

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE
HIPERTIREOIDISMO FELINO: O POSSÍVEL PAPEL DOS DISRUPTORES
ENDÓCRINOS**

CLAUDIA RUGA BARBIERI

PORTO ALEGRE

2018/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE
HIPERTIREOIDISMO FELINO: O POSSÍVEL PAPEL DOS DISRUPTORES
ENDÓCRINOS**

Autora: Claudia Ruga Barbieri

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária
como requisito parcial para obtenção da graduação
em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Alan Gomes Pöpl

PORTO ALEGRE

2018/2

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Sofia, meu exemplo de força e coragem, por todo apoio dado durante a minha vida universitária e, acima de tudo, pelo amor e compreensão durante todos os momentos da minha vida. Ao Cristiano, meu esposo e companheiro, por todo amor, compreensão e, acima de tudo, por aceitar a minha decisão de mudança profissional que, sem dúvida, foi um grande desafio! Agradeço ao meu irmão, Renato, que é meu exemplo de ser humano e profissional dedicado e que sempre me estimula a aprender e ser uma pessoa mais justa e consciente! Agradeço à minha irmã, Adriana, por todos os momentos de carinho e atenção. À minha amada sobrinha e afilhada, Ana Carolina, que sempre acreditou em mim e nos meus sonhos, me apoiando e dando força. À minha querida sobrinha Luana, pelo sua pureza e carinho. Agradeço também, ao meu pai, que embora não esteja mais aqui, merece a minha homenagem!

Agradeço a minha amada cadelinha Fannie, que já partiu, mas certamente foi uma das razões para retomar meu sonho de ser veterinária. Aos meus filhotes caninos amados, Princesa e Chiquinho, meus “companheiros de estudo” e meu bálsamo nos momentos de dificuldade! Agradeço a todos os animais que já fizeram parte da minha vida e todos aqueles me oportunizaram o aprendizado! Cada um, com seu olhar doce, dá força para seguir em frente e me dedicar cada vez mais!

Agradeço aos excelentes profissionais da Clínica Veterinária Fertivida, que me acolheram como estagiária e, principalmente, ao Dr. Alexandre Craveiro, por acreditar em mim, cuidar dos meus filhotes caninos e por me ensinar tanto! É, sem dúvida, um exemplo de veterinário competente, dedicado e ético! Espero um dia chegar próximo da sua competência e dedicação! Agradeço ao meu professor e orientador, Dr. Alan Pöpl, pela paciência e atenção e, principalmente, por todas as oportunidades de aprendizado e desenvolvimento profissional, especialmente no âmbito da endocrinologia. Agradeço à Dr^a. Rochana Fett, da Chatterrie Centro de Saúde do Gato, pela atenção e apoio na aplicação dos questionários.

Agradeço à minha colega e amiga, Isabella Liu, por dividir comigo momentos de alegria e ansiedade durante todo o curso! Agradeço aos meus amigos e ex-colegas de profissão, que também acreditaram em mim! Certamente todo o aprendizado e convivência no âmbito empresarial colaboraram para o meu desenvolvimento profissional e pessoal, tanto como economista quanto no âmbito da veterinária.

Agradeço à esta universidade, a todos os seus professores e funcionários, por me proporcionarem, pela segunda vez, um ensino de qualidade e, acima de tudo, pela oportunidade

de ter uma nova profissão e realizar um grande sonho! Agradeço também ao HCV-UFRGS e a todos os veterinários e residentes com os quais tive oportunidade de aprender.

Agradeço a todos os tutores que colaboraram com este questionário, sem os quais esta pesquisa não teria sido possível!

Agradeço, acima de tudo, à Deus, por me dar a força necessária para recomeçar e realizar um sonho pessoal e profissional! Espero sinceramente fazer jus a esta oportunidade de ser veterinária e poder melhorar a qualidade de vida dos animais e seus tutores!

RESUMO

Hipertireoidismo é a endocrinopatia mais comum em gatos idosos, sendo que sua prevalência é variável em termos geográficos. Desde seu primeiro registro, em 1979, observa-se um aumento contínuo na sua incidência, o que tem suscitado diversas hipóteses que apoiem este crescimento. Dentre as várias linhas de investigação, as pesquisas sobre os efeitos dos disruptores endócrinos sobre saúde humana e animal estão em franco desenvolvimento. O objetivo do presente estudo foi analisar como os hábitos e estilo de vida dos felinos domésticos e seus tutores podem interferir no desenvolvimento e evolução do hipertireoidismo felino, a fim de buscar meios efetivos para a prevenção e redução da sua incidência. Para tanto, foi aplicado um questionário com 30 perguntas aos tutores de felinos portadores de hipertireoidismo e tutores de felinos eutireoideos acima de 8 anos de idade, residentes na Região Metropolitana de Porto Alegre – RS. Por se tratar de um estudo epidemiológico e retrospectivo, a análise estatística foi efetuada a partir do cálculo do *odds-ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) de 22 itens pesquisados. Os resultados obtidos evidenciaram que a maior exposição a alimentos enlatados esteve relacionada a um maior risco de desenvolvimento do hipertireoidismo felino (OR = 2,87; IC 95% 1,1 a 7,5). Também foi demonstrada uma relação positiva entre idade avançada e o desenvolvimento da doença (OR = 3,14; IC 95% 1,10 a 8,97). Quanto à frequência de banhos, o resultado aqui obtido mostra uma possível relação entre maior frequência de banhos e o desenvolvimento a doença (OR = 7,57; IC 95% 1,41 a 40,55), hipótese que necessita maior aprofundamento, já que alguns autores sugerem que o banho teria um efeito protetor ao remover a poeira dos pelos. Os resultados obtidos nesta pesquisa estão de acordo com estudos anteriores que demonstraram que a idade avançada e o consumo de alimentos enlatados são fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Este estudo também levantou a possibilidade de existir um fator de risco relacionado ao banho frequente, sendo que esta hipótese necessita estudos mais aprofundados. Quanto aos demais itens analisados, como utilização de acessórios plásticos, contato com poeira doméstica, utilização de endo e ectoparasiticidas e vacinas, não foi possível observar nenhuma evidência de que representem fatores de risco ou proteção. Desta forma, estudos mais amplos são necessários, uma vez que a etiopatogenia do HTF é multifatorial e abrange uma série de fatores genéticos, nutricionais e ambientais, os quais devem ser, na medida do possível, analisados em conjunto.

Palavras-chave: gatos, alimento enlatado, envelhecimento, hormônios tireoidianos

ABSTRACT

Hyperthyroidism is the most common endocrinopathy in elderly cats and its prevalence varies geographically. Since it was first described in 1979, its incidence is continuously increasing. This fact has given rise to several hypotheses, and studies about the effects of endocrine disruptors on human and animal health are in full development. The objective of the present study was to analyze how the habits and lifestyle of domestic felines and their tutors might interfere on the development and evolution of feline hyperthyroidism leading to possible treatment alternatives for its prevention and incidence reduction. A 30-questions questionnaire was applied to hyperthyroid feline tutors as well as euthyroid (above 8 years of age) felines tutors living in the metropolitan area of Porto Alegre - RS. Since this was an epidemiological and retrospective study, the statistical analysis was performed based in the odds ratio (OR) of 22 items surveyed, using a 95% confidence interval (CI). The results showed that the higher exposure to canned foods were related to a higher risk of development of feline hyperthyroidism (OR = 2.87, 95% CI 1.1 - 7.5). A positive relationship between advanced age and disease development was also demonstrated (OR = 3.14; IC 95% 1.10 – 8.97). Bathing frequency showed a possible relationship between higher bathing frequency and disease development (OR = 7.57, 95% CI, 1.41 - 40.55). This hypothesis needs further studies, since some authors suggest that bathing could have a protective effect since it cleans the fur of dust particles. The results achieved in this research are in accordance with previous studies that showed that advanced age as well as the consumption of canned foods are risk factors for the development of the disease. This study also raised the possibility of a risk factor related to frequent bathing, but this hypothesis needs more studies. Regarding the other items surveyed, such as the use of plastic accessories, contact with domestic dust, use of endoparasiticides, ectoparasiticides and vaccines, it was not possible to make any assertion regarding those variables as risk or protective factors, and further studies would be required to determine the effects of such inputs in the feline's health, since the etiopathogenesis of hyperthyroidism is variated and includes genetic, environmental and nutritional factors, that should be, as far as possible, analyzed together.

Keywords: cats, canned food, aging, thyroid hormones

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. | Estrutura química do BPA, T4 e T3..... | 31 |
| Figura 2. | Estrutura química do PBDE, PCB e T4..... | 33 |
| Figura 3. | Estrutura química do T3 e T4..... | 36 |
| Figura 4. | Estrutura química do DDT..... | 36 |
| Figura 5. | Comparação entre a idade do diagnóstico dos gatos hipertireoideos e idade dos controles..... | 40 |
| Figura 6. | Tempo de Tratamento..... | 41 |
| Figura 7. | Opções de tratamento mais utilizadas..... | 41 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Distribuição por idade..... | 39 |
| Tabela 2. | <i>Odds ratio</i> e respectivos intervalos de confiança 95% calculados para as diferentes variáveis em estudo..... | 42 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina transaminase

AST - Aspartato transaminase

BPA – Bisfenol A

cAMP - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

CK – Creatinoquinase

DDT - Diclorodifeniltricloroetano

DEs – Disruptores endócrinos

DM – *Diabetes mellitus*

FA – Fosfatase alcalina

GGT - Gama glutamil transpeptidase

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HPT - Eixo hipotálamo-pituitária-tireoide

HTF – Hipertireodismo felino

I¹³¹ - Iodo 131

OCPs – Pesticidas organoclorados (*organochlorine pesticides*)

OH-PBDEs – Metabólitos hidroxilados de Éteres Difenílicos Polibromados

PBDEs -Éteres Difenílicos Polibromados (*polybrominated diphenyl ethers*)

PCBs - Bifenilos policlorados (*polychlorinated biphenyls*)

POPs - Poluentes orgânicos persistentes

PVC - Policloreto de vinila (PVC)

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

T4l – Tiroxina livre

T4l_{pd} – Tiroxina livre por diálise

TPO - Tireoperoxidase

TRH - Hormônio liberador de tireotrofina (*thyrotropin releasing hormone*)

TSH - Hormônio estimulante da tireoide (*thyroid stimulating hormone*)

TSIs – imunoglobulinas estimuladoras de tireoide

SUMÁRIO

| | | |
|------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 12 |
| 2.1 | Hipertireoidismo felino..... | 12 |
| 2.1.1 | Etiologia..... | 13 |
| 2.1.2 | Patofisiologia..... | 14 |
| 2.1.3 | Aspectos clínicos do hipertireoidismo felino..... | 15 |
| 2.1.4 | Diagnóstico..... | 19 |
| 2.1.5 | Tratamento..... | 24 |
| 2.2 | Fatores de risco para o hipertireoidismo felino..... | 27 |
| 2.2.1 | Fatores nutricionais..... | 28 |
| 2.2.2 | Disruptores de tireoide..... | 30 |
| 3 | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 38 |
| 4 | RESULTADOS..... | 39 |
| 5 | DISCUSSÃO..... | 45 |
| 6 | CONCLUSÃO..... | 50 |
| 7 | ANEXO..... | 51 |
| | REFERÊNCIAS..... | 55 |

1 INTRODUÇÃO

As endocrinopatias estão se tornando bastante frequentes na clínica veterinária, o que tem suscitado diversas hipóteses que expliquem este crescimento na prevalência. Dentre as várias linhas de investigação, a pesquisa sobre os efeitos dos disruptores endócrinos (DEs) na saúde dos animais vem apresentando crescente relevância.

