funcional é uma causa rara de hipertiroidismo em gatos, que contribui para menos de 5% dos casos clínicos desta endocrinopatia (Nelson and Couto, 2014; Schaer and Gaschen, 2016).

Até à presente data, a etiologia subjacente responsável pelas alterações da tiróide permanece desconhecida e é provavelmente multifatorial (Rand, 2013). No entanto, vários estudos, citados mais adiante nesta revisão, já indicaram numerosos fatores ambientais e nutricionais, que podem ter um papel crucial na patogénese desta doença.

2.2. Patologia

Apesar das causas inerentes do hipertiroidismo felino ainda não terem sido claramente elucidadas, os achados histopatológicos da tiróide associados a hipertiroidismo estão muito bem caracterizados.

A histopatologia demonstra que a maioria dos gatos hipertiroideus sofre de uma forma de bócio nodular tóxico, semelhante à doença de *Plummer* em humanos. Denomina-se hiperplasia adenomatosa multinodular e é uma condição benigna em que o crescimento e a função são autônomos (Rijnberk and Kooistra, 2010; Nelson and Couto, 2014; Carney *et al.*, 2016). Até agora, não há nenhum caso estudado de gatos que apresentem autoanticorpos para a tiróide, ao contrário da doença de *Graves* em humanos. A mesma é uma importante causa da síndrome de tirotoxicose em humanos e é uma doença autoimune em que circulam anticorpos, imunoglobulinas estimulantes da tiróide (TSIs), unidos a recetores da TSH. Estes vão reproduzir a função da TSH, e consequentemente, promover a síntese e secreção das hormonas da tiróide (Mooney, 2002). No entanto, três estudos diferentes falharam em demonstrar a presença de TSIs em gatos hipertiroideus (Peterson, Livingston and Brown, 1987; Kennedy, Thoday and Mooney, 1989; Brown *et al.*, 1992).

Menos comuns são os adenomas tiroideus que causam o aumento e distorção dos lobos tiroideus (Nelson and Couto, 2014). Ainda assim, tumores benignos são bastante mais comuns que tumores malignos da tiróide.

2.2.1. Tumores benignos

A hiperplasia adenomatosa multinodular é a alteração histológica da tiróide mais frequentemente descrita em gatos hipertiroideus, seguida pelo adenoma das células foliculares. Tanto uma como a outra são alterações benignas e ambas podem ocorrer juntas na mesma glândula tiroideia. Na hiperplasia adenomatosa multinodular, a arquitetura folicular normal da tiroide é substituída por focos hiperplásicos de tecido, formando-se nódulos que ocorrem em aglomerados de até cinco unidades, podendo cada um medir entre 0,1 a 0,5 cm de diâmetro, que têm a aparência grosseira de um cacho de uvas comprimido (Lucke, 1964; Peterson and Ward, 2007; Feldman *et al.*, 2015).

Tanto no adenoma como na hiperplasia adenomatosa da tiróide, as células foliculares são uniformes e variam em forma entre cuboidais a colunares, com ocasionais projeções papilares que formam folículos que contêm uma quantidade variável de colóide eosinofílico, que frequentemente perde o seu aspeto homogéneo (Lucke, 1964).

Os adenomas da tiróide são bem visíveis, têm uma fina cápsula fibrosa, e podem comprimir o restante tecido normal envolvente. Dum ponto de vista histológico, os lobos tiroideus aumentados contêm um ou mais focos distintos de tecido hiperplásico, formando por vezes nódulos que variam em diâmetro entre menos de um milímetro (mm) até três centímetros (Peterson and Ward, 2007; Feldman *et al.*, 2015).

Não existe uma diferença clinicamente relevante entre o adenoma e a hiperplasia adenomatosa, e os dois conseguem coexistir dentro da mesma glândula. Habitualmente, são alterações bilaterais em aproximadamente 70% dos gatos, e unilaterais nos restantes 30% (Nelson and Couto, 2014). A secreção autónoma de T₄ e T₃ produz um *feedback* negativo na hipófise, suprimindo a libertação de TSH, tanto que qualquer tecido normal da tiróide atrofia (Gunn-Moore, 2005). Estudos anteriores indicam que a remoção de um adenoma funcional possibilita o desenvolvimento de um contralateral. Se não for feita cirurgia de ablação ou tratamento com iodeto radioativo para gestão da massa inicial, evidência cintigráfica sugere que o adenoma pode continuar a aumentar, possivelmente levando a malignidade, como ocorre em pacientes humanos (Peterson and Broome, 2014; Carney *et al.*, 2016).

As lesões focais de necrose, a mineralização, e a degeneração quística estão, por vezes, presentes em adenomas maiores e raramente podem formar grandes adenomas quísticos preenchidos com fluido. As células foliculares normais que rodeiam os adenomas e os nódulos hiperplásicos, são cuboidais ou atrofiadas com poucos indícios de atividade endocítica (Maxie, 2007).

2.2.2. Tumores malignos

As neoplasias malignas são reconhecidas como a causa de hipertiroidismo em, aproximadamente, um a três por cento dos gatos hipertiroideus, e podem afetar um ou os dois lobos da tiróide (Gunn-Moore, 2005).

Existe uma vasta variedade de apresentações clínicas abrangendo desde tumores bem encapsulados, móveis, e clinicamente indistinguíveis de neoplasias benignas da tiróide, até massas tiroideias de grande porte, localmente invasivas, que se fixam aos tecidos subjacentes e sobrejacentes, e que metastizam para os linfonodos locais. Também é possível a presença de múltiplas massas ao longo da região cervical, assim como, metástases distantes. Os carcinomas de tiróide felinos tendem a ser altamente metastáticos. Em contraste com os cães, nos gatos, metástases nos linfonodos regionais são mais comuns do que metástases pulmonares (Barber, 2007; Feldman *et al.*, 2015).

O carcinoma de tiróide funcional é o diagnóstico mais provável se mais do que duas massas estão presentes, mo entanto a presença de hiperplasia adenomatosa em locais ectópicos para além dos lobos tiroideus, também é possível. Alguns gatos com carcinoma de tiróide, inicialmente só têm uma ou duas massas tiroideias, salientando, assim, a importância de um exame histológico após remoção cirúrgica do tecido (Nelson and Couto, 2014). Em gatos, os carcinomas de tiróide são, habitualmente, adenocarcinomas bem-diferenciados, compostos por um padrão uniforme de pequenos folículos contendo volumes variáveis de colóide. Estes carcinomas bem-diferenciados classificam-se em foliculares, compactos, mistos (foliculares e compactos) e papilares conforme o padrão histológico predominante, e as células neoplásicas podem ser subdivididas em pequenos lóbulos por filamentos de tecido conjuntivo com uma abundante rede capilar. Os padrões morfológicos mistos são os mais comuns (Kobayashi *et al.*, 2014). Os tumores de tiróide não-funcionais são raros em gatos.

A distinção entre um carcinoma folicular da tiróide bem-diferenciado e uma proliferação benigna de epitélio folicular tiroideu, com simples base em aspetos histológicos, não é de todo sempre possível. Os critérios usados para diagnosticar um carcinoma folicular incluem evidência de invasão capsular e vascular, pleomorfismo celular, extensão extracapsular e metastização distante. A avaliação do comportamento clínico do tumor é sempre importante quando se interpreta os resultados histopatológicos (Hibbert *et al.*, 2009; Feldman *et al.*, 2015).

2.3. Etiologia

As glândulas tiróides de gatos hipertiroideos contêm um ou múltiplos nódulos hiperplásicos, que consistem em tecido altamente celular com um metabolismo de iodo que excede aquele do tecido normal circundante. Num estudo experimental com ratos nus, em que foi administrada levotiroxina para suprimir a secreção endógena de TSH, foi feito um transplante de tecido tiroideu adenomatoso com origem em gatos hipertiroideos. Este estudo demonstrou que o seu crescimento e hiperfunção descontrolados não são consequências de estimulação humoral extra-tiroideia, mas sim de anomalias celulares intrínsecas (Peter *et al.*, 1987; Rijnberk and Kooistra, 2010).

A estimulação das células foliculares da tiróide pela TSH resulta num crescimento destas mesmas células assim como na síntese e secreção de hormonas tiroideias via sistema de transdução do sinal do recetor proteína G - cAMP. A glândula tiróide felina, dita normal, contém subpopulações de células foliculares com um potencial de crescimento aumentado e com recetores de TSH que têm atividade constitutiva basal detetável (Nguyen *et al.*, 2002). Numa glândula tiróide eventualmente destinada a desenvolver alterações adenomatosas, estas subpopulações começam a replicar-se de forma autónoma. Assim que estas células de divisão rápida estão presentes em número suficiente, começam a aumentar na ausência de estimulação extra-tiroideia. Deste modo, estas células hiperplásicas/adenomatosas mostram autonomia de crescimento tiroideu bem como a capacidade de funcionar e secretar autonomamente as hormonas tiroideias (Peter *et al.*, 1987, 1991; Peterson, 2012).

Durante o processo de carcinogénese da tiróide, as células foliculares desenvolvem a capacidade de proliferar sem ter necessidade de TSH exógeno, como já tinha sido referido, secundariamente à aquisição de múltiplas mutações em oncogenes específicos. A progressão de uma célula folicular normal para uma adenomatosa/hiperplásica envolve mutações em oncogenes *c-ras* (Merryman *et al.*, 1999). As proteínas *ras* fazem parte de uma família de proteínas intimamente relacionadas, que transmitem sinais para iniciar a divisão celular, e são expressas em todas as linhas celulares e órgãos animais. O oncogene *ras* é o resultado da alteração de uma única base na região estrutural do gene. Esta mutação pode levar a proteínas *ras* permanentemente ativas e que, conseqüentemente, inundam as células com sinais incitando a divisão celular (Clark and Pazdernik, 2016).

Dois estudos diferentes identificaram uma sobre-expressão do oncone gene *c-ras* em zonas de hiperplasia adenomatosa multinodular em glândulas tireóide felinas e uma expressão alterada das proteínas G envolvidas na transdução do sinal no recetor para TSH em gatos hipertiroideus (Merryman *et al.*, 1999; Ward, Windham and Dise, 2010). Juntos, sugerem que várias mutações em células foliculares tiroideias pode resultar ultimamente na autonomia destas células da tireóide. No entanto, a causa subjacente destas mutações e porque razão o hipertiroidismo felino clínico se tornou mais comum nos últimos 30 anos, ainda são incertos.

2.3.1. Fatores de risco

Ainda não existe uma noção clara das causas do hipertiroidismo felino na sua apresentação atual. Múltiplos fatores contribuem para o mesmo, mas a importância relativa de cada um ainda é desconhecida.

Em diferentes estudos, foram encontradas evidências de uma predisposição genética, que referem que existe uma maior probabilidade de adquirir hipertiroidismo se tiverem ascendentes com a doença (Scarlett, Moise and Rayl, 1988; Kass *et al.*, 1999). Os gatos Siameses e Himalaias, duas raças geneticamente aparentadas, têm significativamente menor risco de desenvolver hipertiroidismo, e raças puras, tais como: Persas, Sagrados da Birmânia, Chinchilas, *Cornish Rex* e Tonquineses, têm um forte efeito protetor (Scarlett, Moise and Rayl, 1988; Kass *et al.*, 1999; Olczak *et al.*, 2005; Wakeling *et al.*, 2009).

Até recentemente não havia nenhuma prova de correlação do hipertiroidismo com o género em gatos, apenas em humanos, em que a incidência de bócio multinodular tóxico é três a cinco vezes mais alta em mulheres que em homens (Studer, Peter and Gerber, 1985). Paralelamente, em dois estudos mais recentes, é relatado um maior risco da doença em fêmeas (Edinboro *et al.*, 2004; Olczak *et al.*, 2005). Já o estado reprodutivo do animal, esterilizado ou fértil, não tem qualquer tipo de influência no desenvolvimento da doença (Kass *et al.*, 1999; Olczak *et al.*, 2005).

Um estilo de vida parcial ou estritamente de interior está associado a um aumento muito significativo (11 vezes mais) do risco de desenvolvimento de hipertiroidismo

(Scarlett, Moise and Rayl, 1988; Kass *et al.*, 1999). Esta informação pode ser um reflexo de uma maior exposição a possíveis agentes nocivos encontrados em casa, como é o caso dos aditivos na areia da liteira, ou pode estar correlacionada com algum fator de risco desconhecido, como, por exemplo, um menor nível de atividade física. A areia para gato pode ter constituintes tóxicos ou bociogénicos, que exercem um efeito biológico na tiróide, e, portanto, gatos que usam caixa de areia têm o triplo do risco de adquirir hipertiroidismo (Kass *et al.*, 1999; Edinboro *et al.*, 2004). No entanto, não foi relatada nenhuma diferença entre múltiplas marcas de areia avaliadas, o que pode significar que qualquer toxina ou componente bociogénico presente na areia é comum há maior parte das marcas (Kass *et al.*, 1999). Enquanto não há uma única explicação clara, a areia para gato também poderá ser simplesmente um marcador para gatos que vivem principalmente no interior, que recebem melhores cuidados básicos e médicos, que usufruem de uma vida mais duradoura, e que são mais propensos a alcançar uma idade mais avançada e com maior probabilidade de desenvolver hipertiroidismo.

A exposição contínua a compostos químicos ambientais, como pesticidas, herbicidas e inseticidas, induz anomalias da tiróide noutras espécies (Boas *et al.*, 2006), e produtos aplicados topicamente no gato (controlo de ectoparasitas) ou no ambiente estão associados a um maior risco dos gatos desenvolverem hipertiroidismo (Scarlett, Moise and Rayl, 1988; Peterson and Ward, 2007).

Em cinco estudos diferentes, todos identificaram um aumento do risco de hipertiroidismo associado a um aumento proporcional de comida húmida enlatada na dieta dos gatos (Scarlett, Moise and Rayl, 1988; Kass *et al.*, 1999; Martin *et al.*, 2000; Edinboro *et al.*, 2004; Olczak *et al.*, 2005). Um destes estudos incriminava a preferência por certos sabores de comida húmida, como peixe, fígado ou miúdos, comparativamente a gatos que só eram expostos a um sabor (Martin *et al.*, 2000). Para além disso, gatos que consomem comida húmida de latas, comparativamente com comida húmida exclusivamente de saquetas, têm um maior risco de serem hipertiroideus, sugerindo que a própria lata pode ser um dos fatores de risco mais importantes (Edinboro *et al.*, 2004; Wakeling *et al.*, 2009).

Coletivamente, estes estudos sugerem uma provável causalidade multifatorial, como já tinha sido referido anteriormente. Não obstante, consegue identificar-se uma

consistência da comida de gato húmida enlatada como sendo um dos principais fatores de risco, o que sugere que a dieta tem um papel fundamental no surgimento do hipertiroidismo (Peterson, 2012).

2.3.2. Deficiências ou excessos nutricionais

2.3.2.1. Iodo

A deficiência em iodo é uma causa conhecida de hiperplasia da tiróide e bócio em humanos e animais, incluindo os gatos, porque a estimulação crónica da tiróide, pela TSH, para produzir um nível de hormonas tiroideias suficiente para compensar a baixa quantidade de iodo disponível pode levar a hipertrofia e, eventualmente, a hiperplasia nodular (Edinboro, Scott-Moncrieff and Glickman, 2010; Peterson, 2012). Em alguns indivíduos, a correção da deficiência de iodo ou mesmo uma administração excessiva de iodo pode levar a tirotoxicose, que pode ser transitória ou persistente. Desta forma, é possível que o excesso ou deficiência de iodo contribua para a patogénese do hipertiroidismo felino (Feldman *et al.*, 2015).

Diferentes estudos relataram que o conteúdo de iodo nas dietas comerciais, especialmente comida enlatada, é extremamente variável com algumas dietas comerciais deficientes em iodo, enquanto outras contêm iodo que excede consideravelmente a quantidade recomendada para gatos (Mumma *et al.*, 1986; Johnson *et al.*, 1992). Apesar da função tiroideia, avaliada pelos níveis séricos de T₄, ser altamente responsiva a alterações do consumo de iodo, estudos a longo-prazo sugerem que os gatos são capazes de autorregular a síntese de T₃ e T₄ e de manter a concentração das mesmas dentro do intervalo de referência apesar da ingestão variável de iodo (Johnson *et al.*, 1992; Schenck, 2005; Edinboro, Scott-Moncrieff and Glickman, 2010). No entanto, os efeitos a longo-prazo da variação do consumo de iodo são desconhecidos (Hui *et al.*, 2015).

Uma característica do hipertiroidismo induzido por iodo é a sua natureza transiente (Bürgi, 2010). Desta forma, a ingestão direta de um excesso de iodo é pouco provável que seja uma causa específica de hipertiroidismo felino, visto que não pode ser contabilizada pela natureza progressiva e prolongada da doença. Não obstante, uma vez

que um nódulo hiperplásico tiroideu já se desenvolveu, por qualquer razão que seja, o suplemento de iodo pode, então, exacerbar ou causar tirotoxicose de forma permanente (Olczak *et al.*, 2005).

2.3.2.2. Isoflavonas da soja

A soja é um potencial suplemento bociogénico que é comumente usado como fonte de proteína vegetal de alta qualidade em comida de gato comercial. As isoflavonas da soja incluem a genisteína, a daidzeína e a gliciteína, e são compostos fenólicos com propriedades estrogénicas. São conhecidas por inibir a TPO e a atividade das deiodinases, resultando numa menor conversão de T₄ a T₃ (Doerge and Sheehan, 2002; Schenck, 2005).

Num estudo recente com gatos saudáveis, estes eram alimentados ou com uma dieta com soja ou sem soja durante 3 meses, e foi demonstrado que os gatos alimentados com uma dieta composta com soja tinham um aumento considerável das concentrações de T₄ total e T₄ livre (fT₄), sem alterações na concentração de T₃ total (White *et al.*, 2004). As implicações clínicas deste estudo no desenvolvimento do hipertiroidismo felino ainda são pouco claras.

Para a soja causar uma toxicidade óbvia na tiróide, é necessária a adição de outros fatores. Isto inclui evidentemente a deficiência em iodo, mas também pode incluir outros componentes da soja, outras alterações na síntese das hormonas tiroideias, ou componentes bociogénicos adicionais (Doerge and Sheehan, 2002).

2.3.2.3. Selénio

A glândula tiróide contém mais selénio por grama do que qualquer outro tecido no organismo, o que sugere que este elemento químico tem um papel importante na homeostasia e no metabolismo da tiróide (Feldman *et al.*, 2015). O selénio coordena a atividade de selenoproteínas, como a glutathione peroxidase, que protege as células tiroideias de *stress* oxidativo, a tioredoxina reductase, essencial no desenvolvimento e proliferação das células, e as desiodinases (Duntas, 2010).

Em gatos, o selênio é incorporado como selenocisteína na desidinase do tipo I, que converte T₄ em T₃ periféricamente. Logo, uma deficiência em selênio pode comprometer a função tiroideia (Peterson, 2012).

2.3.3. Compostos bociogénicos

Cada vez há mais indícios e provas de que químicos ambientais, como o bisfenol A (BPA) e os éteres difenólicos polibromados (PBDEs), e podem interferir no sistema endócrino, e, mais especificamente, na homeostasia e função tiroideia em várias espécies, incluindo os humanos e os gatos (Boas *et al.*, 2006).