Os DEs são agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, ligação ou eliminação de hormônios naturais, responsáveis pela homeostase, reprodução e processo de desenvolvimento. Os mecanismos pelos quais se dá esta interferência são muito variados, já que os DEs podem agir através de receptores hormonais (esteroides ou não) nucleares e não nucleares, receptores de neurotransmissores, mecanismos enzimáticos envolvidos na biossíntese ou metabolismo de hormônios, entre outros (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009). Esta interferência pode bloquear ou mimetizar a atividade hormonal normal, causando os mais diversos efeitos e produzindo alterações reprodutivas, neurológicas, cardiovasculares, metabólicas e imunológicas. (SCHUG *et al.*, 2011).

Muitas substâncias, naturais ou sintéticas, podem causar desregulação endócrina, entre elas, alguns produtos farmacêuticos, dioxina, bifenilas policlorados (PCBs), pesticidas como o DDT, componentes do plástico, como o bisfenol A (BPA) e ftalatos, entre outros. Os DEs são encontrados em vários produtos utilizados diariamente, incluindo garrafas plásticas, latas de alimentos, detergentes, retardantes de chama, aditivos alimentares, brinquedos, cosméticos e pesticidas (SCHUG *et al.*, 2011).

Dentre as diversas endocrinopatias que acometem pequenos animais, o hipertireoidismo felino (HTF) é uma das doenças que mais possui pesquisas relacionando sua origem à exposição aos DEs. Observa-se que a incidência da doença tem crescido de forma relevante nas últimas décadas, acometendo principalmente gatos acima de oito anos de idade e, em muitos casos, sendo uma importante causa de óbito, devido ao seu efeito deletério sobre o organismo quando não tratada precocemente e de forma correta. Dentre os DEs que mais se destacam como possíveis causadores desta doença, tem-se o BPA, presente em embalagens de alimentos enlatados e os PCBs e PBDEs, presentes no ambiente e na poeira doméstica (PETERSON, 2012).

O presente trabalho tem por objetivo analisar como os hábitos e o estilo de vida dos felinos e seus tutores podem se correlacionar com o desencadeamento da doença, com o intuito de compreender a influência destes agentes sobre a sua patofisiologia, de modo a auxiliar na sua prevenção.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipertireoidismo felino

O Hipertireoidismo felino usualmente afeta gatos de meia-idade a idosos, quando aumenta o risco de desenvolver a doença. A idade média dos animais ao diagnóstico é de 12 a 13 anos, podendo variar de quatro até 20 anos de idade, sendo que menos de 5% destes gatos estão abaixo dos oito anos (BARAL; PETERSON, 2012; NELSON, 2015). A hereditariedade parece estar relacionada ao desenvolvimento da doença, visto que é mais observada em gatos domésticos de pelo curto e longo, ao passo que siameses e himalaios parecem ter menor risco de desenvolver HTF (NELSON, 2015; NORRGRAN *et al.*, 2015; SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Não existe suscetibilidade definida de raça ou sexo, porém alguns trabalhos mostraram uma possível inclinação para maior número de fêmeas (MILNER *et al.*, 2006; BARAL; PETERSON, 2012).

Em felinos, esta doença foi diagnosticada, pela primeira vez em 1979 (PETERSON; JOHNSON; ANDREWS, 1979), sendo que antes disto, haviam apenas alguns relatos sobre alterações da tireoide em gatos, porém raramente eram associadas a sinais de tireotoxicose (PETERSON, 2012). Desde o primeiro diagnóstico, a sua incidência tem apresentado crescimento contínuo e é atualmente reconhecida, não só como a endocrinopatia mais comum em felinos, como também uma das doenças endócrinas mais usuais na clínica de pequenos animais (MOONEY, 2010; SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Estudos mostram que a prevalência em gatos mais velhos varia de 8,9% no Japão (MIAMOTO *et al.*, 2002), 12,3% na Alemanha (KÖHLER *et al.*, 2016), chegando a 20,4% na Polônia (GÓJSKA; LECHOWSKI; ZYGNER, 2014). Nos Estados Unidos, a prevalência de HTF em gatos acima de 10 anos de idade é superior a 10% (PETERSON, 2012). No Brasil, existem poucos estudos sobre a prevalência desta endocrinopatia. Um estudo feito em um hospital veterinário de São Paulo entre 2013 e 2015 encontrou uma prevalência de 3,3% de HTF em gatos acima de oito anos de idade (SCALIZE, 2015).

Adicionalmente, o HTF tem sido relacionado a diversos outros fatores imunológicos, infecciosos, nutricionais, genéticos e ambientais (DE WET *et al.*, 2009; NELSON, 2015). Diversos estudos têm relacionado o consumo de alimentos enlatados, excesso ou deficiência de iodo, consumo de isoflavonas, utilização de caixas sanitárias e exposição a disruptores

endócrinos como os PBDEs, como possíveis agentes etiológicos (PETERSON, 2012; NELSON, 2015).

2.1.1 Etiologia

O HTF é um distúrbio multissistêmico que resulta da produção excessiva de hormônios tireoidianos - triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) - em decorrência de um funcionamento anormal da glândula tireoide (MOONEY, 2010; NELSON, 2015; BREE *et al.*, 2018). Na maior parte dos casos, a principal anormalidade histológica encontrada é a hiperplasia adenomatosa envolvendo os lobos da tireoide de forma uni ou bilateral, de caráter benigno. Já o carcinoma de tireoide, caracterizado pela alta invasividade vascular e capsular, é menos comum, constituindo a minoria dos casos de hipertireoidismo felino (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015; BREE *et al.*, 2018).

Em cerca de 70% dos casos, há o acometimento de ambos os lobos tireoidianos, sendo esta, a anomalia mais comum associada ao HTF. Os 30% dos casos restantes tem apenas um lobo acometido, sendo que o lobo tireoideo não afetado apresenta atrofia e perda de funcionalidade (MOONEY, 2010; PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015). Nos animais com acometimento de ambos os lobos, cerca de 10 a 15% apresentam um aumento simétrico e, aproximadamente, 10% dos lobos tireoidianos aumentados descem até a entrada do tórax, dificultando a palpação (NELSON, 2015).

A presença de neoplasia maligna pode ser detectada como causa de hipertireoidismo em cerca de 1% a 3% dos gatos com HTF e, do mesmo modo que o nódulo benigno, pode afetar um ou ambos os lobos, assumindo diversas formas clínicas, desde tumores encapsulados até grandes massas invasivas, com metástase para linfonodos regionais ou outros locais, além de múltiplas massas na região cervical (SCOTT-MONCRIEF, 2015). No que tange ao diagnóstico do carcinoma de tireoide, este é mais provável quando for observada a presença de duas ou mais massas. Também é possível a presença de tecidos tireoidianos ectópicos em casos de hiperplasia adenomatosa (PETERSON, 2012; NELSON, 2015).

Pesquisa recente mostrou que alguns gatos com hipertireoidismo podem apresentar, na biópsia, áreas de adenoma adjacentes a áreas de carcinoma dentro do mesmo lobo de tireoide (HIBBERT *et al.*, 2009). Além disso, foi demonstrado um aumento de 20% na prevalência de carcinoma de tireoide em gatos submetidos ao tratamento com metimazol por um período superior a quatro anos (PETERSON; BROOME, 2012). Isto sugere que, pelo menos em alguns

gatos com hipertireoidismo de longa duração, pode haver transformação da hiperplasia adenomatosa da tireoide em carcinoma, caracterizando o hipertireoidismo como uma doença progressiva (PETERSON, 2012).

2.1.2 Patofisiologia

A patofisiologia do hipertireoidismo envolve uma subpopulação de células foliculares com potencial de crescimento elevado que, eventualmente, passam a se multiplicar de maneira autônoma, mantendo seu crescimento e produção hormonal, ainda que não haja estimulação pelo TSH, que via de regra se encontra suprimido no HTF (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

Apesar da doença e suas lesões patológicas serem bem conhecidas, a sua causa ainda é obscura. A patogenia das hiperplasias adenomatosas da tireoide é incerta e sua etiologia é complexa e multifatorial (MOONEY, 2010; NELSON, 2015). Em seres humanos, a hiperplasia difusa, conhecida como Doença de Graves e a hiperplasia nodular focal ou múltipla (bócio nodular tóxico) constituem as formas mais comuns de hipertireoidismo (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Ainda que histologicamente, o HTF seja similar ao bócio nodular tóxico de humanos, o envolvimento bilateral dos lobos tireoidianos remete à doença de Graves, que se trata de um distúrbio autoimune na qual os anticorpos circulantes (TSIs – imunoglobulinas estimuladoras de tireoide) se ligam à receptores de tireotrofina e mimetizam o TSH (MOONEY, 2010).

Como os autoanticorpos estimulam o crescimento de todas as células foliculares, a hiperplasia difusa, que é característica da doença de Graves, não ocorre em gatos, de forma que não se conseguiu, até o momento, correlacionar a existência desses autoanticorpos com o HTF (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Por este motivo, a possibilidade do HTF ter uma causa autoimune foi descartada, apesar de alguns estudos anteriores em felinos sugerirem que autoanticorpos eram comuns e poderiam estar envolvidos na patogênese da doença nesta espécie (NGUYEN *et al.*, 2002; NORRGRAN *et al.*, 2015).

Os hormônios tireoidianos têm um papel muito importante no eixo hipotálamo-pituitária-tireoide (HPT) e sua função primária é regular o metabolismo corporal, além de ser de grande relevância para o crescimento e desenvolvimento normal do cérebro. O eixo HPT tem a função de manter a homeostase da tireoide, sendo que o hipotálamo secreta o TRH (hormônio liberador de tireotrofina) o qual desencadeará a estimulação da secreção do TSH (hormônio estimulador

da tireoide - tireotrofina) pela hipófise, que agirá sobre a glândula tireoide, fazendo com que esta produza e secrete os hormônios T3 e T4 no sangue (NORRGRAN *et al.*, 2015).