O BPA é um químico usado para produzir resinas de epóxi e plásticos policarbonatos, usados, por sua vez, no revestimento interior das latas de metal para prevenir a corrosão e preservar o sabor e o período de conservação dos produtos alimentícios (Peterson, 2012; Feldman *et al.*, 2015). Tem uma atividade estrogénica relativamente fraca e interfere na função normal da tiróide, tanto por inibir a TPO como por se ligar a recetores das hormonas tiroideias, inibindo a transcrição mediada por recetores da tiróide, o que pode resultar num aumento da secreção de TSH e no conseqüente aumento da produção de T₃ e T₄ (Edinboro *et al.*, 2004). Foi colocada a hipótese de que a migração de BPA para a comida de gato enlatada pode explicar o aumento do risco do desenvolvimento de hipertiroidismo em gatos que têm uma dieta habitualmente composta por comida enlatada.

Os PBDEs são um grupo de compostos bromados sintéticos, amplamente usados como retardantes de chama em diversos produtos de consumo, como eletrodomésticos, mobiliário e têxteis (Peterson, 2012). Por serem estruturalmente semelhantes a T₄ e T₃, constatou-se que os metabolitos hidroxilados dos PBDEs se unem aos recetores das mesmas hormonas, e que também inibem a atividade das desidinases, para além de aumentar o *clearance* hepático das hormonas tiroideias (Szabo *et al.* 2009). Apesar de ainda não ter sido justificada uma associação causal entre os PBDEs e o hipertiroidismo felino, foi claramente demonstrado que os gatos domésticos têm uma carga significativa de PBDEs pela presumível ingestão de pó caseiro durante o *grooming* (Boas *et al.*, 2006; Mensching *et al.*, 2012).

2.4. Manifestações clínicas

O hipertiroidismo é a doença endócrina mais comum entre gatos com idade superior a oito anos de idade. A idade média a que se apresentam inicialmente no veterinário é de 13 anos, com um intervalo entre os 4 e os 22 anos de idade (Nelson and Couto, 2014; Feldman *et al.*, 2015).

O espectro de sinais clínicos do hipertiroidismo está relacionado com a secreção excessiva de T₃ e T₄, e o seu efeito estimulador geral em diferentes sistemas do corpo. A frequência e severidade dos sinais clínicos são imensamente variáveis e são influenciados pela duração da doença, pela capacidade do organismo lidar com as exigências impostas pelo excesso de hormonas tiroideias, e pela presença de doenças concomitantes. Deste modo, o hipertiroidismo felino é uma doença cronicamente progressiva e insidiosa, e nenhuma apresentação clínica é patognomónica desta doença (Carney *et al.*, 2016; Schaer and Gaschen, 2016).

As glândulas tiroideias hiperplásicas tendem a não ficar muito aumentadas, e, portanto, os tutores dos gatos raramente detetam a(s) massa(s) na região ventral do pescoço e não procuram ajuda veterinária por essa mesma razão. Assim, as causas mais comuns para recorrer ao médico veterinário passam por perda de peso (PP), polifagia (PF), polidipsia (PD) e poliúria (PU), vómitos e/ou diarreia, como indicado na tabela 1 (Rijnberk and Kooistra, 2010; Feldman *et al.*, 2015).

Num estudo mais recente, diversos sinais clínicos eram bem menos comuns que em estudos prévios, o que pode ser explicado pelo facto de, atualmente, o gato hipertiroideu ser diagnosticado mais cedo, e, assim, demonstra um quadro clínico muito menos severo (Bucknell, 2000).

Tabela 1. Frequência dos sinais clínicos observados no hipertiroidismo felino. Adaptado de Peterson *et al*, 1983; Peterson, 1984.

Sinais clínicos	Porcentagem de gatos (%)
Perda de peso	96-98
Polifagia	81-77
Hiperatividade, ansiedade	76-68
Poliúria/Polidipsia	60-53
Vômitos	55-49
Diarreia	33-31
Volume fecal aumentado	31-28
Anorexia	28-26
Taquipneia	28-25
Fraqueza muscular	25-22
Tremores musculares	18-14
Crescimento aumentado das unhas	12
Dispneia	13-11
Alopécia	7

2.4.1. Perda de peso

No momento do diagnóstico, a PP moderada a severa é o sinal clínico mais comum observado em gatos com hipertiroidismo. Tipicamente, esta PP ocorre gradualmente ao longo de um período de meses a anos, que pode mesmo progredir para caquexia (Figura 8) (Nelson and Couto, 2014; Feldman *et al.*, 2015).

O hipertiroidismo é tão comum em gatos mais velhos, que deve ser sempre considerado em gatos com evidente PP, mesmo quando sinais coadjuvantes, como taquicardia, não estão presentes (Greco and Davidson, 2017).



Figura 8. Gato com hipertiroidismo felino severamente caquético e debilitado, e com pelo sem brilho e em mau estado. Retirado de Carney *et al*, 2016.

2.4.2. Polifagia e Hiporexia/Anorexia

A PF resulta do aumento do consumo de energia secundariamente ao aumento da taxa metabólica no estado hipertiroideu, o que pode levar a uma diminuição da eficiência das funções fisiológicas (Gunn-Moore, 2005). Inicialmente, o aumento da ingestão de comida e a utilização das reservas de energia podem compensar este consumo excessivo de energia. No entanto, esta compensação acaba por se tornar inadequada com o tempo e uma deficiência nutricional e calórica crónica instala-se (Peterson, 1984).

A combinação de PF e PP detém menos diagnósticos diferenciais do que anorexia e perda de peso (Feldman *et al.*, 2015). Assim, teoricamente, a observação destes dois sinais clínicos juntos poderá ajudar na direção que toma a abordagem diagnóstica, de modo a diagnosticar o mais rapidamente possível a doença em causa.

Num estudo recente, 28% dos gatos com hipertiroidismo apresentaram-se com inapetência ou anorexia, em comparação aos 7% num estudo feito nos anos noventa. As potenciais causas de uma diminuição do apetite incluem doenças não-tiroideias concomitantes, debilitação crónica severa e fraqueza muscular derivadas do hipertiroidismo, e intolerância ao calor nos meses de verão (Broussard, Peterson and Fox, 1995; Bucknell, 2000).

2.4.3. Polidipsia e poliúria

Aproximadamente 50% dos gatos com hipertiroidismo exibem PU/PD. No entanto, as alterações na quantidade de água ingerida e de urina excretada são extremamente variáveis (Rand, 2013).

Apesar de uma doença renal primária concomitante poder contribuir em alguns gatos para estes sinais, a maior parte deles com PU/PD não têm nenhuma evidência laboratorial de disfunção renal e estes sinais clínicos resolvem-se com o tratamento para o hipertiroidismo felino (Peterson *et al.*, 1983; Peterson, 1984). A poliúria primária pode ocorrer, como resultado da tirotoxicose, devido ao aumento do rendimento cardíaco e da taxa de filtração glomerular (TFG), assim como o aumento do fluxo sanguíneo na zona medular no rim, que tem o potencial de diminuir a hipertonia medular e a capacidade de concentração da urina. Alguns gatos com hipertiroidismo podem ainda ter uma polidipsia psicogénica primária, resultando numa poliúria secundária (Grauer, 2010; Greco and Davidson, 2017).

2.4.4. Sinais gastrointestinais

Para além de PP, PF e hiporexia/anorexia, existem outros sinais de disfunção gastrointestinal que incluem vômitos, diarreia, aumento do volume fecal, aumento da frequência de defecação (poliquesia), e fezes com cheiro desagradável.

O vômito é relativamente comum, ocorrendo, aproximadamente, em 50% dos gatos hipertiroideus, e pode ser uma consequência destes gatos comerem demasiado depressa, quantidades excessivas de comida, ou, então, da estimulação direta de T₄ sobre a zona de ativação química do vômito no sistema nervoso central (SNC) (Rosenthal, Jones and Lewis, 1976; Gunn-Moore, 2005). A hipermotilidade intestinal é responsável pela diarreia e pela poliquesia. A má absorção associada a um aumento da excreção de gordura nas fezes, ou esteatorreia, também se desenvolve em alguns gatos com hipertiroidismo severo. Apesar da causa exata não ser conhecida, é possível que seja o resultado do aumento da ingestão de gordura resultante da polifagia ou de doenças concomitantes como, uma insuficiência pancreática exócrina (IPE), em que a secreção de enzimas pancreáticas está diminuída (Peterson *et al.*, 1983; Peterson, 1984; Feldman *et al.*, 2015).

2.4.5. Sinais dermatológicos

As alterações cutâneas que ocorrem comumente no hipertiroidismo felino, são inespecíficas e podem passar por um pelo sem brilho e em mau estado, com queda excessiva, como demonstrado na figura 8 (Peterson *et al.*, 1983; Feldman *et al.*, 2015).

Alguns gatos podem ter um comportamento de *grooming* excessivo e obsessivo, até mesmo arrancando tufo de pelo, resultando numa alopecia focal, localizada normalmente no abdômen ventral ou membros posteriores, ou até mesmo numa dermatite miliar (Rand, 2013; Greco and Davidson, 2017).

2.4.6. Sinais respiratórios

O estado hipermetabólico destes gatos pode resultar num animal ofegante, com dispneia ou em hiperventilação, em repouso (Rijnberk and Kooistra, 2010). No entanto, estas alterações são mais comuns quando o animal é contido ou manuseado, ou durante o transporte, e, portanto, surgem maioritariamente na altura da consulta (Rand, 2013). O hipertiroidismo está associado a uma respiração rápida e superficial, a um aumento da utilização de oxigénio e da emissão de CO₂, e a um limiar anaeróbico baixo (Burch, 2013).

2.4.7. Alterações comportamentais

As alterações comportamentais em gatos hipertiroideus são relativamente comuns, podendo variar desde a marcação inapropriada de urina e fezes, nervosismo e ansiedade generalizada, medos e fobias, vocalização excessiva, hiperatividade, *grooming* excessivo, picacismo, intolerância ao calor, e agressividade defensiva e ofensiva. A causa para estes sinais clínicos é multifatorial, embora se possa alegar que alguns destes sinais são decorrentes de uma atividade adrenérgica aumentada (Bowen and Heath, 2005; Feldman *et al.*, 2015).

Se o gato estiver a eliminar, ou seja, urinar ou defecar, num padrão que não parece corresponder a marcação territorial ou associado ao substrato usado na liteira, e onde o ambiente social parece conter *stressors* mínimos, um problema médico como o

hipertiroidismo felino poderá estar associado, principalmente se houver marcação por fezes (Overall, 2013).

Adicionalmente à intolerância ao calor, demonstrada muitas vezes por gatos que se gostam de deitar no chão fresco, alguns gatos hipertiroideus têm uma óbvia tolerância limitada ao stress. As viagens curtas de carro, banhos, e visitas ao hospital veterinário podem traduzir-se numa deterioração clínica marcada, apresentando-se como um gato ofegante em dispneia/taquipneia, com fraqueza, ou mesmo numa paragem cardiorrespiratória (Ettinger, Feldman and Côté, 2017).

A maior parte dos gatos hipertiroideus demonstram padrões de sono alterados e facilmente interrompidos, andamentos sem rumo aparente pela casa, vocalização excessiva normalmente noturna, um intenso desejo de se estarem sempre a movimentar e um comportamento de *grooming* excessivo, demonstrando secundariamente alopecia como na figura 9, e auto-mutilação. Estes sinais são consequentes e refletem um estado de ansiedade generalizada e de hiperatividade (Rand, 2013; Greco and Davidson, 2017).



Figura 9. Alopecia bilateral simétrica num gato hipertiroideu como demonstração de grooming excessivo.

A ansiedade pode ser definida como uma reação antecipada de receio ou inquietação a um perigo ou ameaça, real ou percebida como tal (Landsberg,

Hunthausen and Ackerman, 2013). Estes estados também se tornam bastante óbvios à consulta veterinária quando é necessário fazer contenção dos gatos para qualquer procedimento médico, tornando-os mais irritáveis e complicados de examinar fisicamente, e podendo até tornarem-se mais agressivos (Schaer and Gaschen, 2016).

A agressividade é definida como um ato físico ou ameaça de tal por parte de um indivíduo com o objetivo de atingir/afetar outro indivíduo (Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013; Horwitz, 2018). Esta definição embarca uma grande variedade de comportamentos desde posturas corporais e expressões faciais subtis até ataques impulsivos. O tamanho e postural corporal, a posição das orelhas, o tamanho das pupilas, o tamanho e posição da cauda e a visibilidade das unhas e dentes, transmitem mensagens importantes a outros indivíduos (Figuras 10 e 11).



Figura 11. Representação de posturas corporais felinas agonísticas. Adaptado de Overall, 2013.

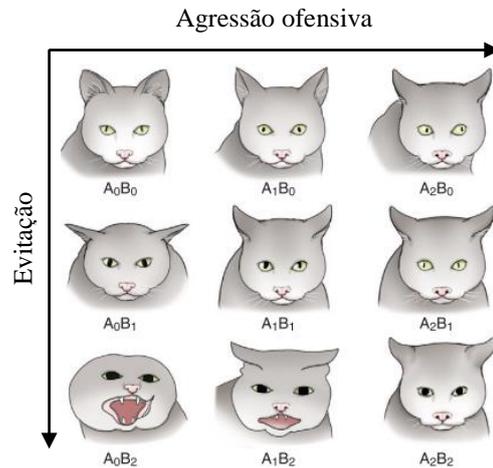


Figura 10. Representação de expressões faciais felinas agonísticas. Adaptado de Overall, 2013.

Cerca de 25% dos gatos hipertiroideos têm manifestações de agressividade, principalmente em situações de *stress* elevado, por exemplo quando levados a uma consulta com o médico veterinário. O hipertiroidismo felino pode atuar em consonância com fatores ambientais, genéticos e de saúde, na diminuição dos *thresholds* de inibição e de tolerância ao *stress*, resultando numa exibição de agressividade. Frequentemente, os proprietários destes gatos descrevem estas exhibições de agressividade como sendo inesperadas e repentinas, sendo, por isso, tão importante obter uma anamnese completa de comportamento, para distinguir este padrão atípico patológico e inesperado de

agressividade. A agressividade é, normalmente, resolvida com um tratamento eficaz para o hipertiroidismo felino (Bowen and Heath, 2005; Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013; Overall, 2013; Horwitz, 2018).

Pelo facto dos gatos hipertiroideos serem maioritariamente geriátricos, a disfunção cognitiva é mais um fator determinante nas alterações comportamentais dos mesmos porque altera comumente a forma como se relacionam socialmente com os tutores e outros animais da casa (Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013).

2.4.8. Outras apresentações clínicas

Aproximadamente, em 10% dos gatos hipertiroideos desenvolve-se uma forma clínica do hipertiroidismo felino, em que a hiperatividade e ansiedade são substituídas por letargia, depressão e fraqueza muscular, que pode resultar numa ventroflexão do pescoço (Peterson, 1984; Schaer and Gaschen, 2016; Ettinger, Feldman and Côté, 2017). Esta apresentação clínica designa-se por hipertiroidismo apático e apesar da perda de peso continuar a ser um sinal comum, é mais comumente acompanhada por anorexia. Pode estar associado a um estadio final da doença ou a outras doenças severas concomitantes, como a insuficiência renal, as neoplasias ou as anomalias cardiovasculares, incluindo taquicardia, arritmia e insuficiência cardíaca congestiva (Peterson *et al.*, 1983; Rijnberk and Kooistra, 2010; Rand, 2013).

A tempestade tiroideia ou *thyroid storm* é uma condição clínica grave, resultante da exacerbação abrupta e potencialmente fatal do hipertiroidismo. O diagnóstico é fundamentalmente clínico e os sinais clínicos presentes são taquipneia, taquicardia, hipertermia, dispneia, sopro cardíaco, arritmia, sons respiratórios alterados, cegueira súbita, fraqueza muscular severa associada a hipocalémia, alterações neurológicas e morte súbita. O tratamento da tempestade tiroideia é orientado para o controlo das alterações mais problemáticas resultantes da repentina secreção excessiva de hormonas tiroideias (Ward, 2007).

2.4.9. Achados do exame físico

Muitos dos gatos hipertiroideos que se apresentam à consulta parecem assintomáticos aos olhos dos tutores, mas após um exame físico completo e cuidado, observam-se sinais altamente compatíveis com a doença, como, perda de peso e taquicardia, associados à idade avançada dos animais.

Deve ter-se em conta a perda de elasticidade da pele devido à má condição corporal em que se encontram aquando da avaliação do grau de hidratação através do tempo de retração da prega cutânea (TRPC), podendo confundir-se com desidratação (Feldman *et al.*, 2015).

Na altura do diagnóstico de hipertiroidismo, é detetada à palpação uma ou mais massas cervicais em 80 a 90% dos gatos. No entanto, a palpação de uma massa cervical não é um achado patognomónico de hipertiroidismo felino, e o facto de não se ter detetado nenhuma massa também não é motivo de exclusão da doença em causa (Peterson, 2006; Nelson and Couto, 2014).

2.4.10. Palpação de massa cervical (bócio)

Existem duas técnicas gerais para palpação da glândula tiróide em gatos, que podem e devem ser utilizadas no exame físico do animal na consulta, visto serem uma ferramenta de diagnóstico barata e não-invasiva.

A primeira é a técnica de palpação clássica, que passa pela ligeira extensão da cabeça do gato enquanto está sentado. O dedo polegar e o dedo indicador do clínico devem ser colocados de cada lado da traqueia nas goteiras das veias jugulares ao nível da laringe e, a partir daí, com alguma pressão, deslizam até ao nível do manúbrio esternal. Normalmente, o aumento da tiróide é sentido como um nódulo subcutâneo (SC) e relativamente móvel, que pode variar em tamanho (Peterson, 2013; Rand, 2013; Greco and Davidson, 2017). Com a técnica alternativa de *Norsworthy*, o clínico está posicionado diretamente atrás do gato e a cabeça do mesmo é estendida e rodada a 45° alternativamente para a direita e para a esquerda, avaliando o lado contrário com o dedo indicador (Figura 12). Num estudo relativamente recente, usando esta técnica, um

aumento da glândula tiróide foi detetado em 96% de gatos hipertiroideus e em 59% de gatos eutiroideus (Norsworthy *et al.*, 2002; Peterson, 2013).



Figura 12. Demonstração da técnica clássica de palpação da tiróide (a) e da técnica de Norsworthy para a esquerda (b) e para a direita (c).

Retirado de Peterson, 2013.

Na maior parte dos gatos com hipertiroidismo é detetada uma massa unilateral ou bilateral, com apenas alguns casos apresentando lesões multifocais. À palpação, a maioria dos casos tem massas da tiróide na localização cervical normal. No entanto, como os lobos tiroideus do gato estão vagamente fixos à traqueia, a maior parte das massas maiores podem deslizar ventralmente para a área do manúbrio esternal (Peterson, 1984; Peterson and Broome, 2014).

2.4.11. Alterações cardíacas

O coração é extremamente sensível às alterações nas concentrações das hormonas da tiróide, e muitos gatos hipertiroideus têm evidências clínicas de alterações ou de doença cardíacas, incluindo comumente taquiarritmias, sopros cardíacos, e ritmos de galope, associados a rápido enchimento ventricular. O hipertiroidismo é também um dos fatores mais importantes no desenvolvimento de sopros em pacientes geriátricos. Já menos comuns, podem estar presentes sinais clínicos de insuficiência cardíaca

congestiva, como dispneia, sons cardíacos abafados ou ascite (Feldman *et al.*, 2015; Greco and Davidson, 2017).

A taquicardia corresponde a um aumento da frequência cardíaca e é a anomalia cardiovascular mais comum em gatos com hipertiroidismo, podendo afetar mais de metade dos gatos. A frequência cardíaca destes gatos pode chegar a ultrapassar os 240 batimentos por minuto (bpm), no entanto, é bastante complicado distinguir este tipo de taquicardia de outro provocado por *stress*, hipovolémia ou doença cardíaca primária (Broussard, Peterson and Fox, 1995; Rand, 2013).

O aumento do trabalho imposto ao coração através do aumento da carga hemodinâmica secundária à circulação de um excesso de hormonas tiroideias, pode resultar numa cardiomegália e numa cardiomiopatia hipertrófica, com hipertrofia da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo ventricular, levando, finalmente, a uma insuficiência cardíaca (Peterson *et al.*, 1983; Klein and Danzi, 2007).

A elevação da concentração de troponina I sérica é um marcador sensível e específico de lesões nos miócitos cardíacos no gato e tem sido muito associada a cardiomiopatia hipertrófica provocada por hipertiroidismo felino, podendo ser detetada em mais de 50% dos gatos hipertiroideus. Na maioria dos gatos, este valor normaliza após tratamento efetivo do hipertiroidismo felino, para além de reverter a cardiomiopatia associada (Peterson, 1984; Connolly *et al.*, 2005).

2.5. Avaliação diagnóstica

2.5.1. Hemograma

Normalmente, os achados hematológicos são inespecíficos e, maioritariamente, clinicamente irrelevantes.

Uma eritrocitose ligeira a moderada, demonstrada pelos aumentos coincidentes do hematócrito (HTC), do número de eritrócitos, ou da concentração de hemoglobina, pode desenvolver-se em 50% dos gatos hipertiroideus (Ettinger, Feldman and Côté, 2017).

Adicionalmente, 20% dos gatos com hipertiroidismo têm macrocitose, ou seja, um aumento do volume corpuscular médio (MCV) (Broussard, Peterson and Fox, 1995).

A neutrofilia, a linfopenia, a eosinopenia, ou a monocitopenia são identificadas em menos de 20% dos gatos hipertiroideus, e podem refletir uma resposta de *stress*. (Nelson and Couto, 2014) Estes gatos podem ter um aumento do volume plaquetário médio (MPV), comparando com gatos saudáveis de controlo, mas a contagem de plaquetas é similar (Sullivan *et al.*, 1993).

2.5.2. Bioquímicas séricas

Mais de 90% dos gatos com hipertiroidismo têm um aumento dos níveis de alanina aminotransferase sérica (ALT) ou de fosfatase alcalina sérica (ALP), enquanto 75% mostram anomalias na atividade de ambas as enzimas, sendo assim, consideradas as alterações bioquímicas mais comuns e evidentes no hipertiroidismo felino (Broussard, Peterson and Fox, 1995; Greco and Davidson, 2017). Uma avaliação adicional do fígado deve ser sempre considerada se a atividade das enzimas hepáticas exceder as 500 unidades internacionais por litro (UI/L), apesar de nem todos os gatos hipertiroideus com aumento da ALT terem uma disfunção hepática simultânea (Nelson and Couto, 2014; Feldman *et al.*, 2015). Esta hepatopatia pode ser secundária a uma toxicidade direta das hormonas da tiróide, lipidose hepática, infeção, má-nutrição, hipoxia hepática ou insuficiência cardíaca congestiva (Gunn-Moore, 2005). A ALP também pode estar aumentada devido a um aumento do metabolismo ósseo. No entanto, independentemente da sua origem, a atividade das enzimas hepáticas retorna ao normal com o manejo eficaz da endocrinopatia (Peterson *et al.*, 1983).

O hipertiroidismo felino e diabetes *mellitus* (DM) são duas doenças comuns em gatos geriátricos e ocasionalmente podem ocorrer em simultâneo. Foi concluído num estudo que o hipertiroidismo em gatos poderá implicar uma diminuição na tolerância da glucose devido possivelmente à resistência periférica a insulina, e, portanto, o cenário de ambas as endocrinopatias ocorrerem em simultâneo deve ser ponderado quando gatos hipertiroideus se apresentam com uma hiperglicemia ligeira persistente (Hoenig and Ferguson, 1989).

Sendo a frutossamina sérica um parâmetro de excelência para o diagnóstico e monitorização de DM, seria de esperar que fosse uma ferramenta fidedigna de monitorização de gatos hipertiroideus com DM concomitante, mas tal não é o caso. Foi demonstrado que os níveis de frutossamina nestes gatos são mais baixos devido ao aumento do metabolismo de proteínas séricas e à intensificação do *turnover* proteico, sendo independentes da concentração de glucose no sangue (Reusch and Tomsa, 1999).

A doença renal crónica (DRC) apresenta-se em mais de 15% dos gatos com mais de 15 anos de idade e é desta maneira, uma doença comum concomitante em gatos hipertiroideus. Nestes animais, é relativamente comum (20%) encontrar níveis de ureia sérica (BUN) aumentados (Rand, 2013). O hipertiroidismo aumenta a TFG, a circulação sanguínea renal, e as capacidades de reabsorção e secreção tubulares renais em rins tanto normais como comprometidos, diminuindo a concentração de creatinina sérica (CREA) e tornando a DRC concomitante quase impossível de diagnosticar. Aquando do tratamento do estado hipertiroideu, a perfusão renal e a TFG diminuem, e, consequentemente, a azotemia ou sinais clínicos de DRC tornam-se evidentes ou até pioram. Adicionalmente, a PP e a atrofia muscular, comuns em gatos hipertiroideus, promovem a diminuição da concentração de CREA sérica (Nelson and Couto, 2014; Feldman *et al.*, 2015).

2.5.3. Urianálise

A urianálise é uma ferramenta de diagnóstico complementar útil no hipertiroidismo felino para diferenciação de outras doenças com sinais clínicos semelhantes, podendo revelar distúrbios urinários, tal como, diminuição na densidade urinária (DU), proteinúria e infeção do trato urinário (ITU).

Uma densidade urinária entre 1.008 e 1.020, juntamente com o aumento dos valores de BUN e CREA séricas, e a identificação de rins pequenos no exame físico, deveriam levantar suspeitas para uma DRC concomitante num gato hipertiroideu. Num estudo sobre marcadores da função renal em gatos hipertiroideus, a DU não se alterou após tratamento com iodeto radioativo para o hipertiroidismo, sugerindo que a DU pode ser

considerada um indicador de prognóstico precioso das alterações na função renal pós-tratamento (van Hoek *et al.*, 2009; Greco and Davidson, 2017).

A proteinúria é detetada em 75% a 80% dos pacientes com hipertiroidismo e resulta do aumento da excreção de proteínas, refletindo hipertensão e hiperfiltração glomerulares ou alterações no processamento tubular das proteínas. O tratamento eficaz do hipertiroidismo felino depreende a correção deste parâmetro urinário (van Hoek *et al.*, 2009; Williams *et al.*, 2010).

As infecções do trato urinário são moderadamente frequentes em gatos hipertiroideus, com uma prevalência que varia de 12% a 22%. Infelizmente, a maior parte dos gatos são assintomáticos e não têm alterações de valores laboratoriais indicativos de ITU, realçando, assim, a importância da realização de urianálise e cultura de urina nestes animais (Mayer-Roenne, Goldstein and Erb, 2007; Nelson and Couto, 2014).

2.5.4. Pressão sanguínea e hipertensão

As medições de pressão sanguínea em gatos são razoavelmente fiáveis usando ou esfigmomanometria de Doppler com o *cuff* colocado num dos membros anteriores, ou técnicas oscilométricas com o *cuff* colocado na base da cauda (Stepien, 2011).

A prevalência de hipertensão sistémica em gatos hipertiroideus recentemente diagnosticados pode variar entre 9% a 23%, sugerindo que a hipertensão sistémica é menos comum na população de gatos com hipertiroidismo do que previamente relatado em estudos mais antigos. E inclusive, aproximadamente, 20% dos gatos pode desenvolver hipertensão sistémica após o tratamento (Kobayashi *et al.*, 1990; Syme and Elliott, 2003; Morrow, Adams and Elliott, 2009).

A hipertensão de “bata branca”, ou *white-coat effect*, é caracterizada pelo aumento da pressão sanguínea como consequência da estimulação do SNC e do sistema nervoso autónomo (SNA) durante situações de *stress*, ansiedade ou excitação. Este efeito nem sempre é reconhecido em gatos, mas pode ser bastante mais pronunciado em gatos ansiosos e intolerantes ao *stress* com hipertiroidismo felino. O *white-coat effect* está significativamente presente em gatos hipertiroideus, sem demonstração de diminuição da

pressão sanguínea depois do tratamento (Stepien, Rapoport and Henik, 2007; Jepson, 2011; Ettinger, Feldman and Côté, 2017).

2.5.5. Radiografia

Idealmente, as radiografias torácicas deveriam ser sempre incluídas na avaliação diagnóstica de todos os gatos hipertiroideos para rastrear doença cardíaca ou outra doença concomitante, mesmo quando não existem sinais clínicos. O achado mais comum em radiografias torácicas de gatos hipertiroideos é uma cardiomegália ligeira (Feldman *et al.*, 2015).

2.5.6. Eletrocardiografia

Anomalias eletrocardiográficas podem incluir taquicardia sinusal (frequência cardíaca acima dos 240 bpm), como na figura 13, amplitude da onda R aumentada, especialmente na derivação II do eletrocardiograma (ECG), e várias disritmias perturbações de condução atriais e ventriculares, sendo as primeiras duas as mais vistas. A maior parte destas alterações desaparecem com um manejo adequado da tirotoxicose (Broussard, Peterson and Fox, 1995; Schaer and Gaschen, 2016).



Figura 13. ECG de um gato hipertiroideu com taquicardia sinusal. A frequência cardíaca é, aproximadamente, de 260 bpm. Retirado de Schaer and Gaschen, 2016.

2.5.7. Ecocardiografia

A hipertrofia da parede ventricular caudal esquerda e a hipertrofia do septo interventricular são as alterações ecocardiográficas classicamente associadas ao hipertiroidismo felino, tendo prevalências na população de gatos hipertiroideus de, quase, 72% e 40%, respetivamente. Outras alterações possíveis incluem um aumento no diâmetro atrial esquerdo, uma hipercontratilidade miocárdica e um aumento da fração de encurtamento (Bond *et al.*, 1988).

Após o tratamento do hipertiroidismo, a hipertrofia ventricular esquerda foi resolvida, ou, pelo menos, melhorou em muitos dos gatos, como demonstrado pela diminuição das espessuras da parede caudal do ventrículo esquerdo e do septo interventricular. Em alguns gatos hipertiroideus, a cardiomiopatia persiste ou piora após este tratamento, sugerindo que existia uma cardiomiopatia primária subjacente ou que já existem danos estruturais cardíacos induzidos pelas hormonas tiroideias (Bond *et al.*, 1988; Syme, 2007).

2.6. Diagnósticos Diferenciais

A lista de diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo felino ainda é relativamente extensa devido ao facto desta doença ter um comprometimento multissistémico e apresentar sinais clínicos semelhantes ao de outras afeções também comuns em gatos geriátricos, como a DRC, doenças gastrointestinais, doenças cardíacas e DM (Tabela 2).

Tabela 2. Principais diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo em gatos.
Adaptado de Feldman *et al.*, 2015.

Diagnósticos Diferenciais	Principal apresentação clínica associada
Doenças endócrinas não-tiroideias	
• Diabetes <i>mellitus</i>	PU/PD, PF, PP
• Hiperadrenocorticismo (raro)	PU/PD, PF, PP
• Diabetes <i>insipidus</i> (raro)	PU/PD, PP ligeira
• Acromegália (incomum)	PU/PD, PF
Doença renal	PU/PD, PP, anorexia, BUN elevado
Doenças cardíacas	
• Cardiomiopatia hipertrófica	Dificuldade respiratória, PP, taquicardia, sopro cardíaco, arritmia: anomalias de radiografia, ECG e ecocardiograma não são específicas de hipertiroidismo
• Cardiomiopatia congestiva	
• Arritmia idiopática	
Doenças gastrointestinais	
• IPE	Esteatorreia, PP, PF
• Transtornos gastrointestinais difusos (inflamatórios e neoplásicos)	Diarreia, vômitos, anorexia, PP crónica
Hepatopatias	Enzimas hepáticas aumentadas
Doenças pulmonares	Dificuldade respiratória, hiperventilação

2.7. Concentração sérica basal de T₄ total

A confirmação do diagnóstico de hipertiroidismo felino é geralmente linear, sendo normalmente, apenas necessária a medição da concentração de T₄ total. Os valores que limitam o intervalo normal para um gato, variam entre 0,8 e 4,7 µg/dL, embora os limites superiores sejam variáveis de laboratório para laboratório. Devido ao facto da medição de T₄ total ser relativamente barata e bastante acessível, esta tornou-se na análise de primeira-linha de eleição para gatos com hipertiroidismo (Peterson, 2013).

No entanto, apesar deste teste ser extremamente específico para o diagnóstico desta endocrinopatia, tem uma sensibilidade relativamente alta de 90%, fazendo com que 10% sejam falsos negativos. Nestes incluem-se, habitualmente, gatos hipertiroideos no estado inicial da doença ou que tenham uma doença não-tiroideia concomitante, em que os valores iniciais de T₄ total encontram-se no limite superior do intervalo de referência (Mardell, 2013; Feldman *et al.*, 2015; Greco and Davidson, 2017).

Num gato com sinais clínicos e achados do exame físico congruentes, o diagnóstico de hipertiroidismo não deve ser excluído baseado numa medição da concentração de T₄ total dita normal, porque as concentrações das hormonas tiroideias séricas estão sujeitas a um certo grau de flutuação. Numa forma ligeira de hipertiroidismo felino, estas poderão variar dentro ou fora do intervalo de referência, conforme a hora ou o dia (Peterson, Graves and Cavanagh, 1987). Quando há esta suspeita, deverá repetir-se a medição de T₄ em duas a quatro semanas depois (Rijnberk and Kooistra, 2010).

Em dois estudos diferentes, foi demonstrada uma correlação entre a severidade de uma doença não-tiroideia, como DM, hepatopatia, insuficiência renal e neoplasia sistémica, e o grau de supressão da concentração da T₄ total em gatos eutiroideos. Como tal, a diminuição persistente de T₄ total sérica é um mau sinal prognóstico, pois a taxa de mortalidade aumenta com a progressiva diminuição dos valores de tiroxina (Peterson and Gamble, 1990; Mooney, Little and Macrae, 1996; Peterson, Melián and Nichols, 2001).

2.8. Abordagem a um paciente com suspeita de hipertiroidismo e com uma concentração de T₄ normal

Se os valores de tiroxina se encontram persistentemente no limite normal a superior do intervalo de referência e a suspeita continua a recair sobre o hipertiroidismo felino devido à história e aos sinais clínicos, esta situação pode ser devida a uma fase inicial da doença, a variações diárias significantes na concentração de tiroxina, ou ao efeito de uma doença não-tiroideia concomitante.

Se os sinais clínicos forem ligeiros e hipertiroidismo em fase inicial é considerado provável (sem doenças concomitantes), a abordagem mais apropriada seria repetir a medição dos níveis de T₄ total, uma a duas semanas depois, ou em alguns gatos, 3 a 6 meses depois, enquanto a doença progride e a tiróide vai produzindo e libertando mais T₄ para a circulação (Peterson, 2006, 2013; Mardell, 2013).

No entanto, se o gato tiver sinais clínicos mais severos e, por isso, exista a necessidade urgente de um diagnóstico rápido, os exames de diagnóstico complementares, como, a mensuração da concentração de fT₄ sérica, o teste de supressão de T₃ ou uma cintigrafia, deverão ser ponderados.

A mensuração basal de TSH sérica, o teste de estimulação de TRH, e o teste de resposta de TSH, têm um papel muito limitado no diagnóstico de hipertiroidismo, e, portanto, são raramente feitos e não são recomendados como parte da avaliação diagnóstica (Feldman *et al.*, 2015).

2.8.1. Concentração sérica basal de T₃ total

A medição de triiodotironina total sérica é menos útil que a de tiroxina total como teste de diagnóstico, visto que, aproximadamente, 33% dos gatos com hipertiroidismo vão apresentar uma concentração normal de T₃ circulante, e que os valores de T₃ são bem menos sensíveis que as concentrações de T₄ (Peterson, Melián and Nichols, 2001; Mardell, 2013). A maioria destes animais com valores normais de T₃ têm uma forma de hipertiroidismo felino ligeiro ou moderado (Rand, 2013). E por estas razões, a mensuração de apenas a T₃ total (sem a medição de T₄ total), não é recomendada para investigação de hipertiroidismo em gatos.

2.8.2. Concentração sérica de T₄ livre

As concentrações de T₄ total podem ser afetadas por doenças concomitantes, alterações no metabolismo e alterações na ligação da hormona às proteínas de transporte no plasma, no transporte até às células, e nas ligações intracelulares. E nestes casos, a mensuração de T₄ livre, que deve ser por diálise de equilíbrio, poderá ajudar. Este

parâmetro tende a estar mais consistentemente aumentado em gatos hipertiroideos (mais de 98%), mesmo com uma doença não-tiroideia simultânea (Peterson, 2006; Mardell, 2013).

Contudo, não é de todo apropriado para interpretar isoladamente ou como um teste de primeira-linha para o hipertiroidismo felino, parcialmente devido à sua labilidade inerente durante o transporte para o laboratório ou durante o armazenamento da amostra, e devido ao facto de ser uma técnica dispendiosa. Entretanto, a desvantagem mais importante passa pelo facto de ser menos específica para a doença, com 12% dos gatos eutiroideos doentes a apresentar um aumento pronunciado de T₄ livre (Mardell, 2013; Greco and Davidson, 2017).

Como tal, os valores de T₄ livre só podem ser interpretados após a mensuração de T₄ total, sendo que uma T₄ livre alta é apoiada por uma T₄ total no limite superior normal ou acima do intervalo de referência, num animal hipertiroideu, enquanto que num paciente com uma T₄ muito alta e uma T₄ total diminuta, o estado de eutiroideu doente poderá ser uma opção (Peterson, Melián and Nichols, 2001; Peterson, 2013; Nelson and Couto, 2014).

2.8.3. Teste de supressão de T₃

Inicialmente, é obtido soro do gato suspeito para determinação da concentração de T₃ e T₄ séricas, e é administrada liotironina (T₃) via oral a cada oito horas até um total de sete administrações. Duas a quatro horas após a última administração, deve fazer-se novamente uma mensuração dos valores de T₃ e T₄. A interpretação de T₃ serve apenas para determinar se a liotironina foi eficazmente administrada, sendo que este valor deverá aumentar em todos os gatos, independentemente do estado funcional da glândula tiróide (Peterson, Graves and Gamble, 1990; Mardell, 2013).

Os gatos saudáveis apresentam uma redução marcada na concentração de T₄ sérica, enquanto que, em gatos hipertiroideos há uma redução mínima ou até mesmo nenhuma mudança nos valores de T₄ sérica (Gráfico 1). Isto poderá ser explicado pela secreção autónoma de hormonas tiroideias nestes animais, sendo que a secreção de TSH já se encontra cronicamente reprimida e, então, a administração de T₃ não promove nenhum

efeito supressor adicional (Peterson, Graves and Gamble, 1990; Refsal *et al.*, 1991; Nelson and Couto, 2014).