A estimulação das células foliculares tireoidianas pelo TSH resulta no crescimento das células foliculares e na secreção e síntese dos hormônios tireoidianos através do sistema de transdução de sinal do receptor de proteína G (cAMP). A tireoide de um felino saudável contém subpopulações de células foliculares com alto potencial de crescimento. Na tireoide de gatos com propensão a desenvolver HTF, as subpopulações de células foliculares começam a se replicar de forma independente na glândula tireoide e quando atingem um número suficiente, a síntese de hormônios tireoidianos passa a ser autônoma. Uma das hipóteses é que a estimulação crônica destas células com grande potencial de crescimento faz com que elas se tornem autônomas devido a mutações. Em humanos, foram descritas mutações nos receptores de TSH ou na subunidade α da proteína G estimulatória, bem como alterações na expressão das subunidades α das proteínas G estimulatórias e inibitórias. Algumas destas mutações foram relacionadas a hipertireoidismo em humanos (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

Estudos *in vitro* de adenomas tireoidianos de 41 gatos com HTF demonstraram uma redução na quantidade de proteína G inibitória. Uma diminuição da expressão desta proteína G nas células foliculares tireoidianas poderiam levar a uma redução do efeito inibitório da cascata do cAMP, levando a um crescimento autônomo e hipersecreção de tiroxina (HAMMER; HOLT; WARD, 2000). Outro estudo sugeriu que, mais do que uma alteração na atividade da proteína G estimulatória, a diminuição da expressão de certos subgrupos de proteínas G inibitórias poderia contribuir com a patogênese molecular do HTF (WARD; WINDHAM; DARREL, 2010). Outro estudo mostrou que a superexpressão do oncogene *c-Ras* foi detectado em áreas de hiperplasia nodular e adenomas de tireoide em gatos (MERRYMAN *et al.*, 1999). Todos estes resultados juntos sugerem que mutações múltiplas das células foliculares tireoidianas podem levar ao funcionamento autônomo da glândula. O que ainda não foi bem esclarecido é qual a causa subjacente à estas mutações (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

2.1.3 Aspectos Clínicos do Hipertireoidismo Felino

Os hormônios tireoidianos são responsáveis por várias funções fisiológicas, incluindo a regulação da produção de calor, metabolismo proteico, lipídico e de carboidratos, além de interações nervosas, principalmente relacionadas ao sistema nervoso simpático. Deste modo, praticamente todos os órgãos podem ser afetados pelo HTF, levando a uma grande variedade

de sinais clínicos. Estes sinais podem variar individualmente, dependendo do grau de observação dos tutores, do tempo de desenvolvimento da doença e da habilidade do gato em se adaptar às demandas resultantes do excesso de hormônios tireoidianos; além da presença de doenças concomitantes (MOONEY, 2010).

Os sinais clínicos podem estar presentes por até um a dois anos antes do diagnóstico. Gatos hipertireoideos normalmente tem um excelente apetite e são bastante ativos, o que é percebido pelos tutores como comportamento positivo, principalmente por se tratar de gatos idosos (SCOTT-MONCRIEF, 2015). Trata-se, portanto, de uma doença insidiosa e progressiva, cujos sinais podem se confundir com o processo de envelhecimento, retardando o diagnóstico da doença (MOONEY, 2010; SCOTT-MONCRIEF, 2015; SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

Ainda que a combinação de alguns sinais clínicos, como por exemplo, perda de peso em conjunto com apetite normal ou aumentado possam ser sugestivos de HTF, a presença de um único sinal clínico não pode confirmar ou excluir a doença. Deste modo, o HTF deve ser considerado um importante diagnóstico diferencial em todos os felinos com mais de oito anos de idade (MOONEY, 2010; BARAL; PETERSON, 2012).

Os sinais clínicos mais clássicos do HTF são perda de peso, polifagia, polidipsia, hiperatividade, agressividade, diarreia, vômito e taquicardia, além de alterações de pelame (NELSON, 2015). Pode-se observar ainda, aumento no volume fecal, fraqueza muscular, poliúria, padrão respiratório ofegante, crescimento rápido das unhas e alopecia. A ausculta de taquicardia e sopros sistólicos, bem como a presença de arritmias e insuficiência cardíaca congestiva devido ao efeito similar ao das catecolaminas, causado pelo excesso de tiroxina também pode ser observado (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

A perda de peso é o sinal clínico mais comumente observado em gatos com HTF, sendo que 90% destes animais tem perda de peso moderada a grave no momento do diagnóstico. Esta perda de peso gradual normalmente ocorre num período de alguns meses até alguns anos e, às vezes, pode passar despercebida pelos tutores. A caquexia pode ocorrer, porém é mais rara, já que atualmente, o diagnóstico tende a ser mais precoce. A perda de peso pode vir acompanhada por polifagia e ambas são decorrentes do aumento da taxa metabólica e do gasto energético. Ainda que, inicialmente, o aumento da ingestão calórica compense o aumento dos gastos energéticos, com o decorrer do tempo, ocorrerá uma deficiência nutricional e calórica, que resultará em catabolismo proteico e balanço negativo de nitrogênio, levando à sarcopenia e fraqueza muscular (SCOTT-MONCRIEF, 2015). O mecanismo exato do aumento de apetite associado ao hipertireoidismo não é completamente compreendido, mas estudos sugerem que

talvez possa haver relação com a supressão da leptina, aumento do neuropeptídeo Y e fosforilação da proteína quinase ativada por AMP (PÉTERVÁRI *et al.*, 2006; ISHII *et al.*, 2008). Já, a hipermotilidade gastrointestinal e a ação direta de T4 sobre o centro do vômito são, respectivamente, os mecanismos desencadeadores de diarreia, aumento de massa fecal e vômitos de intensidade crônica ou esporádica nos gatos hipertireoideos (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

Pelagem descuidada ou excessiva epilação, com grandes áreas alopécicas são comuns em gatos hipertireoideos. A falta de cuidado com os pelos e o seu maior crescimento ocorre devido ao aumento da síntese proteica, enquanto a alopecia pode ser explicada pelas excessivas lambeduras induzidas pela produção de calor e por fatores comportamentais. O comportamento dos animais também pode estar alterado, podendo apresentar hiperatividade, ansiedade e agressividade, o que pode tornar mais difícil a contenção durante o exame físico (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

A fraqueza muscular, juntamente com a intolerância ao calor e aumento da produção de dióxido de carbono contribuem para alterações no padrão respiratório, sendo que alguns gatos hipertireoideos podem apresentar dispneia ou hiperventilação em repouso. Esses sintomas são observados normalmente após situações de *stress*. Com menor frequência, a insuficiência cardíaca congestiva tireotóxica pode contribuir para a dispneia e a hiperventilação (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

A presença de sinais cardíacos é observada em cerca de 50% dos gatos com hipertireoidismo. Conseqüentemente, o HTF deve ser considerado em qualquer gato idoso com sinais cardíacos, sendo que a alteração mais comumente encontrada é sopro ou taquicardia. As anormalidades ecocardiográficas típicas são hipertrofia da parede ventricular esquerda, dilatação atrial e ventricular esquerda e hipertrofia do septo interventricular. A hipercontratilidade miocárdica também é frequente (BARAL; PETERSON, 2012). O aumento do débito cardíaco que leva à insuficiência cardíaca é comumente causado pelo HTF, podendo resultar em edema pulmonar, efusão pleural, falência biventricular ou arritmia. A tireotoxicose causa alterações cardiovasculares a longo prazo, mas estas podem ser reversíveis. As alterações na síntese e degradação de proteínas miocárdicas podem resultar no remodelamento cardíaco compensatório que favorece a hipertrofia. A ação direta de hormônios tireoidianos sobre o miocárdio, bem como a interação entre T3 e T4 com o sistema nervoso simpático, estimula a hipertrofia cardíaca e aumenta o volume plasmático, a pressão arterial sistêmica, o débito cardíaco, a frequência e a contratilidade cardíaca (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

O mecanismo pelo qual o gato hipertireoideo desenvolve HAS ainda não está completamente esclarecido. A doença pode resultar em uma diminuição da resistência vascular periférica, na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e no aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Caso haja hipertensão moderada a grave, com presença de sinais clínicos, deve-se considerar outras causas potenciais, como doença renal crônica. Alguns gatos podem desenvolver HAS após o tratamento bem-sucedido do hipertireoidismo e isso pode ocorrer pelo aumento da resistência vascular sistêmica conforme houver redução das concentrações dos hormônios tireoideos ou a partir do declínio na função renal. Alterações cardíacas e da pressão arterial, como a maioria dos outros sinais de hipertireoidismo, são bastante reversíveis mediante tratamento da doença. Contudo, em alguns casos, as alterações cardíacas podem persistir ou se agravar após o tratamento, o que sugere anomalia cardíaca preexistente ou lesão estrutural irreversível induzida por hormônios da tireoide (BARAL; PETERSON, 2012).

A hipertensão branda a moderada, reversível mediante indução do eutireoidismo, foi originariamente considerada importante em gatos hipertireoideos. Entretanto, atualmente sabe-se que estes gatos são, com frequência, levemente hipertensos, podendo refletir a redução da tolerância destes animais a situações de *stress* (BARAL; PETERSON, 2012). Deve-se ressaltar, ainda, que alguns estudos recentes mostram que a hipertensão idiopática felina é mais comum do que se acreditava anteriormente, atingindo cerca de 13% a 20% dos gatos eutireoideos (TAYLOR *et al.*, 2017; ACIERNO *et al.*, 2018). Estudos complementares são necessários para determinar qual o fator preponderante da HAS nestes pacientes, já que podem incluir fatores ambientais e predisposição genética (TAYLOR *et al.*, 2017). Não obstante, a cegueira associada à HAS e as anormalidades oculares, como o hifema, são raras em gatos hipertireoideos, mesmo quando há hipertensão documentada (BARAL; PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015).