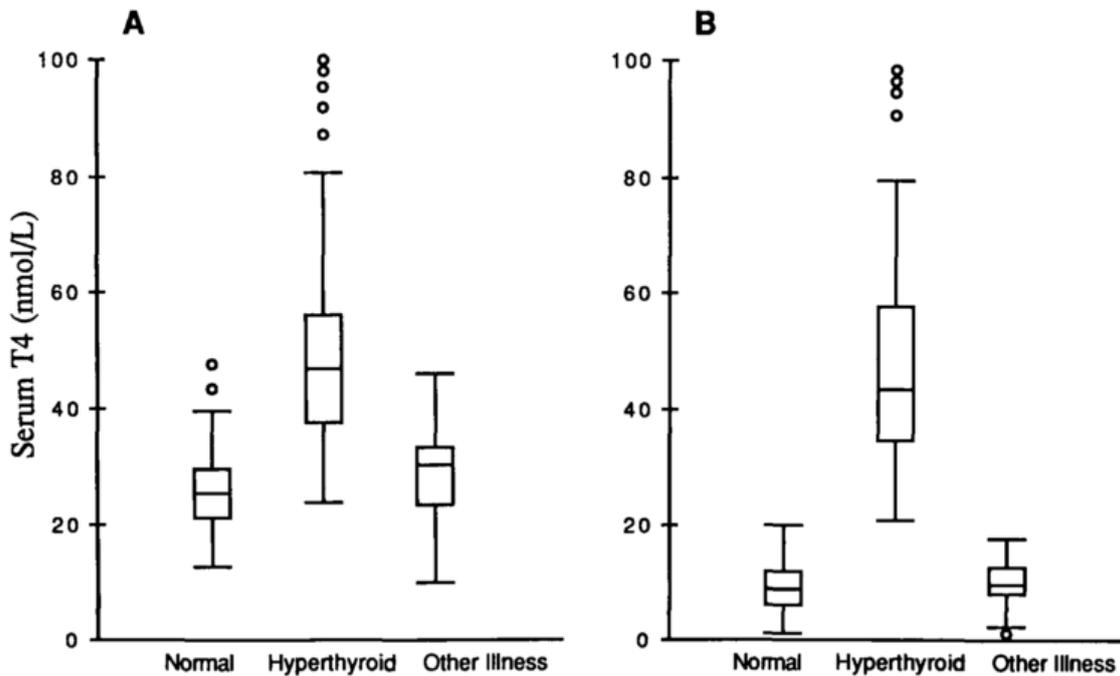


Gráfico 1. Caixas de bigodes representativas das concentrações de T₄ sérica antes (A) e depois (B) das sete administrações de liotironina via oral em gatos normais, hipertiroideos e eutiroides doentes.

Adaptado de Peterson, Graves and Gamble, 1990.

O teste de supressão de T₃ é particularmente útil na distinção de gatos eutiroides doentes e gatos com hipertiroidismo ligeiro com valores de T₄ sérica no limite do intervalo de referência. A principal desvantagem do teste passa pela necessidade de sete administrações de liotironina durante três dias (Gunn-Moore, 2005; Peterson, 2006).

2.9. Cintigrafia tiroideia

A cintigrafia tiroideia é um procedimento de medicina nuclear que apresenta visualmente o tecido tiroideu funcional devido à absorção seletiva de vários

radionuclídeos pelo tecido, e é considerado, atualmente, o *gold standard* para o diagnóstico e estadiamento de gatos com hipertiroidismo (Broome, 2006).

As indicações clínicas para efetuar uma cintigrafia à tiróide incluem: a avaliação da condição funcional das glândulas tiroideias; a determinação do comprometimento uni ou bilateral dos lobos da tiróide; a detecção e localização de tecido tiroideu ectópico, de uma massa cervical, ou de metástases funcionais; a avaliação da eficácia do tratamento; e a eventual avaliação de tecido residual após uma tireoidectomia. E embora, não consiga diferenciar precisamente entre hiperplasia adenomatosa, adenoma ou carcinoma de tiróide, poderá trazer uma maior clarividência sobre o estado da tiróide (Harvey *et al.*, 2009; Daniel and Neelis, 2014).

O pertenetato de tecnécio-99m radioativo ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) é usado comumente em pequenos animais em virtude da sua elevada disponibilidade e porque uma administração prévia de fármacos anti-tiroideus não interfere com a imagiologia da tiróide (Nap *et al.*, 1994).

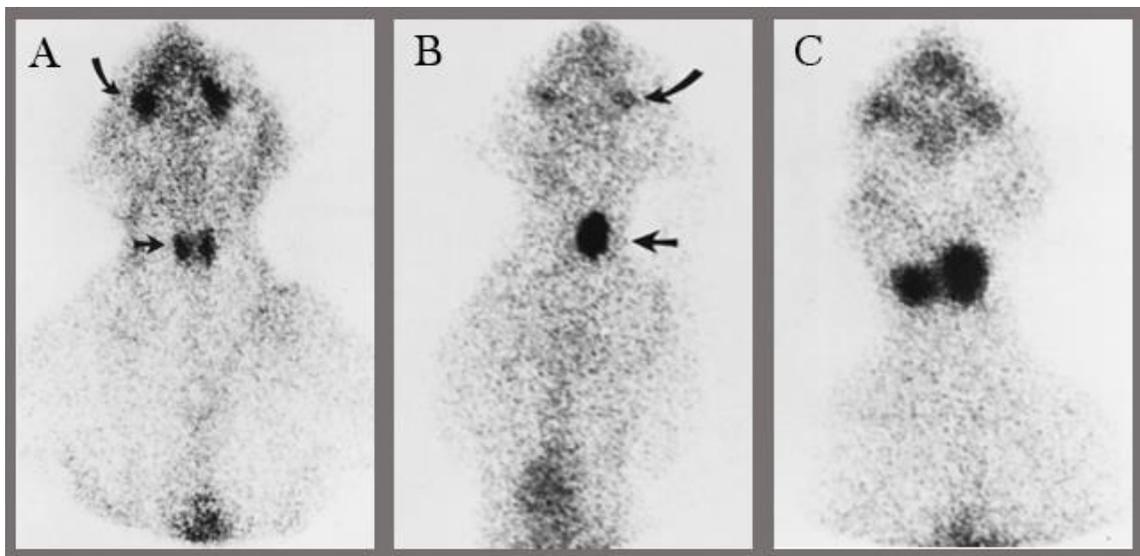


Figura 14. Cintigrafia de tiróide num gato eutiroideu (A), num gato hipertiroideu com um tumor de tiróide unilateral (B) e num gato hipertiroideu com hiperplasia adenomatosa bilateral assimétrica (C).

Adaptado de Feldman *et al.*, 2015.

Este radionuclídeo é injetado por via intravenosa (IV) e a sua absorção relativa pela tiróide e pelas glândulas salivares é usada para aferir subjetivamente a função da glândula tiróide. Um gato normal deverá ter uma absorção relativamente equiparada com rácio 1:1, das glândulas salivares para os lobos tiroideus. Na maioria dos gatos hipertiroideus, o(s) lobo(s) da tiróide apresentam uma absorção mais intensa que as glândulas salivares, e isto é facilmente demonstrado por uma inspeção visual subjetiva das imagens da cintigrafia, como na figura 14 (Broome, 2006; Peterson, 2013; Peterson and Broome, 2014).

No entanto, para além do elevado custo, das dificuldades de manipulação de radioisótopos e da obrigatoriedade de equipamento médico computadorizado específico, poderá ser necessária a utilização de sedação profunda ou até anestesia geral no animal (Peterson, 2006).

2.10. Ecografia cervical

A ecografia cervical é uma ferramenta de diagnóstico útil para avaliar o tamanho e aspeto das glândulas tiroideias em gatos com hipertiroidismo. Usualmente não requer qualquer tipo de sedação ou anestesia, está amplamente disponível e não é um exame tão dispendioso como a cintigrafia (Wisner *et al.*, 1994; Feldman *et al.*, 2015).

Num estudo recente, as glândulas tiroideias de gatos hipertiroideus foram descritas como, geralmente, aumentadas de tamanho, mais redondas, heterogéneas, com áreas hipoecóicas e/ou anecóicas, e com uma vascularização aumentada (Barberet *et al.*, 2010).

Apesar da ecografia fornecer uma avaliação precisa da glândula tiróide e embora possa ser usada como uma ferramenta adjuvante para a localização de tecido tiroideu cervical, esta nunca poderá substituir a cintigrafia por $^{99m}\text{TcO}_4^-$ para deteção de lesões metastáticas ou de tecido ectópico (Wisner *et al.*, 1994).

2.11. Terapêutica

O objetivo do tratamento é restaurar o estado eutiroideu, evitar hipotiroidismo iatrogénico e minimizar os efeitos secundários do mesmo. Existem quatro métodos para gerir o hipertiroidismo felino: medicação antitiroideia, tiroidectomia cirúrgica, iodo radioativo e manejo nutricional (Carney *et al.*, 2016).

Cada tipo de tratamento tem as suas vantagens, desvantagens e contraindicações, resumidas na tabela 3, que devem ser consideradas aquando da formulação de um plano terapêutico para cada gato hipertiroideu, tendo em conta a situação financeira e preferência do tutor, a presença de alguma doença concomitante, a idade do gato e a disponibilidade de um cirurgião experiente ou de uma infraestrutura especializada (Rand, 2013; Carney *et al.*, 2016).

Tabela 3. Vantagens, desvantagens e contraindicações dos métodos de tratamento do hipertiroidismo felino. Adaptado de Nelson and Couto, 2014; Feldman *et al.*, 2015

Terapia	Vantagens	Desvantagens	Contraindicações
Tratamento farmacológico	<ul style="list-style-type: none">- Económico e bastante acessível- Não requer hospitalização, anestesia ou cirurgia- Efeito na TFG reversível	<ul style="list-style-type: none">- Efeitos secundários- Posologia uma a duas vezes/dia para a vida- Hipotiroidismo iatrogénico (reversível)- Tratamento não definitivo, não trata patologia tiroideia subjacente	<ul style="list-style-type: none">- Nenhuma
Tiroidectomia	<ul style="list-style-type: none">- Tratamento definitivo- Relativamente económico e sem necessidade de equipamento especializado	<ul style="list-style-type: none">- Risco da anestesia em gatos geriátricos- Hipoparatiroidismo iatrogénico- Hipotiroidismo iatrogénico	<ul style="list-style-type: none">- Lobo tiroideu ectópico- Carcinoma metastático- Sinais sistémicos severos

	<ul style="list-style-type: none"> - Redução rápida nos níveis de T₃ e T₄ 	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de complicações cirúrgicas (ex.: lesão no nervo laríngeo recorrente) - Efeito na TFG irreversível 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiências cardíaca e renal
Iodo radioativo	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento definitivo - Apenas um tratamento é suficiente para a maioria dos gatos - Sem anestesia ou sedação - Redução rápida nos níveis de T₃ e T₄ 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de infraestruturas especializadas - Equipa técnica e tutores expostos a radiação - Possibilidade de hipotiroidismo iatrogénico - Irreversível 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência renal
Dieta restrita em iodo	<ul style="list-style-type: none"> - Económico e bastante acessível - Não requer hospitalização, anestesia ou cirurgia - Efeito na TFG reversível 	<ul style="list-style-type: none"> - Não palatável para todos os gatos - Possibilidade de acesso a outras dietas em gatos com acesso ao exterior ou em casas com mais gatos - Tratamento não definitivo, não trata patologia tiroideia subjacente - Consequências a longo prazo desconhecidas 	<ul style="list-style-type: none"> - Não recomendada a administração concomitante de medicação anti-tiroideia

Além da monitorização da eficácia de um tratamento a restaurar o estado eutiroides, são obrigatórias novas análises da função renal (BUN, CREA e DU) para detetar uma eventual azotémia e disfunção renal que foi desmascarada pela correção da TFG devido ao eutiroidismo (Mardell, 2013; Feldman *et al.*, 2015).

2.11.1. Fármacos antitiroideos

Após administração via oral, os fármacos antitiroideos são rapidamente absorvidos concentrando-se na glândula tiróide e impossibilitando a síntese de hormonas tiroideias através da inibição da oxidação e organificação do iodeto, e da ligação das iodotironinas para formar T₃ e T₄ (Manna, Roy and Muges, 2013).

Apesar desta terapêutica controlar os sinais clínicos do hipertiroidismo através da diminuição das concentrações das hormonas tiroideias, não é citotóxica para a glândula tiróide e não resolve a causa subjacente do hipertiroidismo felino, sendo que se a medicação for descontinuada, ocorrerá invariavelmente uma recidiva da doença (Peterson, 1984; Carney *et al.*, 2016). Num estudo recente, foi demonstrado que a prevalência de carcinoma de tiróide aumenta significativamente com o passar do tempo, sugerindo que a conversão a partir de uma lesão benigna é comum em gatos controlados medicamente (Peterson and Broome, 2012).

Uma manutenção adequada a longo-prazo pode ser facilmente alcançada, embora dependa da complacência do tutor e do animal para tomar medicação diária, e de monitorização regular em intervalos mensais, incluindo exame físico, hemograma e painel geral de bioquímicas séricas, e determinação da concentração de T₄, ajustando a dose do fármaco, se necessário (Mardell, 2013; Nelson and Couto, 2014).

2.11.1.1. Propiltiouracilo

O propiltiouracilo (PTU) é um fármaco antitiroideu bastante eficaz na diminuição das concentrações das hormonas tiroideias, e era frequentemente usado numa etapa pré-cirúrgica ou no maneio médico a longo-prazo do hipertiroidismo felino. No entanto, devido aos extensos efeitos adversos documentados, em média, 25 dias após a administração do fármaco, como, anorexia, vômito, letargia, anemia hemolítica imunomediada e trombocitopénia, deixou de se usar o PTU e hoje em dia não é recomendado o seu uso em gatos (Peterson *et al.*, 1984; Aucoin *et al.*, 1985).

2.11.1.2. Metimazol

O metimazol pode ser usado em três contextos distintos: num ensaio experimental para prever a função renal após tratamento definitivo do hipertiroidismo; antes da tireoidectomia para normalizar as concentrações séricas de T₄ e reduzir o risco de complicações durante a anestesia, como taquiarritmias; e finalmente, como tratamento exclusivo a longo-prazo (Trepanier, 2007; Mardell, 2013).

O metimazol é considerado o fármaco antitiroideu de excelência em gatos hipertiroideus, em Portugal e Espanha (Felimazole®), e é eficaz no controlo do hipertiroidismo felino em 90% dos gatos, como demonstrado pela diminuição das concentrações de hormonas tiroideias para o limite normal ou inferior do intervalo de referência (Peterson, Kintzer and Hurvitz, 1988; Melián 2007).

A dose inicial recomendada de metimazol é de 1,25 a 2,5 miligramas *per os* (PO) a cada 12 horas, no entanto, poderá usar-se uma dose inicial de até 5 mg duas vezes ao dia em casos com concentrações de T₄ total extremamente elevadas, se tiverem os parâmetros renais dentro do intervalo de referência. Uma dose bidiária está associada a efeitos adversos menos severos do que uma dose maior a cada 24 horas (Daminet *et al.*, 2014; Carney *et al.*, 2016). Como a maior parte dos gatos apresentam uma diminuição da T₄ total e uma melhoria dos sinais clínicos na primeira e segunda/terceira semanas, respetivamente, é recomendada a monitorização do nível de T₄ após esse período de tempo, para além de um exame físico completo, hemograma e painel geral de bioquímicas séricas. Se o gato continuar hipertiroideu, devem ser feitos ajustes na dose de metimazol com incrementos de 1,25 até 2,5 mg por dia até que a concentração de T₄ total esteja no limite inferior dentro do intervalo de referência (Behrend, 2006; Feldman *et al.*, 2015; Carney *et al.*, 2016). É importante um ajuste apropriado da dose do fármaco para evitar o surgimento de hipotiroidismo iatrogénico, pois contribui para o desenvolvimento de azotémia após o tratamento, e para um tempo de sobrevivência reduzido em gatos azotémicos (Williams, Elliott and Syme, 2010).

As causas mais comuns para o fracasso do tratamento incluem problemas com a complacência dos tutores e a incidência de reações secundárias (Feldman *et al.*, 2015). Os efeitos adversos clínicos relativamente ligeiros, como, a anorexia, a letargia e vómitos, resultantes da terapia com metimazol são comuns, ocorrendo em, aproximadamente 10 a

20% dos gatos, e são, normalmente, observados nas primeiras quatro semanas de tratamento. Na maior parte dos gatos, estes efeitos são transientes e auto-limitantes apesar da continuação da administração do fármaco (Peterson, Kintzer and Hurvitz, 1988; Sartor *et al.*, 2004). Os efeitos secundários menos comuns incluem discrasias sanguíneas, como neutropénia e trombocitopénia, escoriações faciais, hepatotoxicidade, alterações de coagulação e miastenia gravis adquirida (Trepanier, 2007).

O metimazol tem outra apresentação mais recente sob a forma de gel orgânico de lecitina plurónica (PLO) para administração tópica no interior do pavilhão auricular de gatos hipertiroideos. Esta formulação transdérmica é eficaz no tratamento de hipertiroidismo felino, apresenta menos efeitos adversos e a sua aplicação é bastante mais fácil. E apesar da sua administração resultar em eutiroidismo clínico na maior parte dos gatos às quatro semanas de tratamento, tem um efeito mais reduzido na concentração sérica de T₄ comparada com a administração por via oral, presumivelmente, devido à biodisponibilidade reduzida e variável do metimazol por via tópica (Hoffman *et al.*, 2003; Sartor *et al.*, 2004; Lécuyer *et al.*, 2006).

2.11.1.3. Carbimazol

O carbimazol é um pró-fármaco derivado do metimazol, que é rapidamente convertido em metimazol *in vivo* em gatos, e que é amplamente usado no Reino Unido e Austrália para gatos hipertiroideos. O carbimazol tem um peso molecular maior que o metimazol e, portanto, necessita de uma dose mais alta, de modo, a obter um efeito equivalente ao metimazol (Bucknell, 2000; Trepanier, 2007). Com base na equivalência equimolar do metimazol e na experiência clínica, a dose de 10 a 25 mg uma vez ao dia deverá ser um bom ponto de partida na maioria dos casos, podendo ajustar a dose mais tarde conforme necessário (Daminet *et al.*, 2014; Feldman *et al.*, 2015).

Não existem estudos suficientes e consistentes que comparem os efeitos secundários do metimazol e do carbimazol, e devido à conversão de carbimazol em metimazol, o seu uso em gatos que sofreram de reações adversas ao metimazol, não é, de todo, recomendado (Trepanier, 2007; Mardell, 2013).

2.11.2. Terapêutica cirúrgica

A tiroidectomia é um tratamento efetivo e geralmente permanente do hipertiroidismo felino, embora deva ser sempre considerado um procedimento eletivo. Esta cirurgia não é indicada se a função renal do paciente for questionável, o risco anestésico for extremamente alto, tecido tiroideu ectópico estiver presente no tórax ou houver suspeita de carcinoma de tiróide com metástases. Um tratamento com metimazol de um a dois meses antes da cirurgia e uma cintigrafia tiroideia são altamente recomendadas para garantir um maior sucesso terapêutico (Daminet *et al.*, 2014; Nelson and Couto, 2014).

O protocolo anestésico deve ser individualizado baseado nas necessidades de cada paciente, tendo em conta que a maior parte dos gatos são pacientes geriátricos frágeis com outros problemas concomitantes, devendo por isso serem evitados agentes que potenciem a atividade adrenérgica passível de causar taquicardia e arritmias como a atropina, a xilazina e a quetamina. Como agentes de pré-medicação são recomendados, a medetomidina (10 – 30 µg/kg), a acepromazina (0,02 – 0,1 mg/kg) ou o butorfanol (0,2 mg/kg), seguida por indução com um anestésico IV como o propofol (1 – 5 mg/kg) e manutenção com um anestésico halogenado como o isoflurano (Naan *et al.*, 2006; Feldman *et al.*, 2015).

A tiroidectomia no gato é feita através de um acesso cervical ventral pela linha média, como ilustrado pela figura 15. A partir daí, a tiroidectomia pode ser feita através de uma abordagem intracapsular ou extracapsular. A técnica cirúrgica intracapsular original compreende uma incisão através da cápsula tiroideia e disseção romba para separar e remover o lobo tiroideu, deixando a cápsula *in situ*. Enquanto, a técnica extracapsular original envolve a remoção do lobo tiroideu com a cápsula intacta, após a ligadura da artéria tiroideia cranial, tentando também preservar o fornecimento sanguíneo para a glândula paratiroide. Hoje em dia, as técnicas cirúrgicas originais extracapsular e intracapsular já não são recomendadas, devido à taxa elevada de hipocalcémia pós-cirúrgica e à alta incidência da recorrência do hipertiroidismo, respetivamente. Deste modo, são preferíveis as técnicas extracapsular e intracapsular modificadas por desenvolverem menos complicações secundárias. Na primeira, utiliza-se um

eletrocautério bipolar em vez das ligaduras, e na segunda, retira-se maior parte da cápsula após excisão do lobo tiroideu (Kintzer, 1994; Birchard, 2006; Naan *et al.*, 2006).

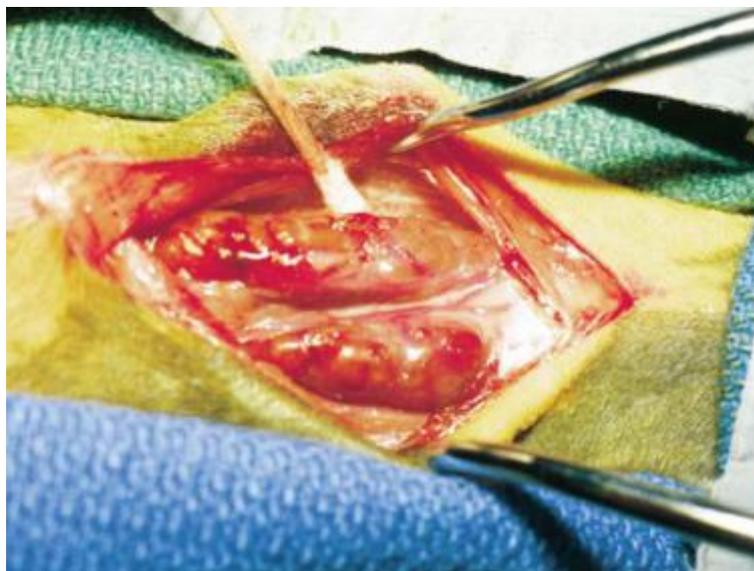


Figura 15. Carcinoma de tiróide bilateral num gato por exposição cervical ventral na linha média.
Retirado de Birchard, 2006.

De modo geral, o prognóstico para gatos com hipertiroidismo é bom após tiroidectomia, sendo que estes demonstram comportamentos mais apropriados e um ganho de peso significativo (Birchard, 2006).

As complicações pós-cirúrgicas incluem hipoparatiroidismo transitório ou permanente, e conseqüente hipocalcemia, parálise laríngea, síndrome de Horner, hipotiroidismo, agravamento de uma insuficiência renal concomitante, e reincidência do hipertiroidismo (Nelson and Couto, 2014). De longe, a mais preocupante é o hipoparatiroidismo iatrogénico após tiroidectomia bilateral, que pode ser causado pela remoção ou por lesão das glândulas paratiróides ou do seu suprimento sanguíneo (Kintzer, 1994; Naan *et al.*, 2006). O desenvolvimento de hipocalcemia é a razão mais importante para fazer monitorização pós-cirúrgica durante dois a três dias, e é tratada com cálcio via parenteral ou oral, e com suplementação de vitamina D (Ettinger, Feldman and Côté, 2017).

2.11.3. Radioiodoterapia

Se disponível, o iodo radioativo (^{131}I) é o tratamento preferencial para o hipertiroidismo felino devido às suas taxas muito reduzidas de morbidade e mortalidade, e à sua alta taxa de sucesso em restaurar o estado eutiroideu (95%), apenas com um tratamento de dose única de dois a seis miliCurie (mCi) (Peterson and Becker, 1995; Peterson, 2011; Nelson and Couto, 2014). Para além disto, também é bastante efetivo no tratamento de tecido extratiroideu funcional, que pode ocorrer em 10 a 20% dos gatos hipertiroideus, e os efeitos secundários são ínfimos (Carney *et al.*, 2016). Desta forma, gatos hipertiroideus tratados com iodo radioativo têm um tempo de vida médio maior que gatos tratados com terapêutica farmacológica (Milner *et al.*, 2006).

Após administração de ^{131}I via IV ou SC, os isótopos de iodo radioativos concentram-se quase exclusivamente na glândula tiróide, onde a sua emissão de partículas- β provoca danos significativos no tecido local, destruindo o tecido tiroideu hiperativo, enquanto o tecido normal recebe apenas uma pequena dose de radiação (Naan *et al.*, 2006; Ettinger, Feldman and Côté, 2017).

Cinco por cento dos gatos não atingem o estado eutiroideu com uma única dose de ^{131}I , presumindo que estes têm tumores maiores, sinais clínicos mais severos ou valores de T_4 muito aumentados. Se não for observada nenhuma resposta ao tratamento, especialmente após um segundo tratamento com doses maiores, deve ser considerada a existência de carcinoma de tiróide (Peterson and Becker, 1995; Peterson, 2011).

As maiores limitações desta terapêutica a um uso difundido globalmente, prendem-se com a necessidade de uma licença e infraestruturas específicas, e de isolamento do paciente por períodos variáveis após administração do iodo radioativo (Mardell, 2013).

2.11.4. Maneio nutricional

Como explicado anteriormente, o iodo proveniente da dieta tem um papel extremamente importante na síntese das hormonas tiroideias. E como tal, com uma restrição estrita de iodo na dieta, é expectável que as concentrações de hormonas da tiróide diminuam, potencialmente controlando o hipertiroidismo felino.

O manejo nutricional é uma alternativa exequível para o tratamento a curto e a longo-prazo do hipertiroidismo felino em gatos que não são candidatos a um tratamento definitivo, que têm doenças não-tiroideias concomitantes, que reagem adversamente à administração de metimazol, e para tutores com uma forte contenção de custos, ou que são incapazes de medicar os seus gatos (Feldman *et al.*, 2015).

Quatro a oito semanas após consumo diário de uma dieta comercial restrita em iodo (Hill's Prescription Diet y/d[®]) contendo menos de 0.2 mg/kg de iodo, mais de 90% dos gatos tornou-se eutiroideu. A dieta restrita em iodo não deve ser dada concomitantemente com fármacos anti-tiroideus para o tratamento de hipertiroidismo felino pois aumenta significativamente o risco de hipotiroidismo severo (Wedekind *et al.*, 2010; Nelson and Couto, 2014).

Devido à capacidade da tiróide de concentrar qualquer quantidade de iodo consumido, esta dieta deverá ser a única fonte de alimento para salvaguardar o seu efeito. E, paralelamente, a causa mais comum de fracasso desta terapêutica em controlar o hipertiroidismo, é o acesso a alimentos que contenham iodo, como recompensas, alimento de humanos e comida de outros gatos da casa (Mardell, 2013).

São recomendadas reavaliações mensais do exame físico, e de mensuração de BUN, CREA, DU e T₄ total em gatos hipertiroideus controlados com dieta restrita em iodo, até atingirem o estado eutiroideu (Mardell, 2013; Ettinger, Feldman and Côté, 2017).

2.12. Prognóstico

Graças a uma maior consciencialização da doença, a testes de rastreio rotineiros e a uma variedade de opções terapêuticas facilmente disponíveis, o gato hipertiroideu poderá viver por um período de tempo alargado, quando controlado eficientemente. No entanto, se não for tratado, o hipertiroidismo felino é uma endocrinopatia progressiva que pode levar a taxas de morbilidade e mortalidade significativas. O hipertiroidismo felino secundário a carcinoma de tiróide carrega um prognóstico menos favorável do que se for secundário a hiperplasia ou adenoma, devido à patologia desta doença neoplásica (Carney *et al.*, 2016).

II. ESTUDO RETROSPETIVO

Estudo retrospectivo (2015-2018) das principais alterações comportamentais e a sua relação com a concentração sérica basal de T₄ total em gatos com hipertiroidismo

1. INTRODUÇÃO

Desde que o hipertiroidismo felino foi documentado pela primeira vez em 1979, surgiram diversos estudos de prevalência desta endocrinopatia na América do Norte e na Europa indicando que tem havido um aumento significativo na prevalência desta doença em gatos (Peterson, Johnson and Andrews, 1979; Feldman *et al.*, 2015). Neste momento, é reconhecida como a endocrinopatia mais comum em gatos com oito ou mais anos de idade. De facto, está estimado que mais de 10% de todos os gatos geriátricos irão desenvolver hipertiroidismo felino em algum ponto da sua vida (Carney *et al.*, 2016). O recente aumento da frequência de diagnóstico desta doença pode resultar de uma maior sensibilização dos tutores e dos médicos veterinários para a mesma, da inclusão da mensuração de T₄ total em análises de rotina para gatos geriátricos, do aumento exponencial da esperança média de vida dos gatos, que proporciona um maior risco para o desenvolvimento da doença, ou, então, poderá resultar de um verdadeiro aumento da incidência de hipertiroidismo felino. (Martin *et al.*, 2000; Edinboro *et al.*, 2004; Peterson and Ward, 2007; Peterson, 2012; Ettinger, Feldman and Côté, 2017)

Na sociedade atual, tem-se verificado uma crescente valorização do papel social dos animais de companhia, e dos benefícios sociais e emocionais que derivam da companhia destes animais, sendo que os tutores tendem cada vez mais a tratar as suas mascotas como membros do núcleo familiar. Quando os animais de companhia vivem em próxima união com os proprietários, é normal que estes últimos estejam mais atentos a todos os sinais exibidos pelo animal, e, portanto, procuram ajuda médica quando o animal tem alguma alteração comportamental, mesmo antes de demonstrar outros sinais clínicos

subsequentes de um problema de saúde. (Bowen and Heath, 2005; Crowell-Davis, 2008; Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013)

Maioritariamente, o hipertiroidismo felino tem como causa o desenvolvimento multifocal de nódulos hiperplásicos, que se replicam de forma autónoma na ausência de estimulação extra-tiroideia, e em que a produção autónoma de hormonas da tiróide vai aumentando, se não for tratada (Peter *et al.*, 1991; Peterson, 2012). A frequência e a severidade dos sinais clínicos são influenciados pela duração da doença e pela capacidade do organismo em lidar com as exigências impostas pelo excesso de hormonas tiroideias, e, como tal, quanto mais tempo o gato ficar sem tratamento, é expectável que os sinais clínicos sejam mais severos, paralelamente, a um aumento contínuo da concentração de T₄ total (Carney *et al.*, 2016; Schaer and Gaschen, 2016). É com base neste pressuposto que surgiu a ideia de verificar se com o aumento dos níveis séricos de T₄ total, ocorrem também problemas comportamentais mais severos aos olhos dos tutores, como por exemplo, a agressividade, e quais são os problemas mais prevalentes.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal determinar as principais alterações comportamentais numa amostra de gatos com hipertiroidismo, reportadas pelos respetivos tutores. Recolheram-se também as alterações comportamentais presentes numa amostra de gatos sem a endocrinopatia de modo a comparar os dois grupos.

Adicionalmente, pretendeu-se estudar se existe uma relação estatística entre a exibição de comportamentos alterados e o nível de concentração sérica de T₄ total.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Caracterização das alterações comportamentais

A ansiedade pode ser definida como uma reação antecipada de receio ou inquietação a um perigo ou ameaça, real ou percebida como tal (Landsberg,

Hunthausen and Ackerman, 2013). A ansiedade generalizada pode ser refletida em padrões de sono alterados e facilmente interrompidos, andamentos sem rumo aparente pela casa, vocalização excessiva normalmente noturna, um intenso desejo de se estarem sempre a movimentar e um comportamento de *grooming* excessivo, demonstrando secundariamente alopecia e auto-mutilação. Estes sinais também podem ser consequentes de um estado de hiperatividade, ou seja, a demonstração de uma maior atividade física (Rand, 2013; Greco and Davidson, 2017).

A agressividade é definida como um ato físico ou ameaça de tal por parte de um indivíduo com o objetivo de atingir/afetar outro indivíduo. (Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013; Horwitz, 2018) Esta definição embarca uma grande variedade de comportamentos desde posturas corporais e expressões faciais subtis até ataques impulsivos. O tamanho e postural corporal, a posição das orelhas, o tamanho das pupilas, o tamanho e posição da cauda e a visibilidade das unhas e dentes, transmitem mensagens importantes a outros indivíduos. Para o estudo, os gatos que foram enquadrados na agressividade, demonstraram pelo menos um tipo de reação agonística no veterinário, como rosnar, soprar, morder, arranhar, abocanhar, ou uma tentativa das últimas três.

A periúria caracteriza-se por urinar em locais inapropriados e a depressão em gatos reflete um estado de letargia e diminuição de atividade física, com tendência para o isolamento (Feldman *et al.*, 2015).

3.2. Amostra e critérios de inclusão

Na amostra do presente estudo foram incluídos um total de 110 gatos. Os critérios de inclusão da amostra centraram-se na idade do animal, nas medições de concentração sérica de T₄ total e no consentimento dos tutores. Deste modo, foram selecionados os gatos com idade igual ou superior a oito anos, com concentrações séricas de T₄ total superiores a 0,8 µg/dL. O trabalho foi então desenvolvido através de um estudo retrospectivo que incluiu gatos que realizaram medições de concentração sérica de T₄ total entre os anos de 2015 e 2018, sendo que o consentimento informado foi dado pelos tutores para a entrada dos respetivos gatos neste estudo.

Em todas as medições de concentração sérica de T₄ total, foi usado o aparelho Catalyst[®] para análises bioquímicas dos laboratórios IDEXX[®], e como tal, os intervalos de referência de concentração de T₄ total usado neste trabalho foram baseados nos valores recomendados pelos mesmos laboratórios – 0,8 a 4,7 µg/dL (IDEXX Europe B.V., Hoofddorp, The Netherlands). Deste modo, foi possível dividir a amostra em dois grupos: um grupo constituído por 80 gatos que apresentaram valores de T₄ total dentro do intervalo de referência, e um grupo constituído por 30 gatos hipertiroideos, com valores de T₄ total acima de 4,7 µg/dL. Os primeiros pertencem ao que se designou de grupo-controlo, por não serem afetados por esta endocrinopatia, com o objetivo de comparar as frequências das mesmas alterações comportamentais em ambos os grupos.

3.3. Desenho Experimental

A presente dissertação foi desenvolvida através de um estudo retrospectivo que incluiu gatos presentes à consulta no VetOeiras - Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais, entre os anos de 2015 e 2018, utilizando os critérios de inclusão referidos anteriormente. O motivo de consulta foi diferente para os dois grupos. Nos gatos do grupo-controlo, o motivo da consulta foi a realização de um *check-up* geriátrico de rotina para gatos com idade superior a oito anos, no qual estava incluída a mensuração da hormona T₄ de modo a rastrear hipertiroidismo. Dos 30 gatos diagnosticados com hipertiroidismo, vinte e três (76,7%) foram à consulta devido a sinais clínicos, como perda de peso, polifagia e sinais dermatológicos, nos quais se incluíam alterações comportamentais compatíveis com hipertiroidismo, enquanto sete dos gatos (23,3%) apresentavam-se assintomáticos. Estes últimos foram presentes à consulta para um *check-up* geriátrico no qual foi diagnosticada esta endocrinopatia sem referência a sinais clínicos prévios.

3.3.1. Mensuração da concentração sérica de T₄ total e realização de hemograma e perfil bioquímico

As mensurações da concentração sérica de T₄ total foram feitas aquando da consulta de cada gato, e, portanto, limitaram-se ao intervalo entre 2015 e 2018. Para além desta

mensuração, são realizadas análises complementares aquando do *check-up* geriátrico, que incluem o hemograma e análises bioquímicas.

As amostras de sangue foram colhidas com seringas e agulhas estéreis a partir da veia jugular externa para tubos secos com separador de gel e tubos com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). Os tubos de EDTA contendo sangue total foram utilizados para a realização de hemograma utilizando o aparelho de hematologia - IDEXX® ProCyte Dx Hematology Analyzer - e os tubos secos foram centrifugados a 4000 rotações por minuto durante cinco minutos para separar o soro do sangue total. Cada amostra de soro foi analisada na máquina de análises bioquímicas (IDEXX® Catalyst Dx Chemistry Analyzer) onde foi realizado um painel bioquímico (Chem 15 Clip), que incluiu a medição da albumina (ALB), das globulinas (GLOB), do rácio ALB/GLOB, da ALT, da ALP, da BUN, da CREA, do rácio BUN/CREA, do cálcio (Ca), do colesterol (CHOL), da gama-glutamyltransferase (GGT), da glucose (GLU), do fósforo (PHOS), da bilirrubina total (TBIL) e das proteínas totais (TP). Neste mesmo aparelho, mediu-se a T₄ total no soro (figura 16).

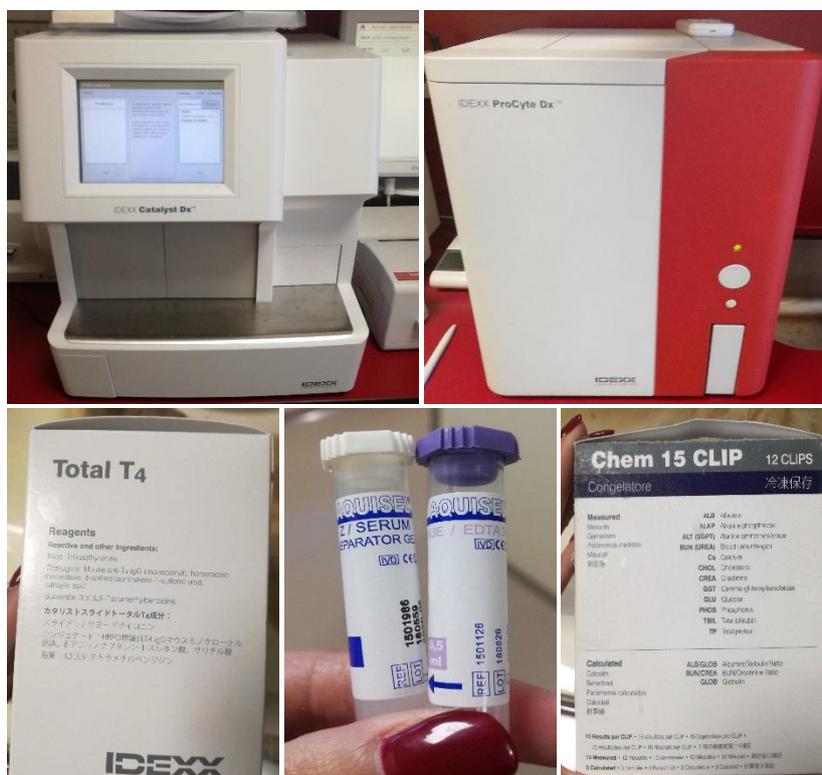


Figura 16. Material usado para o hemograma, para a análise bioquímica e mensuração da concentração de T₄ total.