A poliúria e polidipsia são menos comuns no HTF, ocorrendo em 30% a 40% dos gatos hipertireoideos. Existem diversos mecanismos envolvidos na patogênese da polidipsia e poliúria (SCOTT-MONCRIEF, 2015). A polidipsia primária ou psicogênica aumenta a ingestão de água e pode ocorrer poliúria reflexa devido à inibição do hormônio antidiurético e consequente regulação das aquaporinas AQP1 e AQP2 (WANG *et al.*, 2007). Adicionalmente, os hormônios tireoidianos apresentam ação diurética sendo que a poliúria e a polidipsia ocorrem pelo aumento da perfusão renal (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

Alguns autores acreditam que o aumento da hemodinâmica renal, juntamente com o dinamismo circulatório que acompanha o HTF não tratado, pode ser benéfico na manutenção

de uma função renal sustentável em alguns gatos com insuficiência renal crônica (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Contudo, conforme Carney *et al.* (2016), manter gatos azotêmicos com um certo nível de hipertireoidismo para aumentar a perfusão renal e reduzir os níveis de creatinina pode ser deletério, visto que este procedimento pode dar um falso sentimento de segurança em relação ao tratamento, além de exacerbar os danos sobre o sistema renal. Gatos com indicadores de função renal levemente aumentados antes do tratamento poderão apresentar aumentos significativos nos valores de ureia e creatinina, além de sinais clínicos de doença renal após a correção do hipertireoidismo, como consequência da deterioração da referida função (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Frente a este quadro, ambas as doenças deverão ser tratadas de forma simultânea (CARNEY *et al.*, 2016).

A presença concomitante de doença não tireoidea pode reduzir o valor de T4 a concentrações normais em um gato hipertireoideo, de forma que se deve considerar o hipertireoidismo concomitante em qualquer gato de idade média a avançada com doença não tireoidea e concentrações séricas normais de T4, principalmente frente a sinais clínicos de hipertireoidismo (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

No caso de hipertireoidismo apático, que consiste em uma forma incomum da doença e que ocorre em aproximadamente 10% dos gatos com a doença, ao invés de hiperexcitabilidade, observa-se depressão e letargia, sendo que neste caso, a perda de peso é acompanhada de anorexia (BARAL; PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015; SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015). Esses gatos também apresentam, frequentemente, anomalias cardíacas, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva. Ainda que as alterações cardíacas em gatos hipertireoideos normalmente resultem em taquicardia, foram observados bloqueios do ramo do feixe direito e bloqueio atrioventricular incompleto, resultando em bradicardia (BARAL; PETERSON, 2012). Adicionalmente, observa-se debilidade grave, caquexia, hipocalcemia, deficiência de tiamina e cobalamina ou alguma outra doença não tireoidiana concomitante, como pancreatite, neoplasias ou doença renal crônica avançada (SCOTT-MONCRIEF, 2015). Pode-se, ainda, observar uma ventroflexão cervical, geralmente responsiva à suplementação de fluido com potássio ou tiamina (SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de HTF deve se basear no histórico de saúde do animal e em uma série de alterações clínicas, laboratoriais e achados físicos, como a presença de nódulos palpáveis na

tireoide. Em caso de suspeita de hipertireoidismo, os requisitos mínimos de exames incluem um hemograma completo, análises bioquímicas, urinálise e mensuração do T4 total (CARNEY *et al.*, 2016). Isto é de suma importância, especialmente por que várias outras doenças apresentam sinais clínicos semelhantes (MOONEY, 2010; PETERSON, 2013; SCOTT-MONCRIEF, 2015). Além disso, para obter o diagnóstico definitivo, pode ser necessário avaliar o funcionamento da glândula através dos testes complementares de função tireoidiana (MOONEY, 2010; BARAL; PETERSON, 2012), que incluem T4 livre por diálise, TSH, teste de supressão do T3 e cintilografia. Exames complementares de imagem como radiografia torácica, ultrassonografia abdominal e ecocardiografia são indicadas para avaliar a presença de outras doenças não tireoidianas (CARNEY *et al.*, 2016).

No exame físico, o primeiro passo para o diagnóstico é a palpação da tireoide, visto que a maioria dos gatos com HTF (>90%) apresenta nódulos uni ou bilaterais. Contudo, nem todos os animais que apresentam nódulos terão HTF, visto que podem ser encontrados pequenos aumentos de tireoide em gatos eutireoideos, com perfil laboratorial normal. Logo, considera-se a palpação de nódulo tireoidiano um exame de alta sensibilidade, mas baixa especificidade (PETERSON, 2013).

Hemograma

No eritrograma, as alterações mais comuns em gatos com HTF são um aumento leve do hematócrito (40% a 50% dos gatos), macrocitose (20% dos gatos) e presença de corpúsculos de Heinz (SCOTT-MONCRIEF, 2015). O aumento no número de eritrócitos pode estar diretamente relacionado à tireotoxicose, visto que os hormônios tireoidianos estimulam a secreção de eritropoietina (FANDREY *et al.*, 1994; KLEIN; OJAMAA, 2001). Já, a presença de corpúsculos de Heinz pode ocorrer devido à depleção de antioxidantes, além do catabolismo excessivo de proteínas e gorduras. Ainda que gatos com corpúsculos de Heinz normalmente tendam a apresentar hematócritos menores, raramente se encontram gatos hipertireoideos com anemia (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

No que se refere ao leucograma, gatos com HTF costumam apresentar resultados normais ou algumas alterações inespecíficas, como leucograma de *stress*, caracterizado por leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia. Quanto às plaquetas, gatos hipertireoideos costumam ter plaquetas de tamanho maior que eutireoideos, porém a contagem é semelhante (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

Análises bioquímicas

Na análise bioquímica, o aumento das enzimas hepáticas é a alteração mais frequentemente observadas em gatos com HTF. Aumentos de ALT ou FA, de leves a moderados, são observados em cerca de 90% destes animais. A presença de doenças hepáticas subjacentes deve ser considerada em animais com aumentos superiores a 500 UI/l de ALT. A hipóxia hepática é uma das maiores causas das alterações da ALT, mas também pode ocorrer devido à má nutrição, insuficiência cardíaca congestiva, infecção e efeitos tóxicos dos hormônios tireoidianos sobre o fígado. A separação das isoenzimas de FA sérica demonstraram que 50% a 80% do aumento da FA em gatos hipertireoideos se deve ao aumento do *turnover* ósseo. Aumentos na AST e CK também são passíveis de ocorrer nestes animais, ao passo que aumentos de GGT não são relatados (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

Quanto à glicose, gatos tem grande capacidade de aumentar a glicemia frente a situações de *stress* agudo, devido ao aumento da secreção de adrenalina. O aumento da glicemia também pode ser resultante de doença crônica, contudo, a maioria dos gatos com hipertireoidismo tem glicemia normal. Parece que os níveis de glicose no sangue de gatos com HTF são influenciados por vários fatores, como depleção do glicogênio hepático, que tende a reduzir a glicemia enquanto que *stress* e resistência insulínica tendem a aumentar a glicemia. *Diabetes mellitus* (DM) e hipertireoidismo são duas doenças muito comuns em gatos geriátricos e podem ocasionalmente, ocorrer em conjunto. Isto deve ser considerado quando se tem gatos hipertireoideos com hiperglicemia leve e persistente (acima de 200 mg/dL) (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

Os níveis de colesterol normalmente ficam dentro da faixa de referência em gatos hipertireoideos. A síntese e o *clearance* de colesterol e triglicérides aumentam com o hipertireoidismo, resultando em reduções modestas de ambas as concentrações. A lipólise também é aumentada, resultando no aumento plasmático das concentrações de ácidos graxos livres. O aumento das concentrações séricas de ureia é encontrado em cerca de 10% a 20% dos gatos hipertireoideos (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

A frutossamina, por sua vez, é produzida por uma reação não enzimática e irreversível entre a glicose e proteínas plasmáticas. A concentração sérica da frutossamina em gatos reflete a glicemia das últimas duas semanas, contudo, também é afetada pelo metabolismo das proteínas séricas, sendo que o hipertireoidismo aumenta o metabolismo proteico. Deste modo, a frutossamina sérica é significativamente mais baixa em gatos com hipertireoidismo, devido ao *turnover* proteico acelerado, independente dos níveis de glicemia e não difere entre gatos hipertireoideos normoproteinêmicos ou hipoproteinêmicos. Deste modo, a frutossamina não

pode ser considerada um bom indicador em gatos hipertireoideos com DM concomitante e também não pode ser utilizada para diferenciar DM e hiperglicemia relacionada ao *stress* em gatos hipertireoideos (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

Urinálise

Na urinálise, também podem ser observadas algumas alterações, como redução da densidade urinária, proteinúria, infecção urinária e cetonúria. A proteinúria pode ser encontrada em 75% a 80% dos gatos com hipertireoidismo e, normalmente, deve-se a maior excreção de outras proteínas além da albumina, provavelmente devido a hipertensão glomerular e hiperfiltração, que podem levar a alterações na barreira glomerular. Ainda que seja resolvida com o tratamento da doença, a sua existência é relacionada à redução da taxa de sobrevivência. As infecções urinárias são relativamente comuns em gatos hipertireoideos ao passo que a baixa densidade urinária costuma ser mais comum em gatos que tenham doença renal crônica concomitante (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

No que tange aos testes hormonais, o aumento da concentração basal de T4 total e T3 são os marcadores bioquímicos mais relevantes para o diagnóstico de hipertireoidismo, tendo alta especificidade (MOONEY, 2010). Uma concentração de T4 total aumentada sugere HTF, visto que 90% dos gatos hipertireoideos têm elevação deste hormônio (BARAL; PETERSON, 2012; PETERSON, 2013). Contudo, o diagnóstico da doença não deve ser excluído frente a um resultado de T4 normal, principalmente se o animal apresentar sinais clínicos compatíveis com a doença. Na presença de resultados inconclusivos, exames adicionais como o teste de imagem tireoidiana por radionuclídeo (cintilografia), T4 livre por diálise, TSH e teste de supressão de T3 poderão ser realizados ou pode-se repetir o T4 sérico entre três a seis meses após o primeiro teste e após investigar e tratar eventuais doenças não tireoidianas presentes (NELSON, 2015).

Testes hormonais

A mensuração do T4 livre sérico pode ser feita por radioimunoensaio (RIA) direto ou pela mesma técnica após diálise de equilíbrio. Esta avaliação é importante, visto que em muitos gatos com hipertireoidismo oculto, o T4 total pode estar normal, ao passo que o T4 livre estará aumentado. Contudo, é importante enfatizar que o T4 livre “não dialisado” apresenta a mesma limitação que o T4 total em relação a possibilidade de falsos-negativos. Além disso, doenças concomitantes podem contribuir para a elevação do T4 livre, reduzindo a especificidade deste achado. Sendo assim, este indicador deverá ser analisado em conjunto com aferição da concentração de T4 total proveniente de uma mesma amostra sanguínea, e mensurado pela

técnica de diálise de equilíbrio (T4 livre por diálise – T4l_{pd}). Um aumento do T4l_{pd} juntamente com um T4_t próximo ao limite superior ou elevado, indicam um diagnóstico de HTF, caso os sinais clínicos corroborem com os resultados (NELSON, 2015).

No caso de hipertireoidismo oculto, a dosagem do TSH fornece boa informação, já que gatos com a doença devem apresentar concentrações séricas de TSH suprimidas. Contudo, este exame só pode ser utilizado em conjunto com os outros, visto que um resultado de TSH indetectável também pode ocorrer em gatos eutireoideos. (BARAL; PETERSON, 2012; NELSON, 2015). Ainda não foi desenvolvido comercialmente, um teste específico de TSH para felinos. Atualmente, existe o TSH canino que, a princípio, pode ser utilizado para detecção de HTF (PETERSON, 2013). Recentemente, o TSH felino foi expresso e purificado *in vitro* e caso este estudo possibilite a comercialização de um teste de TSH específico para felinos, tal exame poderá ser útil no diagnóstico de hipertireoidismo em gatos com níveis duvidosos de T4 (BARAL; PETERSON, 2012).

O teste de supressão por T3 é utilizado para diferenciar gatos eutireoideos de gatos levemente hipertireoideos ou em casos que os resultados do T4_t e T4_l forem duvidosos. Este teste é feito mediante administração oral de liotironina (T3) que fará a supressão hipofisiária do TSH em gatos eutireoideos, levando a uma redução do T4 circulante. No caso de gatos hipertireoideos, o TSH já está suprimido e, portanto, não serão observadas variações da concentração de T4 (NELSON, 2015), contudo, este teste caiu em desuso.

Exames de imagem

A cintilografia por radionuclídeos pode ser utilizada em gatos com suspeita de hipertireoidismo oculto, ou seja, animais que tenham sinais clínicos da doença e aumento das concentrações séricas de T4, mas sem nódulos tireóideos palpáveis. Este teste identifica um tecido tireóideo funcional ectópico, além de ser aplicado para detecção de metástases em casos de carcinoma de tireoide e como auxiliar no caso em que a tireoidectomia estiver sendo considerada como tratamento (PETERSON, 2013; NELSON, 2015). Adicionalmente, é um excelente método de diagnóstico para excluir a possibilidade de hipertireoidismo em gatos que tenham aumentos falso-positivos na aferição do T4 ou T4_l, sendo considerado o padrão-ouro para confirmação de diagnóstico de HTF. Entretanto, sua utilização ainda é limitada pelo custo e necessidade de licença especial para a operação (PETERSON, 2013).

A ultrassonografia cervical da glândula tireoide também pode ser utilizada na presença de massa cervical palpável, com a finalidade de verificar se há envolvimento de um único lobo ou de ambos, além de ser útil para avaliar o tamanho das massas tireoidianas e possibilitar melhor

escolha das opções de tratamento. Este exame não deve ser aplicado para o estabelecimento do diagnóstico de hipertireoidismo e não fornece informações sobre o estado funcional do nódulo (NELSON, 2015).

Importância do diagnóstico

É indispensável ressaltar que nenhum dos tratamentos para HTF são isentos de risco, motivo pelo qual, é de suma importância que o todos os testes de diagnóstico sejam avaliados considerando-se o histórico do animal, bem como os sinais clínicos e demais achados laboratoriais (PETERSON, 2013).

2.1.5 Tratamento

O objetivo do tratamento do HTF é restaurar o eutireoidismo, evitar o hipotireoidismo e minimizar os efeitos colaterais do tratamento (CARNEY *et al.*, 2016). O tratamento do HTF pode ser feito através da remoção ou destruição do tecido tireóideo anormal, inibição farmacológica da síntese e secreção do hormônio tireóideo ou melhora da influência do excesso de hormônios tireóideos nos tecidos periféricos (MOONEY, 2010). Pode ser feito através de medicações antitireoidianas, tireoidectomia, iodo radioativo ou dieta restrita em iodo. A radioiodoterapia e a tireoidectomia são aplicadas com intuito de se obter a cura da doença em caráter permanente, ao passo que os fármacos antitireoidianos e a dieta tem somente o objetivo de controlar a doença e devem ser administrados diariamente para que se obtenha um bom controle (NELSON, 2015).

Conforme mencionado anteriormente, o hipertireoidismo pode mascarar os sinais clínicos de doença renal crônica em alguns gatos, os quais poderão apresentar azotemia ou degradação da função renal em decorrência do tratamento. Deste modo, é aconselhável iniciar o tratamento com uma terapia reversível até que se possa fazer a avaliação do impacto do HTF sobre a função renal. Caso a função sérica da creatinina se mantenha estável ou melhore após a resolução do HTF com metimazol, pode-se aplicar um tratamento de caráter permanente. Se os valores da creatinina aumentarem, o tratamento deverá ser adaptado para controlar adequadamente ambas doenças. Deste modo, os gatos deverão ser tratados inicialmente, com a medicação oral a fim de reverter os eventuais desequilíbrios metabólicos e cardíacos resultantes da doença, bem como reduzir impacto sobre a função renal e o risco cirúrgico, caso a opção de tratamento seja cirúrgica (NELSON, 2015; CARNEY, 2016).

A remissão espontânea do HTF não é observada e a falta de tratamento resulta em progressão insidiosa da doença, com emaciação, alterações metabólicas e cardíacas graves, seguidas de morte (MOONEY, 2010). Deste modo, todos os gatos com hipertireoidismo devem ser tratados, independente da presença de doenças concomitantes (CARNEY *et al.*, 2016). Devido à natureza benigna da maioria das lesões de tireoide, a doença tem um prognóstico favorável mediante tratamento efetivo (MOONEY, 2010), desde que não seja causado por carcinoma de tireoide e haja o manejo correto de doenças concomitantes (NELSON; COUTO 2015).

Metimazol oral ou transdérmico

O metimazol é o fármaco de escolha devido a menor quantidade de efeitos colaterais quando comparado a outros fármacos de mesma função. Os fármacos antitireoidianos, de modo geral, inibem a síntese de hormônios da tireoide através do bloqueio da incorporação de iodo aos grupos tirosil da tireoglobulina e pela prevenção do acoplamento dos grupos iodotirosil para a formação do T3 e T4. Estes fármacos não bloqueiam a liberação do hormônio tireóideo no sangue, além de não apresentarem nenhum efeito antitumoral. Esta terapia deverá ser seguida de exames periódicos (exame clínico, hemograma, contagem plaquetária, indicadores de função renal e concentração sérica de T4), com frequência quinzenal durante os primeiros três meses de tratamento, passando após, para avaliações trimestrais ou semestrais (NELSON, 2015).

O metimazol também pode ser formulado em gel para aplicação transdérmica, sendo uma opção de tratamento para gatos que apresentam vômitos, já que desta forma, haverá menos efeitos colaterais no trato gastrointestinal, ainda que alguns gatos possam apresentar eritema no local da aplicação. Um estudo demonstrou uma baixa biodisponibilidade desta forma de aplicação (HOFFMAN; YODER; TREPANIER, 2002). Entretanto, outros estudos mostraram uma eficácia razoável da forma transdérmica quando comparada à forma oral, quando utilizados na mesma dose (2,5 mg duas vezes ao dia), ainda que o tempo para alcançar o eutireoidismo seja maior na forma transdérmica (LÉCUYER *et al.*, 2006).

Esta modalidade de tratamento (oral/transdérmica) tem uma taxa de resposta de aproximadamente 95% enquanto a medicação é aplicada, porém, seus efeitos são totalmente revertidos ao suspender a medicação. Por outro lado, não há necessidade de hospitalização e não há risco de hipotireoidismo permanente. Contudo, necessita administração diária, monitoramento constante e 25% dos animais apresentam algum tipo de efeito colateral, além da possibilidade de não interromper o crescimento e transformação do tumor (CARNEY *et al.*, 2016).

Terapia dietética

A dieta restrita em iodo age limitando a produção do hormônio tireóideo pela glândula e reduzindo as concentrações séricas de T4, que retornam aos valores normais aproximadamente após oito semanas da introdução da dieta. Esta opção deve ser aplicada a gatos de vida estritamente doméstica, sem acesso a outras fontes de alimento. Deve-se fazer uma reavaliação da concentração sérica de T4 dentro de quatro a oito semanas após o início do tratamento (NELSON, 2015).

Cerca de 82% dos gatos respondem a este tratamento e é seguro para gatos com insuficiência renal, contudo, deve ser uma dieta restrita e, inclusive a água fornecida ao animal deve conter baixos níveis de iodo. No caso da interrupção da dieta, haverá recidiva da doença (CARNEY *et al.*, 2016).

Tireoidectomia

O tratamento cirúrgico é um procedimento eletivo que pode ser considerado em gatos sem outras doenças concomitantes, sem presença de tecido tireóideo ectópico ou suspeita de metástase e com risco anestésico aceitável (NELSON, 2015). A tireoidectomia bilateral tem uma taxa aproximada de cura de 90% com uma taxa de recidiva de 5%, enquanto que na tireoidectomia unilateral, a taxa de cura fica entre 35% a 60%, com 30% de possibilidade de recidiva, sendo que a cura é obtida um a dois dias após a intervenção (CARNEY *et al.*, 2016).

Deve-se ter especial atenção durante o procedimento, para que se preserve pelo menos uma das glândulas paratireoides bem como seu suprimento sanguíneo, a fim de se evitar o hipoparatireoidismo (NELSON, 2015; CARNEY *et al.*, 2016). Caso seja efetuada a tireoidectomia bilateral, o cálcio sérico deverá ser avaliado durante cinco a sete dias, a fim de monitorar possíveis episódios de hipocalcemia. Se houver persistência dos sinais clínicos de hipertireoidismo após a retirada da glândula, deve-se aferir a concentração sérica do T4. Caso esteja baixo, pode indicar a presença de outro distúrbio. Se permanecer alta, pode ser provável a existência de tecido tireóideo ectópico ou presença de metástase (NELSON, 2015).

Radioiodoterapia

A radioiodoterapia é o tratamento de eleição para o HTF devido à sua alta taxa de sucesso, sendo, inclusive, efetivo em gatos com tecido tireóideo ectópico funcional, além de ser a única opção de cura no caso de carcinoma tireóideo metastático não ressecável. Cerca de 80% dos gatos torna-se eutireoideo em, no máximo, três meses e mais de 95%, em seis meses após a aplicação. Utiliza-se o iodo 131 (I^{131}) por via subcutânea. Esta substância é concentrada dentro

da tireoide e a radiação ionizante destrói as células foliculares funcionais com poucos danos às estruturas vizinhas. Ademais, células da tireoide normais atrofiadas recebem uma quantidade pequena de radiação e, portanto, são capazes a retornar à sua função, o que age como prevenção para o hipotireoidismo iatrogênico permanente na maioria dos gatos. Aproximadamente 5% dos gatos necessitam de uma segunda dose de I^{131} (BARAL; PETERSON, 2012; NELSON, 2015).