3.3.2. Recolha de dados

Todos os tutores dos gatos incluídos no estudo foram contactados por via telefónica, sendo realizado o inquérito de alterações comportamentais, que se encontra no anexo III. Os tutores foram todos contactados ao longo de vários dias, sendo que se não atendessem à primeira, seriam contactados nos dias seguintes.

O inquérito foi constituído por duas partes, em que a primeira foi composta de perguntas sobre características gerais do gato, como a idade, a raça, o sexo e o estado reprodutivo, e a segunda parte sobre alterações clínicas e comportamentais do animal que o levaram à consulta. Em relação às alterações comportamentais, foram dadas algumas das opções mais comuns observadas no hipertiroidismo com base em diferentes referências bibliográficas (Bowen and Heath, 2005; Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013; Overall, 2013; Feldman *et al.*, 2015; Schaer and Gaschen, 2016; Ettinger, Feldman and Côté, 2017; Horwitz, 2018).

3.3.3. Análise estatística

A gestão dos dados foi realizada utilizando o *software* da Excel Office 365 (Microsoft® Corporation, Redmond, Washington, EUA) e para a análise estatística dos dados foi utilizado o *software* R® (R Development Core Team, 2017).

Para a análise estatística, foi aplicado o teste do Qui-quadrado, indicado para testar a associação entre as categorias de variáveis de tipo qualitativo, o tipo de alteração comportamental registado e a concentração sérica de T₄ total. Utilizou-se o teste exato de Fisher, na medida em que não se encontravam satisfeitas as condições de aplicação do Qui-quadrado (<20% células com frequências esperadas < 5 e nenhuma frequência esperada < 1).

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

As informações recolhidas sobre os gatos pertencentes ao grupo-controlo e ao grupo hipertiroideus encontram-se descritas em tabelas no anexo I e no anexo II, respetivamente.

No grupo-controlo foram incluídos 80 gatos em que 59 não apresentavam raça definida sendo, por isso, designados por Europeus comuns ou gatos domésticos de pelo curto. Os restantes 21 foram distribuídos por cinco raças diferentes. Quanto ao grupo de gatos hipertiroideus, estão incluídos 26 gatos europeus comuns e um gato de cada uma das seguintes raças: Persa, Bosques da Noruega, Azul da Rússia, e Ragdoll (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das frequências absoluta e relativa das raças dos gatos de cada grupo.

	GRUPO-CONTROLO		GRUPO HIPERTIROIDEU	
Raça	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Europeu Comum	59	73,8	26	86,8
Persa	12	15	1	3,3
Siamês	4	5	-	-
Bosques da Noruega	3	3,8	1	3,3
Bengal	1	1,2	-	-
Maine Coon	1	1,2	-	-
Azul da Rússia	-	-	1	3,3
Ragdoll	-	-	1	3,3
Total	80	100	30	100

Em relação ao sexo e estado reprodutivo, no grupo-controlo contabilizaram-se 37 machos orquiectomizados (46,2%) e quatro inteiros (5%), e 27 fêmeas ovariectomizadas (33,8%) e 12 inteiras (15%), como se observa na tabela 5.

Tabela 5. Distribuição das frequências absoluta e relativa do sexo e estatuto reprodutivo dos gatos do grupo-controlo.

			Estado reprodutivo		Total
			Fértil	Castrado	
Sexo	Macho	Frequência absoluta	4	37	41
		Frequência relativa (%)	5	46,2	51,2
	Fêmea	Frequência absoluta	12	27	39
		Frequência relativa (%)	15	33,8	48,8
Total		Frequência absoluta	16	64	80
		Frequência relativa (%)	20	80	100

Enquanto que na caracterização do grupo hipertiroideu contabilizaram-se 12 machos castrados (40%) e dois inteiros (6,7%), e 15 fêmeas ovariectomizadas (50%) e apenas uma fértil (3,3%). Os dados sobre as frequências absoluta e relativa do sexo e estado reprodutivo do grupo hipertiroideus encontram-se resumidos na tabela 6.

Tabela 6. Distribuição das frequências absoluta e relativa do sexo e estatuto reprodutivo dos gatos do grupo hipertiroideu.

			Estado reprodutivo		Total
			Fértil	Castrado	
Sexo	Macho	Frequência absoluta	2	12	14
		Frequência relativa (%)	6,7	40	46,7
	Fêmea	Frequência absoluta	1	15	16
		Frequência relativa (%)	3,3	50	53,3
Total		Frequência absoluta	3	27	30
		Frequência relativa (%)	10	90	100

A distribuição por classes da idade dos gatos incluídos no grupo-controlo e no grupo hipertiroideu pode ser consultada no gráfico 2. No grupo-controlo, a idade mínima registada foi de oito anos e a máxima de 19 anos, obtendo-se uma média de 13,2 anos com um desvio padrão de $\pm 2,86$ e uma mediana de 13,5 anos. Em comparação, no grupo de gatos hipertiroideos, a idade mínima registada foi de oito anos e a máxima de 20 anos, obtendo-se uma média de 13,8 anos com um desvio padrão de $\pm 3,20$ e uma mediana de 14 anos.

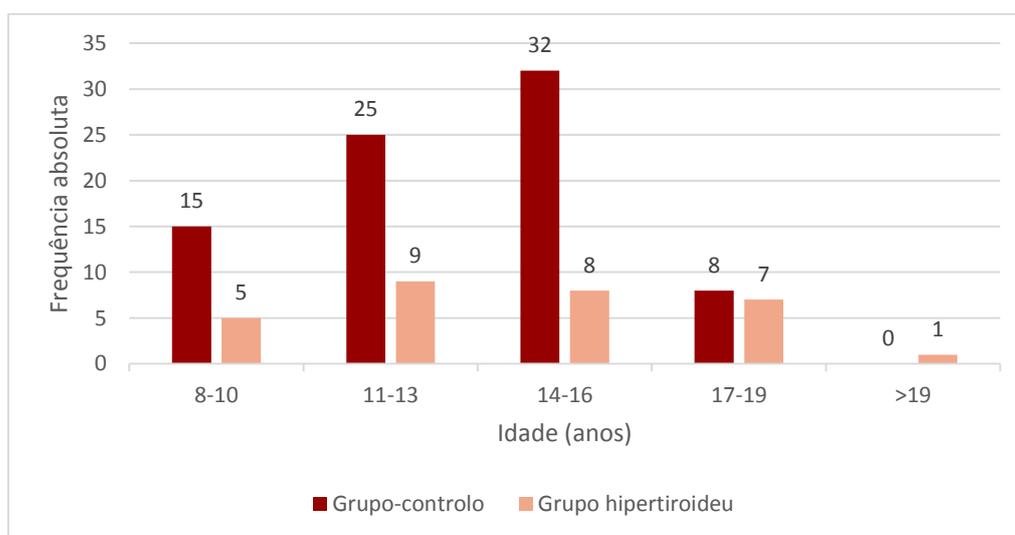


Gráfico 2. Distribuição da idade dos gatos da amostra.

4.2. Alterações comportamentais

Do preenchimento dos inquéritos do grupo-controlo (80 gatos), conseguiu aferir-se que 63 dos gatos não apresentavam alterações comportamentais que os tutores achassem pertinentes, perfazendo 78,8% do grupo. Neste grupo identificaram-se dez casos de ansiedade generalizada (12,5%), seis casos de agressividade em ambiente de consulta no veterinário (7,5%) e três de periúria. Para além destes, houve um gato que vocalizava excessivamente e um outro que tinha um hábito de *grooming* excessivo.

Em relação ao grupo dos gatos hipertiroideos, as exibições de vocalização excessiva (n=9), de ansiedade generalizada (n=8) e de hiperatividade (n=8) eram as alterações mais prevalentes nestes gatos, afetando 30%, 26,7% e 26,7% do grupo, respetivamente.

Também surgiram oito gatos (26,7%) sem quaisquer alterações comportamentais, segundo os tutores. De seguida, foram registadas demonstrações de agressividade em consulta em cinco gatos (16,7%) e exibição de depressão/isolamento noutros quatro (13,3%).

Na tabela 7, encontram-se todas as alterações comportamentais identificadas pelos tutores dos gatos, tanto no grupo-controlo como no grupo de gatos hipertiroideos, e as respetivas prevalências. De notar, que cada gato poderia apresentar mais do que uma alteração comportamental em simultâneo, e, por isso, as somas das prevalências de cada grupo não equivalem a 100%.

Tabela 7. Alterações de comportamento identificadas e reportadas pelos tutores dos gatos.

Grupo	Alterações comportamentais	Prevalência
Grupo-controlo	Sem alterações	78,8% (63/80)
	Ansiedade generalizada	12,5% (10/80)
	Agressividade no veterinário	7,5% (6/80)
	Periúria	3,8% (3/80)
	Vocalização excessiva	1,3% (1/80)
	<i>Grooming</i> excessivo	1,3% (1/80)
Grupo hipertiroideos	Vocalização excessiva	30% (9/30)
	Ansiedade generalizada	26,7% (8/30)
	Hiperatividade	26,7% (8/30)
	Sem alterações	26,7% (8/30)
	Agressividade no veterinário	16,7% (5/30)
	Depressão/Isolamento	13,3% (4/30)

4.3. A relação entre alterações comportamentais e a concentração sérica de T₄ total

Os resultados da concentração sérica de T₄ total de cada gato na altura do diagnóstico, estão presentes no anexo II, com os quais se pode realizar dois gráficos, 3 e 4, e onde se pode verificar que os valores no grupo-controlo variam entre 0,8 e 2,9 µg/dL

(média = 1,6 e desvio-padrão = $\pm 0,495$), e os valores no grupo hipertiroideu variam entre 4,9 e 23,4 $\mu\text{g/dL}$ (média = 10,2 e desvio-padrão = $\pm 4,467$).

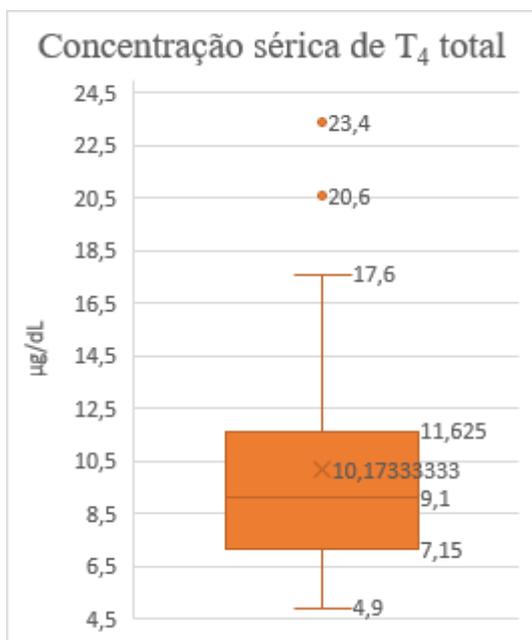


Gráfico 4. Caixa de bigodes com distribuição dos valores de concentração de T_4 total dos gatos hipertiroideus.

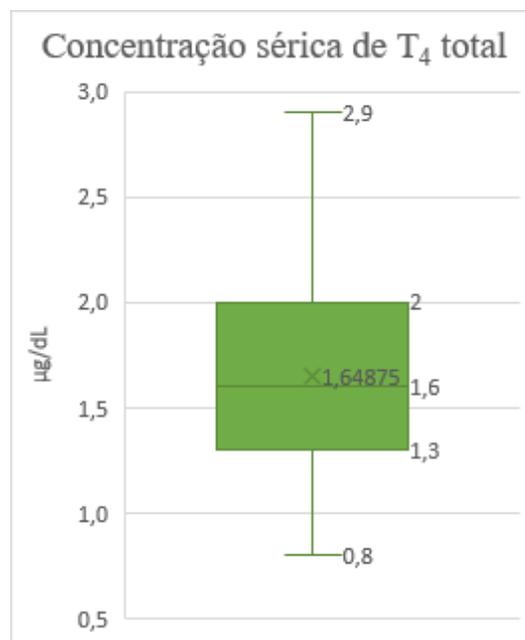


Gráfico 3. Caixa de bigodes com distribuição dos valores de concentração de T_4 total dos gatos saudáveis.

Um dos objetivos do estudo pretendia relacionar a concentração sérica de T_4 total com uma alteração ou um conjunto de alterações comportamentais identificadas pelos tutores. De modo a concretizar este objetivo, foi aplicado o teste do Qui-quadrado, indicado para testar a associação entre as categorias de variáveis de tipo qualitativo. Pelo facto da amostra ser diminuta, as condições de aplicação do Qui-Quadrado não se encontravam satisfeitas para testar a relação entre uma única alteração comportamental e a concentração sérica basal de T_4 total (<20% células com frequências esperadas < 5 e nenhuma frequência esperada < 1). Deste modo, utilizou-se o teste exato de Fisher e as alterações comportamentais tiveram de ser obrigatoriamente divididas por grupos. Esta análise estatística foi realizada no *software* R (R Development Core Team, 2017).

De forma a proceder ao teste de Fisher, as alterações comportamentais tiveram que ser divididas por três grupos e os diferentes valores de T_4 total distribuídos em três intervalos, cuja distribuição está projetada no gráfico 5, porque certas alterações

comportamentais eram maioritariamente exibidas em conjunto com outras e tinham valores de T₄ total similares. Desta forma, a depressão/isolamento ficou agrupada com a vocalização excessiva e a ansiedade generalizada, enquanto a agressividade e a hiperatividade, com ou sem outros comportamentos associados, foram colocadas no mesmo grupo (Tabela 8). Posteriormente as concentrações séricas de T₄ total, foram separadas em três categorias representativas da distribuição das concentrações séricas de T₄ total, contabilizando o primeiro intervalo o número de observações da concentrações séricas de T₄ total < 7,20 µg/dL (correspondente ao primeiro quartil), o segundo intervalo correspondente ao número de observações da concentrações séricas de T₄ total entre 7,20 µg/dL e 11,50 µg/dL e o último intervalo acima de 11,50 µg/dL (terceiro quartil) (Tabela 9).

As hipóteses estatísticas compreendem H₀ e H₁, sendo que H₀: O nível sérico de T₄ total é independente das alterações comportamentais apresentadas; e H₁: Existe uma associação entre o nível sérico de T₄ total e as alterações comportamentais apresentadas. A regra de decisão para $\alpha=0.05$, dita que se $p \geq 0,05$ não se rejeita H₀, e se $p < 0,05$ rejeita-se H₀.

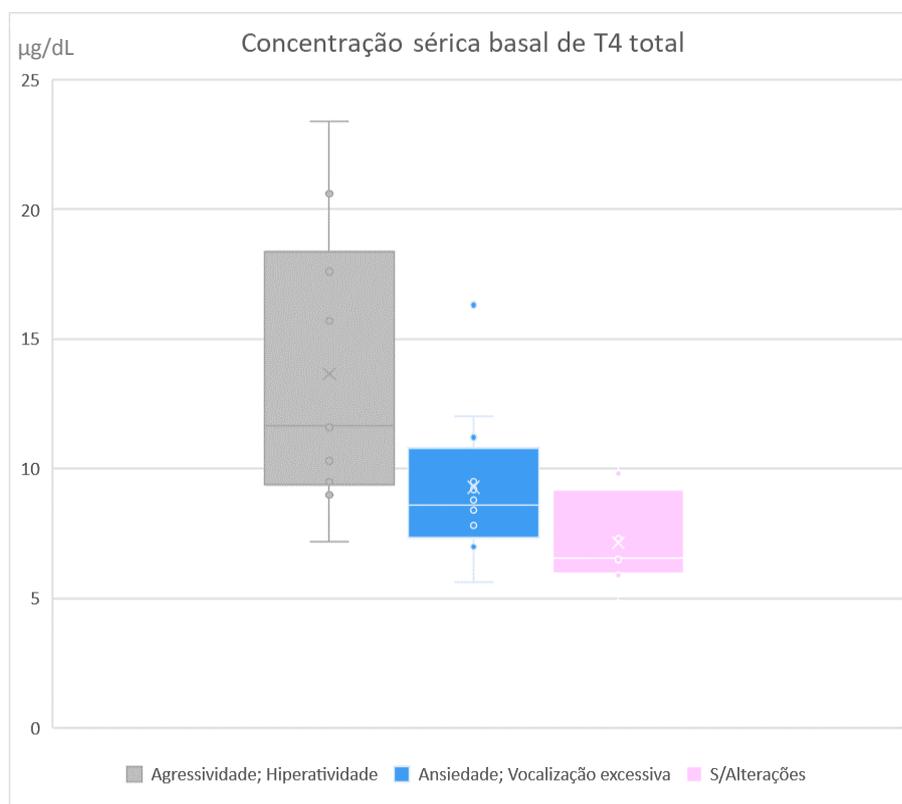


Gráfico 5. Distribuição dos valores de T₄ total (µg/dL) por grupo de alterações comportamentais.

Tabela 8. Descritivos dos valores de T₄ total por grupo de alterações comportamentais agrupadas.

Alterações comportamentais	N	Mínimo (µg/dL)	Máximo (µg/dL)	Mediana	Média	Desvio padrão
Agressividade; Hiperatividade	10	7.2	23.4	11.65	13.66	±5.40
Ansiedade; Vocalização excessiva	12	5.6	16.3	8.60	9.28	±2.82
Sem alterações	8	4.9	10.1	6.55	7.15	±1.86
TOTAL	30	4.9	23.40	9.10	10.17	±4.47

Tabela 9. Distribuição de frequências absolutas, relativas e residuais ajustados dos grupos de alterações comportamentais dos gatos do estudo, por nível de T₄ total.

		Concentração sérica de T ₄ total				
		< 7,2 µg/dL	7.2-11,5 µg/dL	> 11,5 µg/dL	Total	
Grupos	Agressividade; Hiperatividade	Frequência	0	4	6	10
		Percentagem	0%	13%	20%*	33%
	Depressão/Isolamento - Ansiedade generalizada - Vocalização excessiva	Frequência	2	8	2	12
		Percentagem	7%	27%*	7%	40%
	Sem Alterações	Frequência	5	3	0	8
		Percentagem	17%*	10%	0%	27%
Total	Frequência	7	15	8	30	
	Percentagem	23%	50%	27%	100.0%	

Através da aplicação do teste exato de Fisher aos dados da última tabela, observa-se uma associação significativa entre a alteração ou conjunto de alterações comportamentais, e a concentração sérica basal de T₄ total ($p = 0.0046$), sendo que existe uma associação relativa entre o conjunto que inclui a agressividade e a hiperatividade com valores de concentração sérica de T₄ total maiores que 11,5 µg/dL, e entre o conjunto de ansiedade generalizada, depressão e vocalização excessiva com mensurações de T₄ total entre 7,2 e 11,5 µg/dL.

5. DISCUSSÃO

A área do comportamento felino continua a ser uma área relativamente minorizada em contexto de clínica, apesar de certos sinais ou alterações de comportamento serem os primeiros, ou, mesmo os únicos, sinais de doenças subjacentes. (Bowen and Heath, 2005; Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013) Apesar das alterações comportamentais serem já parte integrante do quadro clínico típico do hipertiroidismo felino, não foi encontrado nenhum estudo ou trabalho desenvolvido sobre a prevalência destas mesmas alterações nos gatos hipertiroideus ou mesmo da influência das hormonas tiroideias no comportamento destes animais (Feldman *et al.*, 2015) O único estudo feito nesta área comparando a concentração sérica de hormonas tiroideias e alterações comportamentais foi realizado em cães, em que se verificou que no grupo que apresentava problemas comportamentais, estes tendiam a ter valores de T₄ total mais elevados que outros sem alterações comportamentais. (Carter *et al.*, 2009) Desta forma, o presente estudo é considerado inovador na área de medicina felina, não existindo termo de comparação.