O efeito colateral mais importante do iodo radioativo é o hipotireoidismo em caso de uma dose excessiva de I^{131} . Poderá ocorrer uma redução no T4 sérico sem sinais clínicos, de modo que é necessária uma reavaliação deste hormônio um mês após a radioiodoterapia, embora possa passar meses até que os sinais clínicos do hipertireoidismo sejam completamente corrigidos. A recidiva após iodo I^{131} é possível, porém rara, e caso ocorra, poderá ser após três anos ou mais. Devido a essa possibilidade, o ideal é reavaliar T4 total sérica anualmente (BARAL; PETERSON, 2012).

2.2 Fatores de risco para o Hipertireoidismo Felino

Vários estudos epidemiológicos têm sido conduzidos com o intuito de determinar os principais fatores de risco para o HTF, contudo, até o presente momento, não se conseguiu estabelecer um fator dominante. Acredita-se que seja uma doença multifatorial relacionada a um forte componente ambiental, já que o estilo de vida de gatos domésticos se confunde com o de seus tutores (PETERSON, 2012). Alguns estudos sugerem, ainda, que há um componente genético associado (BREE *et al.*, 2018). Estudos epidemiológicos identificaram, por exemplo, que certas raças, como Siamês, Birmanês e Himalaio tem um risco reduzido de desenvolver a doença (WAKELING *et al.*, 2009; CROSSLEY *et al.*, 2017).

Os fatores de risco mais prováveis se enquadram em duas grandes categorias, sendo a primeira relativa a deficiências ou excessos nutricionais e a segunda, relativa à presença de disruptores de tireoide, os quais podem estar presentes no ambiente e na água, interferindo sobre o controle dos hormônios tireoidianos e levando a disfunções da glândula tireoide (PETERSON, 2012). A ingestão de iodo, as isoflavonas da soja, exposição ao BPA presente em latas e aos PBDEs presentes no ambiente são incluídos como possíveis desencadeadores do HTF (BREE *et al.*, 2018).

2.2.1 Fatores Nutricionais

Os alimentos comerciais estão entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças tireoidianas e hipertireoidismo em gatos. A maioria dos estudos epidemiológicos efetuados até o momento identificaram que dietas baseadas em alimentos enlatados para gatos, especialmente aqueles com tampas de abertura fácil (EDINBORO *et al.*, 2004), constituem um fator de risco para o desenvolvimento do HTF, visto que contém BPA na sua composição (PETERSON, 2012). Adicionalmente, um desses estudos, sugeriu que sabores específicos, como peixe, fígado e miúdos, parecem aumentar significativamente o risco de desenvolvimento da doença (KASS, 1999).

Iodo

O iodo é um elemento-chave na síntese dos hormônios tireoidianos. Como consequência, a ingestão inadequada deste micromineral leva à redução das concentrações circulantes de hormônios tireoidianos, o que estimula a hipófise a aumentar a secreção de TSH. Concentrações circulantes de TSH persistentemente altas podem resultar em hiperplasia da tireoide e possivelmente, bócio. Com o tempo, este aumento de TSH contínuo pode fazer com que os tireócitos se tornem autônomos, o que pode levar a hiperplasia adenomatosa e adenoma de tireoide. Como esses tumores continuam a crescer e funcionar independentemente do controle de TSH, apesar da supressão da secreção hipofisiária de TSH, o hipertireoidismo pode se estabelecer devido a autonomia da glândula (PETERSON, 2012).

Diversos estudos tentaram demonstrar como o iodo pode contribuir com a causa ou progressão da doença. A quantidade de iodo em alimentos comerciais para felinos é bastante variável, podendo chegar a quantidades até 10 vezes maiores que o nível recomendado, sugerindo-se que grandes variações na quantidade diária de iodo ingerido podem contribuir para o desenvolvimento de doença tireoidiana (JOHNSON *et al.*, 1992; EDINBORO *et al.*, 2013). Ainda que seja pouco provável que uma deficiência de iodo possa, individualmente, ser a causa para o HTF, é possível que flutuações dramáticas no consumo de iodo ou deficiência crônica deste elemento possam contribuir para o atual aumento da tireotoxicose felina (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

Selênio

O selênio é outro micronutriente que também desempenha um papel importante na regulação do metabolismo da tireoide em muitas espécies, incluindo o gato. A glândula tireoide do gato contém mais selênio por grama do que qualquer outro tecido, o que sugere que este micromineral tem um importante papel na homeostase tireoidiana (SCOTT-MONCRIEF, 2015). O selênio modifica o metabolismo através da atividade de selenoproteínas, como a glutathione peroxidase e a tioredoxina redutase, que protegem os tireócitos dos danos oxidativos. Em gatos, a deiodinase tipo 1, enzima que converte T4 em T3 periféricamente, é selênio-dependente, sendo que a deficiência de selênio pode prejudicar a resposta aos hormônios da tireoide (PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015). Em gatos alimentados com dietas com baixo selênio, foram encontrados níveis de elevados de T4 e reduzidos de T3 (YU *et al.*, 2002). Estes resultados sugerem que a enzima deiodinase tipo I em gatos é uma selenoproteína, semelhante ao que ocorre em humanos. Outro estudo comparou as concentrações de selênio no plasma e sangue de gatos que vivem em regiões com alta incidência de hipertireoidismo com animais de regiões onde a doença é menos comum. Não foram encontradas diferenças significativas entre as duas populações, no entanto, todos os gatos tinham concentrações de selênio no plasma que foram aproximadamente cinco vezes maiores que valores relatados em ratos ou seres humanos. A razão para os altos níveis de selênio nestes gatos não é clara, mas sabe-se que a maioria dos alimentos para gatos contém quantidades relativamente altas de selênio, o que pode contribuir para os altos níveis circulantes nessa espécie (MOONEY, 2010; PETERSON, 2012; SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015).

Do mesmo modo que o iodo, o selênio, isoladamente, não se correlaciona com o desenvolvimento de hipertireoidismo em gatos, mas pode ter um papel sinérgico no desenvolvimento desta doença, especialmente em gatos com deficiência deste mineral. São necessários estudos adicionais a fim de definir melhor o papel do selênio no desenvolvimento de hipertireoidismo em gatos (PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015)

Isoflavonas da Soja

A soja é um agente bociogênico frequentemente utilizado como fonte de proteína vegetal de alta digestibilidade em alimentos comerciais para gatos (PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015). Um estudo demonstrou que as isoflavonas da soja foram encontradas em 24 de 42 marcas comerciais de alimento para gatos, com concentrações variando de 1 a 163 µg/g de alimento, passíveis de causar efeito biológico (COURT; FREEMAN, 2002). Ainda que seja mais utilizada na formulação de alimentos secos, também faz parte de algumas dietas

enlatadas. As isoflavonas da soja, genisteína e daidzeína podem inibir a tireoperoxidase (TPO) e a 5'-deiodinase, que são enzimas essenciais para a síntese e conversão de hormônios tireoidianos (DOERGE; SHEENAN, 2002). A TPO é uma enzima essencial na síntese de hormônios da tireoide, visto que organifica o iodo na tireoglobulina para produção de T4 e T3. Já, a 5'- deiodinase é a enzima responsável por converter T4 total no T3 biologicamente ativo. A inibição da produção de hormônios tireoidianos faz com que haja um aumento da secreção hipofisária de TSH, levando à uma hiperplasia da tireoide e possivelmente bócio (PETERSON, 2012). Estes compostos também podem induzir enzimas hepáticas que são responsáveis pelo *clearance* de T3 e T4 (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

Um estudo comparou gatos eutireoideos alimentados com dietas a base de soja com animais sem dieta a base de soja e mostrou que os primeiros tiveram um aumento nos níveis de T4 total e T4 livre, sem alterações nas concentrações de T3 (WHITE *et al.*, 2004). Estas mudanças talvez tenham ocorrido devido à inibição da deiodinase e resultaram em concentrações de T4l acima da média em alguns gatos. Estes resultados foram consistentes com a hipótese de que concentrações reduzidas de T3 causam aumento de TSH, que estimulam a tireoide a aumentar a síntese de hormônios e normalizar as concentrações totais de T3, de modo que estes compostos poderiam causar uma hiperplasia crônica da glândula tireoide e ter um papel na etiologia do HTF (SCOTT-MONCRIEF, 2015). Além disso, os efeitos da soja podem ser exacerbados ante a deficiência de iodo. Assim, é possível que dietas a base de soja possam contribuir com a patogênese do HTF através da interação com outros fatores como a deficiência de iodo (PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015).

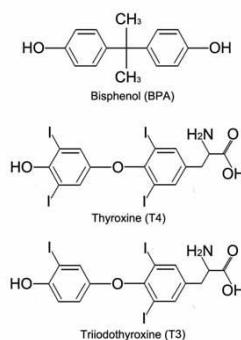
2.2.2 Disruptores de Tireoide

Bisfenol A (BPA)

O BPA é um dos DEs de maior relevância devido aos efeitos observados sobre a saúde humana e animal. Anualmente, milhares de toneladas de BPA são produzidas e mais de 100 toneladas são liberadas na atmosfera no mundo todo. O BPA já foi encontrado em alimentos, bebidas, ar doméstico e externo, poeira doméstica e solo, trazendo grande preocupação devido à sua associação à vários efeitos adversos à saúde humana e animal. Há ampla evidência de que a exposição a baixas doses de BPA tem consequências negativas para a saúde de humanos e animais, podendo causar, além de disfunções da tireoide, DM, doenças cardíacas, toxicidade hepática, infertilidade e outros problemas reprodutivos. Alguns dos efeitos tóxicos do BPA na

função da tireoide são devidos à sua similaridade estrutural com os hormônios tireoidianos (PETERSON, 2012), conforme pode ser observado na figura a seguir.

Figura 1 - Estrutura química do BPA, T4 e T3



Fonte: PETERSON, 2012

Este composto tem atividade estrogênica e pode desregular a tireoide através da inibição da tireoideperoxidase (TPO) e pela ligação ao receptor de hormônios tireoidianos, inibindo a transcrição mediada por estes hormônios (SCOTT-MONCRIEF, 2015). A exposição crônica ao BPA pode afetar a sinalização da tireoide, visto que, ao se ligar diretamente ao receptor de hormônios da tireoide, desloca competitivamente T3 do seu receptor, suprimindo a ativação da transcrição de genes regulados por hormônios tireoidianos. Pode ainda, agir como um antagonista do receptor de hormônios tireoidianos, atuando sobre a hipófise e aumentando concentrações circulantes de TSH, o que poderia levar à hiperplasia de tireoide e formação de bócio em gatos suscetíveis. Além disso, os efeitos do BPA podem ser potencializados pela deficiência de iodo (PETERSON, 2012)

O BPA é um monômero utilizado na síntese de policarbonatos e na produção de resinas epóxi utilizados como revestimento em alimentos enlatados, com o objetivo de evitar o contato direto do alimento com metal e prevenindo a corrosão da lata, além de preservar a qualidade e sabor do alimento e prolongar a vida de prateleira (PETERSON, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015; RUSSO; BARBATO; GRUMETTO, 2017). Por ser um polímero transparente, resultante da reação entre bisfenol A e derivados do ácido carbônico, este policarbonato dá origem a um plástico resistente e transparente, sendo também bastante utilizado na confecção de garrafas de água e utensílios plásticos de cozinha (PETERSON, 2012). Dependendo da temperatura, tempo de aquecimento e características físico-químicas do recipiente, o BPA pode migrar para o alimento, contaminando-o (RUSSO; BARBATO; GRUMETTO, 2017). O BPA também é componente de vários outros artigos plásticos, inclusive brinquedos, que, conforme estudos

também são uma fonte potencial de exposição a disruptores endócrinos (WOOTEN; SMITH, 2013).

Pesquisas mostram que a exposição ao BPA parece ocorrer principalmente através da ingestão, visto que o monômero residual de BPA migra para a lata e seu conteúdo durante o processamento e armazenamento. Adicionalmente, evidências de contaminação de alimentos de uso humano pelo BPA têm sido amplamente divulgadas (PETERSON, 2012). Da mesma forma, um estudo que avaliou alimentos para animais e mostrou que a maioria dos alimentos para cães e gatos continham níveis mensuráveis de BPA e confirmou que este composto havia se originado do revestimento da lata (KANG; KONDO, 2002). Outro estudo caso-controle em gatos com hipertireoidismo demonstrou que há associação entre hipertireoidismo e gatos que ingerem alimentos em lata com tampa de abertura fácil (EDINBORO *et al.*, 2004). Os resultados destes estudos sugeriram que, em geral, o consumo destes alimentos em vários momentos ao longo da vida de um gato está associado a um maior risco de desenvolver hipertireoidismo (EDINBORO *et al.*, 2004; PETERSON, 2012).

A exposição ao BPA também pode ocorrer por via inalatória, através de poeira e resíduos de tinta (RUSSO; BARBATO; GRUMETTO, 2017). Além das diversas fontes de contaminação, deve-se enfatizar que estudos em ratos demonstraram que a principal via de eliminação do BPA ingerido é através da glicuronidação hepática (POTTENGER *et al.*, 2000), a qual é bastante reduzida em gatos, o que torna este animal extremamente sensível aos efeitos adversos de muitos medicamentos e toxinas que requerem glicuronidação antes da eliminação (CHIU; HUSKEY, 1998). Assim, o BPA, uma vez ingerido, deve ser eliminado via glicuronidação e a taxa de depuração mais lenta pode levar a níveis sanguíneos e teciduais de BPA maiores que o esperado em felinos (EDINBORO, 2004).

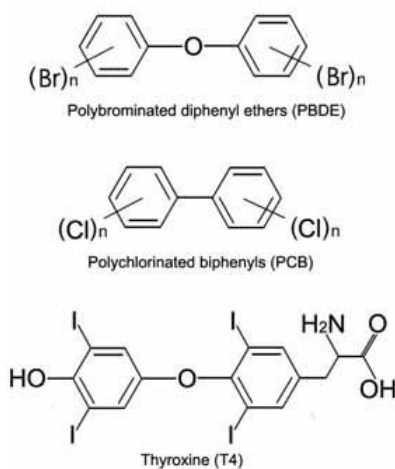
Éteres Difenílicos Polibromados (PBDEs - Polybrominated diphenyl ethers)

Outra classe importante de DEs no que tange ao HTF, são os Éteres Difenílicos Polibromados (PBDEs), que consistem em um grupo de produtos químicos utilizados com retardantes de chama em produtos plásticos, tecidos, tintas, colchões e produtos elétricos (PETERSON, 2012; CALSOLARO *et al.*, 2017; WALTER *et al.*, 2017). A estrutura e as propriedades químicas dos PBDEs são similares àquelas das Bifenilas policloradas (PCBs), que foram proibidas nos Estados Unidos no final dos anos de 1970 (PETERSON, 2012). A maioria dos PBDEs também foi proibida na Europa e Estados Unidos, contudo, no Brasil pouco se sabe sobre a utilização destes compostos, bem como sobre seus níveis ambientais (ANNUNCIAÇÃO, 2018).

O local onde mais se produziram PBDEs foi na América do Norte, sendo que os seus principais congêneres são o penta-BDE, octa-BDE e o deca-BDE, sendo este último ainda bastante utilizado atualmente. A lipofilicidade destes congêneres, juntamente com o fato de que eles não se ligam quimicamente aos materiais, faz com que haja absorção e acumulação facilitadas nos tecidos expostos (CALSOLARO *et al.*, 2017).

Da mesma forma que PCBs, os PBDEs são poluentes orgânicos persistentes (POPs), sendo bioacumulados no meio-ambiente e sofrendo processo de biomagnificação na cadeia trófica, tendo sido detectados em quantidades significativas nos organismos de animais e humanos (PETERSON, 2012; WALTER *et al.*, 2017). Nos últimos 30 anos, os PBDEs se tornaram os maiores contaminantes globais, sendo detectados no tecido adiposo, soro e leite de seres humanos. Assim como os PCBs, os efeitos tóxicos dos PBDEs, podem estar relacionados à sua estrutura química, que é similar aos hormônios tireoidianos (PETERSON, 2012), conforme pode ser observado na Figura 2 a seguir.

Figura 2 - Estrutura química do PBDE, PCB e T4



Fonte: PETERSON, 2012

Estes produtos químicos interferem na função da tireoide através de diversos mecanismos, incluindo ligação a receptores de hormônios tireoidianos, interação com proteínas de ligação, inibição de deiodinases e aumento do *clearance* hepático de hormônios tireoidianos (SCOTT-MONCRIEF, 2015). Além disso, conforme comentado anteriormente, deve-se considerar que a metabolização de certas substâncias ocorre de forma diferente em gatos. Neste sentido, um estudo sueco com 30 gatos hipertireoideos foi efetuado com o objetivo de identificar os metabólitos de PBDEs mais frequentes no soro dos gatos, confirmando que os gatos parecem metabolizar os PBDEs de forma diferente quando comparados a outras espécies. Em ratos e

seres humanos, a maior rota de eliminação destes compostos ocorre através da transformação de PBDEs em metabólitos hidroxilados (OH-PBDEs). Os gatos com hipertireoidismo apresentaram baixas quantidades de OH-PBDEs, o que pode indicar uma metabolização mais lenta ou diversa dos demais (NORRGRAN *et al.*, 2012).

Considerando que os PBDEs são aditivos misturados aos bens de consumo, ocorre a liberação destes contaminantes com o conseqüente enriquecimento de materiais particulados orgânicos e inorgânicos que compõem os aerossóis atmosféricos. Em ambientes confinados, como residências, os PBDEs podem ser liberados da mistura polimérica enriquecendo a poeira que se acumula sobre os materiais. Assim, ao interagir com as partículas de poeira, estes compostos se acumulam no material particulado interno, sendo continuamente depositados sobre superfícies e ressuspendidos (ANNUNCIACÃO, 2018).

Estudos sobre a exposição de gatos a PBDEs através de alimentos enlatados e poeira doméstica sugere que a última é a maior fonte de exposição a este composto, devido aos hábitos de higiene dos gatos, já que a poeira adere aos pelos quando deitam no chão e acaba sendo ingerida por lambedura (NORRGRAN *et al.*, 2012; SCOTT-MONCRIEF, 2015). Algumas pesquisas demonstraram que gatos domésticos apresentam maiores concentrações plasmáticas de PBDEs em relação a gatos de vida livre, contudo, estas concentrações não diferem entre gatos eutireoideos e hipertireoideos. Outro estudo, entretanto, demonstrou haver uma maior concentração de PBDEs na poeira coletada de residências de gatos hipertireoideos em comparação com eutireoideos (MENSCHING *et al.*, 2012).

A presença de PBDEs, PCBs e pesticidas organoclorados (OCPs) também foi avaliada através de quantificação do composto no soro de 26 gatos domésticos na Califórnia, sendo 16 hipertireoideos e 10 eutireoideos. Os resultados indicaram que ambos os grupos tinham altos níveis de PBDEs no sangue, com valores que eram aproximadamente 50 vezes maiores aos encontrados nos seres humanos da mesma região. Os padrões de congêneres de PBDEs encontrados nestes gatos se assemelhavam aos padrões encontrados em poeira doméstica, o que sugere que a poeira doméstica é o caminho mais provável de exposição a PBDEs nos gatos (GUO *et al.*, 2011; PETERSON, 2012). O mesmo resultado foi observado em um estudo feito com 138 gatos domésticos na Suécia, contudo, foram observadas diferenças entre os congêneres de PBDE encontrados nos gatos suecos e americanos, provavelmente influenciado pela proibição de alguns congêneres na Europa em 2004 (KUPRYIANCHIK *et al.*, 2009).

Uma pesquisa da Universidade de Illinois, por sua vez, aferiu a quantidade de PBDEs no soro de 62 gatos domésticos (21 eutireoideos e 41 hipertireoideos) e 10 gatos selvagens. Não foram detectadas diferenças significativas nas concentrações de PBDE entre os dois grupos de

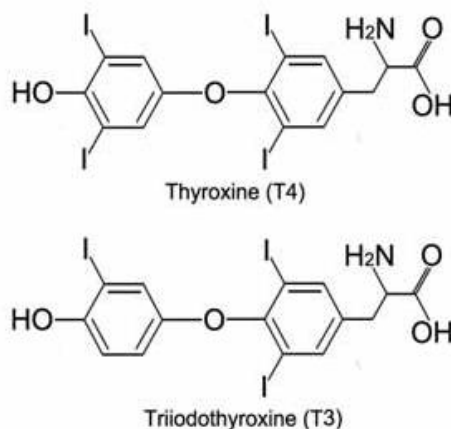
gatos domésticos, contudo, os gatos selvagens apresentaram concentrações bem menores que os demais, o que sugere o ambiente como fonte de contaminação. Pesquisadores também avaliaram a presença de PBDE em amostras de poeira e encontraram níveis mais elevados deste composto nas casas com gatos hipertireoideos comparados com os eutireoideos. Uma correlação significativa foi encontrada entre os níveis de PBDEs no soro sanguíneo e concentração total de T4 nos gatos (MENSCHING *et al.*, 2012).