No grupo de gatos com hipertiroidismo, a idade média foi de 13,8 anos, com idades compreendidas entre os oito e os 20 anos de idade, o que está de acordo com dados reportados desde 1983 até ao dia de hoje, em que as idades médias reportadas foram de 13 anos. (Peterson *et al.*, 1983; Feldman *et al.*, 2015)

Dos 30 gatos hipertiroideus, catorze eram machos, perfazendo 46,7% do total, em oposição aos 53,3% de fêmeas incluídas neste grupo, em conformidade com dois estudos relativamente recentes que relatavam um maior risco de desenvolvimento da doença em

fêmeas (Edinboro *et al.*, 2004; Olczak *et al.*, 2005). Considerando o estado reprodutivo dos mesmos, 10% eram inteiros e 90% eram castrados. Apesar da alta frequência de hipertiroidismo em gatos castrados, as referências bibliográficas indicam que o estado reprodutivo não tem qualquer tipo de influência no desenvolvimento do hipertiroidismo em gatos (Kass *et al.*, 1999; Olczak *et al.*, 2005). Tal facto, pode ser explicado pela reduzida dimensão da amostra e pela recomendação do hospital a todos os clientes com gatos para fazerem orquiectomia e ovariectomia para evitar uma futura reprodução.

Em relação aos gatos hipertiroideos, as raças variaram entre o Europeu comum, o Persa, o Ragdoll, o Azul da Rússia e o Bosques da Noruega. De acordo com a bibliografia, a raça Siamesa e a raça Himalaia são duas raças geneticamente aparentadas que têm significativamente menor risco de desenvolver hipertiroidismo (Scarlett, Moise and Rayl, 1988; Kass *et al.*, 1999; Olczak *et al.*, 2005; Wakeling *et al.*, 2009). Este grupo não incluiu os Siameses nem os Himalaias, apesar de existirem clientes do hospital com gatos de raça Siamesa com mais de oito anos de idade.

No grupo-controlo, tínhamos 17 gatos (21,2%) com diferentes alterações comportamentais, variando entre periúria, *grooming* excessivo, ansiedade generalizada, vocalização excessiva e agressividade no veterinário. Comparando os dois grupos, os problemas comportamentais apresentam uma maior prevalência no grupo de gatos hipertiroideos, afetando 22 de 30 gatos (73,3%), sendo que estes demonstraram vocalização excessiva, hiperatividade, ansiedade generalizada, agressividade no veterinário e/ou depressão/isolamento. Não existe termo de comparação prévio quanto à prevalência de alterações comportamentais em gatos com hipertiroidismo, no entanto, podemos extrapolar e comparar com a prevalência em humanos com tirotoxicose, que é, aproximadamente, de 50% (Burch, 2013).

A alteração comportamental mais prevalente no grupo-controlo foi a ansiedade generalizada (12,5%), seguida da agressividade no veterinário (7,5%). É de referir que não é necessário ter uma endocrinopatia como o hipertiroidismo, para que um gato apresente problemas comportamentais. Aliás, numa dissertação de mestrado realizada em Portugal é referido que 63,6% dos gatos saudáveis pertencentes ao estudo já demonstraram alguma vez uma alteração comportamental (Moreira, 2011). A ansiedade

e os medos/fobias têm duas vertentes determinantes no seu aparecimento: a genética e o ambiente. Deste modo, o comportamento de um gato saudável pode variar e ter ansiedade generalizada conforme o seu temperamento, as próprias características da espécie, uma socialização inadequada, as experiências aversivas/traumáticas, e por aprendizagem (Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013; Overall, 2013). Três dos gatos do grupo apresentavam periúria (3,8%), mesmo com valores de T₄ total normais e sem nenhuma doença associada. Como tal, este fenómeno poderá ser explicado por aversão ao substrato usado na liteira, por problemas em aceder à liteira (devido à localização ou a outros gatos da casa) ou por situações pontuais de *stress*. (Landsberg, Hunthausen and Ackerman, 2013) Outro gato apresentava um comportamento de *grooming* excessivo (1,3%) com uma frequência muito elevada durante o dia, que muitas vezes está associado a hipertiroidismo felino. (Schaer and Gaschen, 2016) No entanto, a concentração sérica basal de T₄ total deste gato estava dentro do intervalo de referência. Assim, este comportamento poderá estar associado a uma doença dermatológica primária, a condições dolorosas (ortopédicas, renais ou cálculos na bexiga), hiperestesia ou disfunção neurosensorial, ou um distúrbio compulsivo. (Horwitz, 2018)

No grupo de gatos hipertiroideos, a hiperatividade perfeitou 26,7% da totalidade do grupo. No entanto, num estudo feito em 1983 com 131 gatos com hipertiroidismo, 76% dos mesmos sofriam de um aumento de atividade física (Peterson *et al.*, 1983). Quanto à prevalência de agressividade em gatos hipertiroideos, foram encontradas duas referências com prevalências divergentes de 8% e 25%, em oposição aos 16,7% do presente estudo (Feldman *et al.*, 2015; Horwitz, 2018). Esta discrepância de resultados pode ser devida à diminuta dimensão das amostras estudadas em todos os casos.

O presente estudo foi feito no contexto de um estágio curricular num hospital veterinário. Assim, o período de tempo para o estudo foi limitado, e alguns pacientes não foram incluídos devido à falta de consentimento dos tutores ou à falta de informação médica nas fichas dos pacientes, como por exemplo, os valores de concentração sérica de T₄ total, que eram essenciais para a entrada destes gatos no estudo. Por ser um estudo baseado na perspetiva dos tutores sobre o comportamento dos seus gatos, tem algumas limitações em virtude da alta subjetividade individual da leitura da postura corporal e expressões faciais do gato, devido ao facto que nem todos os tutores sabem identificar sinais de depressão e agressividade, por exemplo. Como tal, o autor sugere que estudos

futuros relativos a este tema deveriam contemplar um aumento significativo da amostra utilizada, assim como, a implementação de uma escala objetiva das alterações comportamentais, de modo a produzir uma curva de correlação com o aumento da concentração sérica de T₄ total.

6. CONCLUSÃO

O hipertiroidismo felino é das endocrinopatias mais comuns em gatos geriátricos, e como tal, hoje em dia tem uma expressão clínica relativamente importante no dia-a-dia do médico veterinário, sendo essencial reconhecer na anamnese dada pelos tutores, o quadro sintomatológico e as alterações comportamentais sugestivas desta doença.

Nesta dissertação, concluiu-se que as alterações comportamentais mais prevalentes em gatos hipertiroideos foram a vocalização excessiva (30%), seguida pela hiperatividade e ansiedade generalizada com prevalências equivalentes de 26,7%. Ao nível da associação estatística entre as alterações comportamentais e a concentração sérica de T₄ total, observou-se a existência de uma relação significativa entre estas duas variáveis, sendo que o grupo de alterações de hiperatividade e agressividade está associado a valores muito elevados da hormona T₄ total.

Esta associação das áreas de endocrinologia e comportamento animal tem uma forte carência de estudos e trabalhos desenvolvidos, e, como tal, o desenvolvimento de estudos futuros e mais detalhados é essencial para a compreensão da influência do sistema endócrino no comportamento dos indivíduos.

Os resultados indiciam que a realização de estudos futuros, contemplem não só o aumento da dimensão da amostra estudada, como melhorem a classificação dos comportamentos e suas alterações, de forma a que seja possível a clarificação quanto à relação entre o grau de agressividade e hiperatividade com o aumento da concentração sérica de T₄ total.

BIBLIOGRAFIA

Ahmed, O. M., El-Gareib, A. W., El-bakry, A. M., Abd El-Tawab, S. M. & Ahmed, R. G. (2008) Thyroid hormones states and brain development interactions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 26: 147–209. Doi 10.1016/j.ijdevneu.2007.09.011.

Aucoin, D. P., Peterson, M. E., Hurvitz, A. I., Drayer, D. E., Lahita, R. G., Quimby, F. W. & Reidenberg, M. M. (1985) Propylthiouracil-induced immune-mediated disease in the cat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 234: 13–18.

Barber, L. G. (2007) Thyroid Tumors in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 37: 755–773. Doi 10.1016/j.cvsm.2007.03.008.

Barberet, V., Baeumlin, Y., Taeymans, O., Duchateau, L., Peremans, K., van Hoek, I., Daminet, S. & Saunders, J. H. (2010) Pre- and post-treatment ultrasonography of the thyroid gland in hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51: 324–330. Doi 10.1111/j.1740-8261.2009.01656.x.

Behrend, E. N. (2006) Update on Drugs Used to Treat Endocrine Diseases in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 36: 1087–1105. Doi 10.1016/j.cvsm.2006.05.007.

Bianco, A. C. & Kim, B. W. (2006) Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 116: 2571–2579. Doi 10.1172/JCI29812.express.

Birchard, S. J. (2006) Thyroidectomy in the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21: 29–33. Doi 10.1053/j.ctsap.2005.12.005.

Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebak, N. E. & Main, K. M. (2006) Environmental chemicals and thyroid function, *European Journal of Endocrinology*, 154: 599–611. Doi 10.1530/eje.1.02128.

- Bond, B. R., Fox, P. R., Peterson, M. E. & Skavaril, R. V. (1988) Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192: 1546–1549.
- Bowen, J. & Heath, S. (2005) Behaviour problems in small animals: Practical advice for the veterinary team, St. Louis, Saunders Elsevier.
- Brent, G. A. (2012) Science in medicine Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 122: 3035–3043. Doi 10.1172/JCI60047.three.
- Broome, M. R. (2006) Thyroid Scintigraphy in Hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21: 10–16. Doi 10.1053/j.ctsap.2005.12.002.
- Broussard, J. D., Peterson, M. E. & Fox, P. R. (1995) Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206: 302–305.
- Brown, R. S., Keating, P., Livingston, P. G. & Bullock, L. (1992) Thyroid Growth Immunoglobulins in Feline Hyperthyroidism. *Thyroid*, 2: 125–130. Doi 10.1089/thy.1992.2.125.
- Bucknell, D. G. (2000) Feline hyperthyroidism: Spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Australian Veterinary Journal*, 78: 462–465. Doi 10.1111/j.1751-0813.2000.tb11858.x.
- Burch, H. B. (2013) Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism. In *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* ed. Braverman, L. E. and Cooper, D. S., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, p. 434.
- Bürgi, H. (2010) Iodine excess. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24: 107–115. Doi 10.1016/j.beem.2009.08.010.
- Carney, H. C., Ward, C. R., Bailey, S. J., Bruyette, D. S., Dennis, S., Ferguson, D. C., Hinc, A. & Rucinsky, A. R. (2016) 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18: 400–416. Doi 10.1177/1098612X16643252.

Carter, G. R., Scott-Moncrieff, J. C., Luescher, A. U. & Moore, G. (2009) Serum total thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations in dogs with behavior problems. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. Elsevier Inc, 4: 230–236. Doi 10.1016/j.jveb.2009.06.006.

Clark, D. P. & Pazdernik, N. J. (2016) *Biotechnology*. Academic Cell.

Connolly, D. J., Guitian, J., Boswood, A. & Neiger, R. (2005) Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7: 289–300. Doi 10.1016/j.jfms.2005.01.002.

Crowell-Davis, S. L. (2008) Motivation for pet ownership and its relevance to behavior problems. *Understanding Behavior*, 30: 423–428.

Damiet, S., Kooistra, H. S., Fracassi, F., Graham, P. A., Hibbert, A., Lloret, A., Mooney, C. T., Neiger, R., Rosenberg, D., Syme, H. M., Villard, I. & Williams, G. (2014) Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *Journal of Small Animal Practice*, 55: 4–13. Doi 10.1111/jsap.12157.

Daniel, G. B. & Neelis, D. A. (2014) Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*. Elsevier, 44: 24–34. Doi 10.1053/j.semnuclmed.2013.08.007.

Doerge, D. R. & Sheehan, D. M. (2002) Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environmental Health Perspectives*, 110: 349–353. Doi 10.1289/ehp.02110s3349.

Duntas, L. H. (2010) Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95: 5180–5188. Doi 10.1210/jc.2010-0191.

Dyce, K. M., Sack, W. O. and Wensing, C. J. G. (2010) *Textbook of Veterinary Anatomy*, St. Louis, Elsevier, pp. 402 - 405

Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L. & Glickman, L. T. (2004) Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. United States, 224: 879–886.

- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C. & Glickman, L. T. (2010) Feline Hyperthyroidism: Potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12: 672–679.
- Gereben, B., Zavacki, A. M., Ribich, S., Kim, B. W., Huang, S. A., Simonides, W. S., Zeöld, A. & Bianco, A. C. (2008) Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews*, 29: 898–938. Doi 10.1210/er.2008-0019.
- Grauer, G. F. (2010) Hyperthyroidism: A view from the urinary tract. In *CVC in Kansas City Proceedings*, Kansas City, CVC, pp. 1–3.
- Graves, T. K. (2017) Feline Hyperthyroidism. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* ed. Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E., Elsevier, St. Louis, pp. 4236–4255
- Greco, D. S. & Davidson, A. P. (2017) *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Endocrinology and Reproduction* ed. D. S. Greco and A. P. Davidson. Wiley Blackwell, Hoboken.
- Greenspan, F. S. (2001) The thyroid gland. In *Gardner's Basic and Clinical Endocrinology* ed. Greenspan, F. S., New York, Lange Medical Books/ McGraw Hill, p. 201.
- Gunn-Moore, D. (2005) Feline Endocrinopathies. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 35: 171–210. Doi 10.1016/j.cvsm.2004.09.002.
- Hagenbuch, B. (2007) Cellular entry of thyroid hormones by organic anion transporting polypeptides. *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism*, 21: 209–221. Doi 10.1016/j.beem.2007.03.004.
- Harvey, A. M., Hibbert, A., Barrett, E. L., Day, M. J., Quiggin, A. V., Brannan, R. M. & Caney, S. M. (2009) Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *Journal of Feline*, 11: 96–106. Doi 10.1016/j.jfms.2008.05.007.
- Herrtage, M. E. (2016) Endocrine Disorders. In *Clinical Medicine of the Dog and Cat* ed Schaer, M. & Gaschen, F., Florida, CRC Press, pp. 387–448.

- Hibbert, A., Gruffydd-Jones, T., Barrett, E. L., Day, M. J. & Harvey, A. M. (2009) Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 116–124. Doi 10.1016/j.jfms.2008.02.010.
- van Hoek, I., Lefebvre, H. P., Peremans, K., Meyer, E., Croubels, S., Vandermeulen, E., Kooistra, H. S., Saunders, J. H., Binst, D. & Daminet, S. (2009) Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domestic Animal Endocrinology*, 36: 45–56. Doi 10.1016/j.domaniend.2008.10.001.
- Hoening, M. and Ferguson, D. C. (1989) Impairment of glucose tolerance in hyperthyroid cats. *Journal of Endocrinology*, 121: 249–251. Doi 10.1677/joe.0.1210249.
- Hoffman, G., Marks, S. L., Taboada, J., Hosgood, G. L. & Wolfsheimer, K. J. (2003) Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5: 77–82. Doi 10.1016/S1098-612X(02)00095-5.
- Horwitz, D. F. (2018) Blackwell’s Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Canine and Feline Behavior. Blackwell Publishing, Hoboken.
- Hui, T. Y., Bruyette, D. S., Moore, G. E. & Scott-Moncrieff, J. C. (2015) Effect of feeding an iodine-restricted diet in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29: 1063–1068. Doi 10.1111/jvim.13368.
- Jeffreys, A. B. & Water, D. J. (2010) Endocrine System. In *Atlas of feline anatomy for veterinarians* ed. Hudson, L. C. & Hamilton, W. P., Teton NewMedia, Jackson, pp. 129-136.
- Jepson, R. (2011) Feline systemic hypertension. Classification and pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13: 25–34. Doi 10.1016/j.jfms.2010.11.007.
- Johnson, L. A., Ford, H. C., Tarttelin, M. F. & Feek, C. M. (1992) Iodine content of commercially-prepared cat foods. *New Zealand Veterinary Journal*, 40: 18–20. Doi 10.1080/00480169.1992.35691.

- Kass, P. H., Peterson, M. E., Levy, J. K., James, K., Becker, D. V. & Cowgill, L. D. (1999) Evaluation of Environmental, Nutritional, and Host Factors in Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13: 323–329.
- Kennedy, R. L., Thoday, K. L. & Mooney, C. T. (1989) Lack of thyroid stimulatory activity in the serum of hyperthyroid cats. *Autoimmunity*, 3: 317–318. Doi 10.3109/08916938908997102.
- Kintzer, P. P. (1994) Considerations in the treatment of feline hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. Elsevier, 24: 577–585. Doi 10.1016/S0195-5616(94)50060-3.
- Klein, I. & Danzi, S. (2007) Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116: 1725–1735. Doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.
- Kobayashi, D. L., Peterson, M. E., Graves, T. K., Lesser, M. & Nichols, C. E. (1990) Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4: 58–62.
- Kobayashi, R., Yamada, N., Kitamori, T., Kitamori, F. & Sato, K. (2014) Follicular Thyroid Carcinoma Characterized by Abundant Stromal Components with Chondroid and Osseous Metaplasia in a Dog. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 76: 1161–1164. Doi 10.1292/jvms.13-0529.
- Köhrle, J. (1999) Local activation and inactivation of thyroid hormones: The deiodinase family. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 151: 103–119. Doi 10.1016/S0303-7207(99)00040-4.
- Landsberg, G., Hunthausen, W. & Ackerman, L. (2013) Behavior Problems of the Dog & Cat. Saunders Elsevier. Doi 10.15713/ins.mmj.3.
- Lécuyer, M., Prini, S., Dunn, M. E. & Doucet, M. Y. (2006) Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Canadian Veterinary Journal*, 47: 131–135.
- Lucke, V. M. (1964) An Histological Study of Thyroid Abnormalities in the Domestic Cat. *Journal of Small Animal Practice*, 5: 351–358.

- Manna, D., Roy, G. & Muges, G. (2013) Antithyroid drugs and their analogues: Synthesis, structure and mechanism of action. *Accounts of Chemical Research*, XXX: A-J.
- Mardell, E. (2013) Diagnosis and management of feline hyperthyroidism. *In Practice*, 35: 162–170. Doi 10.1136/inp.f2013.
- Martin, K. M., Rossing, M. A., Ryland, L. M., DiGiacomo, R. F. & Freitag, W. A. (2000) Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217: 853–856.
- Maxie, M. G. (2007) Neoplasms of the thyroid gland. In *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals* ed. Maxie, M. G., St. Louis, Saunders Elsevier, p. 96.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R. E. & Erb, H. N. (2007) Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9: 124–132. Doi 10.1016/j.jfms.2006.09.004.
- 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)? *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 75: 201–212. Doi 10.1080/15287394.2012.652054.
- 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. *Veterinary Pathology*, 36: 117–124.
- Milner, R. J., Channell, C. D., Levy, J. K. & Schaer, M. (2006) Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228: 559–563. Doi 10.2460/javma.228.4.559.
- Mooney, C. T. (2002) Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4: 167–169. Doi 10.1053/jfms.2002.0177.
- Mooney, C. T., Little, C. J. & Macrae, A. W. (1996) Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *Journal of the*

American Veterinary Medical Association, 208: 2004—2008.

Morrow, L., Adams, V. J. & Elliott, J. (2009) Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence and predictors of its development. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23.

Mullur, R., Liu, Y.-Y. & Brent, G. A. (2014) Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*, 94: 355–382. Doi 10.1152/physrev.00030.2013.

Mumma, R. O., Rashid, K. A., Shane, B. S., Scarlett-Kranz, J. M., Hotchkiss, J. H., Eckerlin, R. H., Maylin, G. A., Lee, C. Y., Rutzke, M. & Gutenmann, W. H. (1986) Toxic and protective constituents in pet foods. *American Journal of Veterinary Research*, United States, 47: 1633–1637.

Naan, E. C., Kirpensteijn, J., Kooistra, H. S. & Peeters, M. E. (2006) Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Surgery*, 35: 287–293. Doi 10.1111/j.1532-950X.2006.00146.x.

Nap, A. M. P., Pollak, Y., van den Brom, W. E. & Rijnberk, A. (1994) Quantitative Aspects of Thyroid Scintigraphy With Per technetate in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8: 302–303.

Nelson, R. W. (2014) Endocrine Disorders. In *Small Animal Internal Medicine* ed Nelson, R. W. & Couto, C. G., Elsevier, St. Louis, pp. 760-771.

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: 395–402.

Norsworthy, G. D., Adams, V. J., McElhaney, M. R. & Milios, J. A. (2002) Palpable thyroid and parathyroid nodules in asymptomatic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4: 145–151. Doi 10.1053/jfms.2001.0163.

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. *New Zealand Veterinary Journal*, 53: 53–58.

Overall, K. L. (2013) *Manual of Clinical Behavioral Medicine for Dogs and Cats*, St. Louis, Elsevier, pp. 312-457. Doi 10.15713/ins.mmj.3.

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. *Journal of Clinical Investigation*, 80: 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: 331–338.

Peterson, M. E., Kintzer, P. P., Cavanagh, P. G., Fox, P. R., Ferguson, D. C., Johnson, G. F. & Becker, D. V. (1983) Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183: 103–110.

Peterson, M. E. (1984) Feline Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 14: 809–826.

Peterson, M. E., Hurvitz, A. I., Leib, M. S., Cavanagh, P. G. & Dutton, R. E. (1984) Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184: 806–808.

Peterson, M. E. (2006) Diagnostic Tests for Hyperthyroidism in Cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21: 2–9. Doi 10.1002/9781118997093.ch29.

Peterson, M. E. (2011) Treatment of severe, unresponsive, or recurrent hyperthyroidism. In *Proceedings of the 2011 American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)*, pp. 104–106. Doi: 10.1016/B978-0-323-22652-3.00021-9.

Peterson, M. E. (2012) Hyperthyroidism in Cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14: 804–818. doi: 10.1177/1098612X12464462.

Peterson, M. E. (2013) More Than Just T4: Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15: 765–777. Doi 10.1177/1098612X13500426.

Peterson, M. E. (2013) Feline Hyperthyroidism. In *Clinical Endocrinology of Companion Animals*, Iowa, Wiley Blackwell, pp. 295-310.

Peterson, M. E. & Becker, D. V. (1995) Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207: 1422–1428.

Peterson, M. E. & Broome, M. R. (2012) Hyperthyroid Cats on Long-Term Medical Treatment Show a Progressive Increase in the Prevalence of Large Thyroid Tumors, Intrathoracic Thyroid Masses, and Suspected Thyroid Carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26: 1523.

Peterson, M. E. & Broome, M. R. (2014) Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 00: 1–12. Doi 10.1111/vru.12165.

Peterson, M. E. & Gamble, D. A. (1990) Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197: 1203–1208.

Peterson, M. E., Graves, T. K. & Cavanagh, I. (1987) Serum Thyroid Hormone Concentrations Fluctuate in Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1: 142–146. Doi 10.1111/j.1939-1676.1987.tb02002.x.

Peterson, M. E., Graves, T. K. & Gamble, D. A. (1990) Triiodothyronine (T3) Suppression Test: An Aid in the Diagnosis of Mild Hyperthyroidism in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4: 233–238. Doi 10.1111/j.1939-1676.1990.tb03114.x.

Peterson, M. E., Johnson, G. F. & Andrews, L. K. (1979) Spontaneous hyperthyroidism in the cat. In *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine*. Seattle, Washington, p. 108.

Peterson, M. E., Kintzer, P. P. & Hurvitz, A. I. (1988) Methimazole Treatment of 262 Cats With Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2: 150–157. Doi 10.1111/j.1939-1676.1988.tb02812.x.

Peterson, M. E., Livingston, P. G. & Brown, R. S. (1987) Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Veterinary Immunology and*

Immunopathology, 16: 277–282. Doi 10.1016/0165-2427(87)90024-9.

Peterson, M. E., Melián, C. & Nichols, R. (2001) Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218: 529–536. Doi 10.2460/javma.2001.218.529.

Peterson, M. E. & Ward, C. R. (2007) Etiopathologic Findings of Hyperthyroidism in Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 37: 633–645. Doi 10.1016/j.cvsm.2007.05.001.

R Development Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. VERSION 3.4.1. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>

Rabié, A., Favre, C., Clavel, M. C. & Legrand, J. (1977) Effects of thyroid dysfunction on the development of the rat cerebellum, with special reference to cell death within the internal granular layer. *Brain Research*, 120: 521–531.

Reece, W. O. & Rowe, E. W. (2018) *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals*, Hoboken, Wiley Blackwell, pp. 157-159.

Refsal, K. R., Nachreiner, R. F., Stein, B. E., Currigan, C. E., Zendel, A. N. & Thacker, E. L. (1991) Use of the triiodothyronine suppression test for diagnosis of hyperthyroidism in ill cats that have serum concentration of iodothyronines within normal range. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, United States, 199: 1594–1601.

Reusch, C. E. & Tomsa, K. (1999) Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, United States, 215: 1297–1300.

Rijnberk, A. & Kooistra, H. S. (2010) *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*, Hannover, Schlütersche, pp. 55-92.

Rosenthal, F. D., Jones, C. & Lewis, S. I. (1976) Thyrotoxic vomiting. *British Medical Journal*, 2: 209–211. Doi 10.1136/bmj.2.6029.209.

- Sartor, L. L., Trepanier, L. A., Kroll, M. M., Rodan, I. & Challoner, L. (2004) Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18: 651–655. Doi 10.1892/0891-6640(2004)18<651:EASOTM>2.0.CO;2.
- Scarlett, J. M., Moise, N. S. & Rayl, J. (1988) Feline Hyperthyroidism : A Descriptive and Case-Control Study. *Preventive Veterinary Medicine*, 6: 295–309.
- Schenck, P. A. (2005) Effect of diet on development of feline hyperthyroidism. In *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, Florida, NAVC, pp. 609–611.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2015) Feline Hyperthyroidism. In *Canine and Feline Endocrinology* ed. Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C. E., Scott-Moncrieff, J. C. & Behrend, E. N., Elsevier, St. Louis, pp. 136-195
- Silva, J. E. (2003) The Thermogenic Effect of Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *Annals of Internal Medicine*, 139: 205–213.
- Smith, J. W., Evans, A. T., Costall, B. & Smythe, J. W. (2002) Thyroid hormones, brain function and cognition: A brief review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26: 45–60. Doi 10.1016/S0149-7634(01)00037-9.
- Stepien, R. L. (2011) Feline systemic hypertension: Diagnosis and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13: 35–43. Doi 10.1016/j.jfms.2010.11.008.
- Stepien, R. L., Rapoport, G. S. and Henik, R. A. (2007) Effect of measurement method on blood pressure findings in cats before and after treatment for hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17: 754.
- Studer, H., Peter, H. J. & Gerber, H. (1985) Toxic nodular goitre. *Clinics in endocrinology and metabolism*, England, 14: 351–372.
- Sullivan, P. (1993) Altered platelet indices in dogs with hypothyroidism and cats with hyperthyroidism. *American Journal of Veterinary Research*, United States, 54: 2004–2009.
- Syme, H. M. (2007) Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism.

Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, 37: 723–743. Doi 10.1016/j.cvsm.2007.05.011.

Syme, H. M. & Elliott, J. (2003) The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17: 754.

Trepanier, L. A. (2007) Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 37: 775–788. Doi 10.1016/j.cvsm.2007.03.004.

Vaisman, M., Rosenthal, D. & Carvalho, D. P. (2004) Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 48: 7–13. Doi 10.1590/S0004-27302004000100003.

Wakeling, J., Everard, A., Brodbelt, D., Elliott, J. & Syme, H. M. (2009) Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 50: 406–414. Doi 10.1111/j.1748-5827.2009.00756.x.

Ward, C. R. (2007) Feline Thyroid Storm. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 37: 745–754. Doi 10.1016/j.cvsm.2007.03.002.

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

Wedekind, K. J., Blumer, M. E., Huntington, C. E., Spate, V. & Morris, J. S. (2010) The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommended allowance. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 94: 527–539. Doi 10.1111/j.1439-0396.2009.00940.x.

White, H. L., Freeman, L. M., Mahony, O., Graham, P. A., Hao, Q. & Court, M. H. (2004) Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65: 586–591.

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. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 863–869. Doi 10.1111/j.1939-1676.2010.0550.x.

Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2010) Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 1086–1092. Doi 10.1111/j.1939-1676.2010.0566.x.

Wisner, E. R., Théon, A. P., Nyland, T. G. & Hornof, W. J. (1994) Ultrasonographic examination of the thyroid gland of hyperthyroid cats: Comparison to $^{99m}\text{TcO}_4$ -scintigraphy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 35: 53–58.

Yen, P. M. (2001) Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiological Reviews*, 81: 1097–1143.

ANEXO I – Caracterização dos gatos do grupo-controlo

Paciente	Idade (anos)	Raça	Sexo	Castrado?	T ₄ total (µg/dL)	Alterações comportamentais
1	13	Europeu comum (EC)	Macho	Sim	1,2	-
2	15	EC	Fêmea	Sim	1,8	-
3	11	EC	Macho	Sim	1,4	<i>Grooming</i> excessivo
4	13	Persa	Macho	Sim	1,3	-
5	14	EC	Fêmea	Sim	1,5	-
6	11	EC	Macho	Sim	1,2	Periúria
7	16	Persa	Macho	Sim	2	-
8	14	EC	Fêmea	Sim	2,4	-
9	14	EC	Fêmea	Sim	1,9	-
10	16	EC	Macho	Não	1,4	-
11	15	EC	Fêmea	Não	1,4	-
12	8	EC	Macho	Sim	1,7	-
13	11	EC	Macho	Sim	1,9	Periúria, agressividade
14	15	EC	Fêmea	Sim	2	-
15	17	EC	Fêmea	Não	2,9	-
16	16	Persa	Macho	Sim	1,2	-
17	8	Persa	Macho	Sim	1,3	-
18	15	Bosques	Fêmea	Sim	1,1	-
19	14	Persa	Macho	Sim	1,3	-
20	16	Persa	Fêmea	Não	2,6	-
21	17	Persa	Fêmea	Sim	1	-
22	16	Persa	Macho	Sim	2	Ansiedade generalizada
23	16	EC	Macho	Sim	2	Ansiedade generalizada, agressividade
24	15	EC	Macho	Sim	1,9	-
25	12	EC	Macho	Sim	2,4	Agressividade
26	12	EC	Macho	Não	2,9	-
27	16	EC	Fêmea	Sim	1,1	-
28	17	EC	Macho	Sim	2	-
29	16	EC	Macho	Sim	2,2	-

30	10	EC	Fêmea	Sim	2,1	-
31	18	EC	Macho	Sim	1,6	-
32	13	Bosques	Fêmea	Não	1,3	-
33	13	EC	Fêmea	Sim	1,2	-
34	12	EC	Fêmea	Sim	0,8	-
35	9	EC	Macho	Sim	1,5	-
36	11	EC	Macho	Sim	0,8	-
37	13	EC	Fêmea	Não	1	-
38	12	EC	Macho	Sim	2,2	Ansiedade
39	8	EC	Macho	Sim	2,6	-
40	15	EC	Macho	Sim	0,9	-
41	12	Siamês	Fêmea	Não	1,6	-
42	9	EC	Macho	Não	1,5	-
43	9	EC	Fêmea	Sim	2,7	-
44	15	EC	Macho	Sim	1,3	Ansiedade, vocalização excessiva
45	14	EC	Fêmea	Sim	1,8	-
46	7	Bengal	Macho	Sim	1,5	-
47	15	EC	Macho	Sim	1,5	Agressividade
48	15	EC	Fêmea	Sim	2,2	-
49	18	EC	Fêmea	Não	1,4	-
50	19	EC	Fêmea	Não	1,2	-
51	13	EC	Macho	Sim	2,1	-
52	16	EC	Fêmea	Não	0,9	-
53	14	EC	Macho	Sim	1,2	-
54	14	EC	Fêmea	Sim	1,4	Agressividade
55	12	EC	Macho	Sim	1,7	Ansiedade
56	13	EC	Macho	Sim	2,2	-
57	9	EC	Fêmea	Sim	0,9	-
58	16	Persa	Macho	Não	0,9	Periúria
59	12	EC	Fêmea	Sim	2,3	-
60	10	Maine Coon	Fêmea	Não	1,6	-
61	8	EC	Fêmea	Sim	2,1	Ansiedade
62	12	Persa	Fêmea	Sim	1,1	-
63	10	EC	Macho	Sim	1,6	-
64	12	EC	Macho	Sim	1,4	-
65	17	Bosques	Fêmea	Sim	1,3	-
66	16	EC	Fêmea	Sim	2,1	-
67	16	EC	Fêmea	Sim	1,6	-
68	16	EC	Macho	Sim	1,7	Ansiedade
69	11	EC	Macho	Sim	1,8	-
70	11	Persa	Fêmea	Não	1,9	Ansiedade
71	13	EC	Fêmea	Sim	2	Ansiedade, agressividade
72	13	EC	Fêmea	Sim	1,5	-

73	15	Siamês	Macho	Sim	1,6	-
74	15	EC	Macho	Sim	1,9	-
75	10	EC	Fêmea	Não	2	-
76	14	Persa	Fêmea	Sim	1,1	Ansiedade
77	8	EC	Macho	Sim	1,9	-
78	12	EC	Fêmea	Sim	1,7	-
79	8	Siamês	Macho	Sim	1,5	-
80	18	Siamês	Fêmea	Sim	1,2	-

ANEXO II – Caracterização dos gatos do grupo hipertiroideu

Paciente	Idade (anos)	Raça	Sexo	Castrado?	T ₄ total (µg/dL)	Alterações comportamentais
1	18	EC	Fêmea	Sim	8,4	Depressão/Isolamento
2	15	EC	Fêmea	Sim	7,2	Ansiedade generalizada
3	8	EC	Fêmea	Sim	20,6	Hiperatividade, vocalização excessiva, ansiedade
4	12	EC	Fêmea	Sim	9,5	Hiperatividade, vocalização excessiva
5	16	EC	Fêmea	Sim	10,1	-
6	13	EC	Fêmea	Sim	11,7	Hiperatividade, agressividade
7	20	EC	Macho	Sim	9,2	Ansiedade, depressão/isolamento
8	14	Azul da Rússia	Macho	Sim	8,4	Vocalização excessiva
9	10	Bosques	Fêmea	Sim	17,6	Hiperatividade, ansiedade, agressividade
10	12	EC	Fêmea	Sim	5,9	-
11	17	EC	Macho	Não	10,3	Agressividade
12	17	EC	Macho	Sim	6,1	-
13	15	EC	Macho	Sim	9,5	Vocalização excessiva
14	16	EC	Macho	Sim	16,3	Vocalização excessiva
15	18	EC	Fêmea	Sim	6,6	-
16	17	EC	Macho	Sim	11,6	Hiperatividade, vocalização excessiva
17	15	EC	Macho	Sim	9,8	-
18	11	Ragdoll	Macho	Sim	7	Depressão/Isolamento
19	12	EC	Fêmea	Sim	7,8	Vocalização excessiva
20	9	EC	Macho	Sim	9	Hiperatividade, ansiedade
21	14	Persa	Macho	Sim	5,6	Depressão/Isolamento

22	18	EC	Macho	Não	11,2	Ansiedade generalizada
23	12	EC	Fêmea	Sim	7,3	-
24	10	EC	Fêmea	Não	12	Ansiedade generalizada
25	13	EC	Macho	Sim	6,5	-
26	17	EC	Fêmea	Sim	8,8	Vocalização excessiva
27	8	EC	Macho	Sim	15,7	Hiperatividade, ansiedade, agressividade
28	13	EC	Fêmea	Sim	4,9	-
29	14	EC	Fêmea	Sim	7,2	Hiperatividade, vocalização excessiva
30	11	EC	Fêmea	Sim	23,4	Agressividade

ANEXO III – Inquérito para recolha de dados

INQUÉRITO DE COMPORTAMENTO EM GATOS

Este inquérito destina-se à análise e compreensão das alterações comportamentais em gatos, no âmbito da elaboração de uma dissertação de mestrado da Universidade de Évora. Os dados fornecidos serão tratados com total confidencialidade.

Nome do proprietário: _____

Contacto telefónico: _____ e-mail: _____

Nome do animal: _____ Raça: _____ Idade: _____

Sexo: F M Castrado? Sim Não

1. O seu animal tem alguma doença que possa registar? (Se saudável, passar logo para a pergunta 4) _____

1.1. Se sim, há quanto tempo foi diagnosticada? _____

2. Que sinais clínicos notou antes de ter sido diagnosticado? (Pode marcar várias opções)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Bebe mais água | <input type="checkbox"/> Fraqueza muscular |
| <input type="checkbox"/> Urina mais | <input type="checkbox"/> Perda de peso |
| <input type="checkbox"/> Come mais | <input type="checkbox"/> Perda de pêlo |
| <input type="checkbox"/> Pêlo em mau estado | <input type="checkbox"/> Letargia |
| <input type="checkbox"/> Perda de apetite | <input type="checkbox"/> Diarreia |

- Vômito Tremores
 Outros: _____

3. Que alterações comportamentais notou antes de ser diagnosticado? (Pode marcar várias opções)

- Ansiedade generalizada Hiperatividade
 Agressividade* Depressão/Isolamento
 Vocalização excessiva Necessidades em local inapropriado
 Nenhuma alteração que tenha visto
 Outras: _____

*A agressividade pode ser caracterizada por rosar, “soprar”, arranhar, abocanhar e/ou morder em qualquer circunstância.

3.1. Se marcou a caixa de “Agressividade”, responda às seguintes questões:

Para quem foi demonstrada a agressividade? (Pode marcar várias opções)

- Com estranhos Com o proprietário Com animais desconhecidos
 Com familiares Com animais da casa No veterinário
 Com objectos Outros: _____

Que tipo de agressividade foi demonstrada? (Pode marcar várias opções)

- Morder Arranhar Abocanhar
 Rosnar Soprar

4. O seu animal apresenta algum problema comportamental? Sim Não

4.1. Se sim, qual/quais? _____

4.2. Há quanto tempo começou e com que frequência ocorre?

Se tiver outras informações pertinentes sobre o comportamento ou saúde do seu animal, pode descrevê-las aqui:

Muito obrigada pela sua colaboração!

Qualquer dúvida ou questão, poderá contactar-me através do e-mail: rafaela_draque@hotmail.com