Também pode haver relação entre a exposição aos PBDEs e o desenvolvimento de tumores de tireoide e HTF. Ainda que os PBDEs possam contribuir com a hiperplasia de tireoide, os estudos não correlacionam isto ao aumento do TSH. No entanto, como os PBDEs podem se ligar aos receptores de hormônios tireoidianos, é possível que eles possam agir nos receptores celulares da hipófise e tireoide em algum momento (PETERSON, 2012). Estudos em ratos e camundongos demonstraram que a exposição aos PBDEs diminui os níveis de T4 livre e total de forma dose-dependente (PETERSON, 2012; CALSOLARO *et al.*, 2017). Entretanto, não foi observada a relação entre a exposição a estes compostos e alterações das concentrações de TSH circulante (PETERSON, 2012). Estudos em humanos sugeriram que a exposição aos PBDEs está associada a valores mais baixos de TSH e valores elevados de T4. Desta forma, é possível que estes compostos tenham papel importante na patogênese de tumores de tireoide e hipertireoidismo em gatos, o que é evidenciado pelo fato de que o primeiro caso de HTF foi reportado logo após o início do aumento da produção de PBDEs no final dos anos 1970 (GUO *et al.*, 2011; PETERSON, 2012). Entretanto, até o presente momento, ainda não há confirmação da relação causal entre os PBDEs e o HTF (SCOTT-MONCRIEF, 2015).

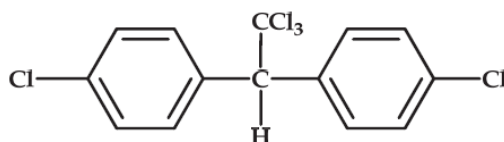
Pesticidas e herbicidas

Em felinos, a exposição à pesticidas e herbicidas também é conhecida por induzir alterações de tireoide. Produtos químicos aplicados no ambiente ou diretamente sobre o gato, como antipulgas tópicos, foram associados ao aumento do risco de desenvolver hipertireoidismo. Entretanto, nenhum destes estudos foi capaz de identificar um produto ou componente específico ao risco (PETERSON, 2012).

A associação entre disfunção de tireoide e uso de pesticidas, inseticidas e fungicidas tem sido bastante pesquisada em humanos. Pesticidas organoclorados (OC), como o DDT (diclorodifeniltricloroetano), tem uma estrutura similar ao T3 e T4 (Figuras 3 e 4), de modo que eles podem mimetizar a atividade de hormônios tireoidianos através da ligação aos receptores, levando à disfunção da tireoide (CALSOLARO *et al.*, 2017).

Figura 3 – Estrutura química do T4 e T3

Fonte: PETERSON, 2012

Figura 4 – Estrutura química do DDT

Fonte: MARQUES, 2016

Muitos estudos têm sido realizados para avaliar o efeito da exposição dos pesticidas sobre a tireoide. Em diferentes modelos animais, o DDT demonstrou toxicidade para tireoide visto que causa alterações histológicas que levam à redução da capacidade de concentrar iodo. Após a exposição a baixas doses de DDT por quatro semanas, observou-se uma redução dos níveis de T4 nos ratos expostos, bem como redução no tamanho dos folículos e no comprimento das microvilosidades das células epiteliais destes folículos. Também foi encontrada redução na área do retículo endoplasmático rugoso e no número de lisossomos, quando comparados ao grupo-controle. Seis semanas após o início da exposição, a produção de T3 aumentou (CALSOLARO *et al.*, 2017). Mudanças estruturais ocorreram nas células foliculares, indicando processos de reabsorção e desintegração da tireoglobulina. Após 10 semanas do início do experimento, observou-se redução do T3 e TSH comparado com o grupo controle. O epitélio do folículo era formado por células de intensa atividade e outras irresponsivas aos estímulos do TSH. Exposições de longo prazo ao DDT resultaram em alterações ultra-estruturais, problemas na regulação da resposta do TSH e alterações na secreção de glândulas merócrinas para microapócrinas. Foram efetuados poucos estudos em humanos nas últimas décadas e todos apresentaram resultados heterogêneos (CALSOLARO *et al.*, 2017). No Brasil, um estudo feito

em uma população rural altamente exposta a pesticidas, avaliou os níveis de hormônios tireoidianos e anticorpos anti-TPO e observou que havia hipertireoidismo subclínico (níveis reduzidos de TSH e aumentados de T3 e T4 total) quando comparado com populações de regiões menos expostas (FREIRE *et al.*, 2013).

O glifosato, por sua vez, é o pesticida mais utilizado atualmente, especialmente no cultivo da soja e milho geneticamente modificados. Atualmente, este composto faz parte da formulação de cerca de 750 herbicidas comerciais utilizados tanto na agricultura industrial quanto na jardinagem comercial e doméstica, sendo que o uso massivo levou a uma disseminação ambiental em larga escala. Traços de glifosato podem ser facilmente encontrados no solo, no ar, na água, em alimentos e, inclusive, na urina humana (LANDRIGAN; BELPOGGI, 2018). Estudos conduzidos em seres humanos mostraram que o glifosato pode afetar o funcionamento da tireoide (SHRESTA *et al.*, 2018) ainda que de modo indireto. A microbiota intestinal tem importante atuação na produção de selenocisteína, a qual é necessária para a formação das deiodinases que são responsáveis pela transformação do tiroxina (T4) na sua forma ativa, triiodotironida (T3). Assim, a redução da microbiota intestinal, entre outros mecanismos, levaria à uma redução das deiodinases, afetando o equilíbrio dos hormônios tireoidianos (SAMSEL; SENEFF, 2015). Contudo, até o presente momento, não foram encontrados estudos específicos sobre os impactos deste composto na saúde endócrina de felinos.

Outros disruptores de tireoide

Além dos compostos citados anteriormente, existe uma infinidade de agentes bociogênicos, como perclorados, resorcinol, dioxinas, flúor, metais pesados e policloreto de vinila (PVC), aos quais os gatos podem estar expostos através da água e do ambiente. Estes compostos também contribuem para o desenvolvimento de hiperplasia adenomatosa de tireoide e, por conseguinte, o hipertireoidismo. Vale ressaltar que os metais pesados e o PVC podem ser encontrados como contaminantes nos alimentos enlatados (PETERSON, 2012). Da mesma forma que os demais, estes agentes causam bócio através da ação direta sobre a tireoide, reduzindo a síntese hormonal, resultando em baixas concentrações circulantes de T4 e aumento da secreção de TSH, que podem levar ao aumento da tireoide e desenvolvimento de autonomia tireoidiana com consequente elevação da produção de T4 e supressão do TSH. Outros agentes bociogênicos podem agir indiretamente de modo a alterar os mecanismos de funcionamento da glândula tireoide ou modo de excreção de hormônios tireoidianos (PETERSON, 2012).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi feito a partir de uma seleção (amostragem por conveniência) de gatos hipertireoideos e eutireoideos acima de oito anos de idade, atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS, Clínica Fertivida e Chatterie Centro de Saúde do Gato, além de felinos atendidos por veterinários particulares ou outras clínicas, todos localizados na Região Metropolitana de Porto Alegre, RS, Brasil.

Foi elaborado um questionário com perguntas objetivas sobre fatores de risco para o desenvolvimento de HTF e possível exposição a DEs. Tais questões foram elaboradas com base em artigos científicos (BREE *et al.*, 2018; SERPE *et al.*, 2018; STEPHENS *et al.*, 2014; WOOTEN; SMITH, 2013; PETERSON, 2012) que analisaram os fatores de risco que podem influenciar no desenvolvimento desta doença. Tutores cujos animais foram a óbito também foram incluídos, haja visto que o propósito deste trabalho foi de identificar os fatores que contribuíram ou não para o desenvolvimento doença, não obstante o desfecho final. Deve-se ressaltar que o diagnóstico dos gatos hipertireoideos ficou a cargo dos veterinários responsáveis.

A aplicação do questionário ocorreu no período de 19 de agosto a 01 de outubro de 2018 e foi feita através de contato telefônico, via *e-mail* com o *link* de acesso ao questionário ou documento em *Word* anexado ou, ainda, através da aplicação de questionários impressos. Todos os tutores que receberam o questionário via *e-mail*, foram contatados previamente por telefone e convidados a participar voluntariamente da pesquisa. Os questionários impressos foram aplicados presencialmente.

Por ocasião do contato, foi dada uma breve explicação sobre o questionário e sua finalidade, bem como o modo de obtenção do contato do tutor e o tempo aproximado para completá-lo. O questionário continha trinta perguntas, sendo que as quatro últimas deveriam ser preenchidas somente por tutores de gatos hipertireoideos com objetivo de explorar minimamente as opções terapêuticas oferecidas e desfechos.

Por se tratar de um estudo epidemiológico e retrospectivo, a análise estatística foi efetuada a partir do cálculo do *odds-ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança 95% (IC 95%) de 22 variáveis pesquisadas. No que tange à idade, foi feita uma comparação entre os grupos utilizando-se o teste *t-Student* não pareado.

4 RESULTADOS

Foram aplicados 94 questionários e obteve-se um total de 83 respostas (88,3%), sendo 28 referentes a gatos hipertireoideos (96,6% de um total de 29 questionários) e 55 referentes a gatos eutireoideos acima de 8 anos de idade (84,6% de um total de 65 questionários), sendo que estes últimos compuseram o grupo-controle. No grupo dos hipertireoideos, um gato do sexo feminino teve que ser excluído do estudo já que havia suspeita de hipertireoidismo, porém o diagnóstico de HTF ainda não havia sido confirmado. Dois tutores preferiram não responder o questionário tendo em vista o falecimento do animal. Nos demais casos, não foi possível identificar a motivação para não responder o questionário.

Quanto à distribuição por sexo, no grupo dos hipertireoideos, obteve-se 48% de machos e 52% de fêmeas, ante 47% de machos e 53% de fêmeas no grupo controle (eutireoideos). O resultado estatístico obtido foi OR = 0,95; IC 95% 0,38 a 2,43, não sendo observado o sexo como fator de risco ou proteção.

A idade média de diagnóstico dos gatos hipertireoideos pesquisados foi de 13,2±2,7 anos, variando entre 7 e 18 anos de idade, enquanto no grupo controle (eutireoideos), a média de idade foi de 11,6 ± 2,4 anos, variando entre 8 e 16 anos de idade, sendo distribuídos conforme Tabela 1 a seguir.

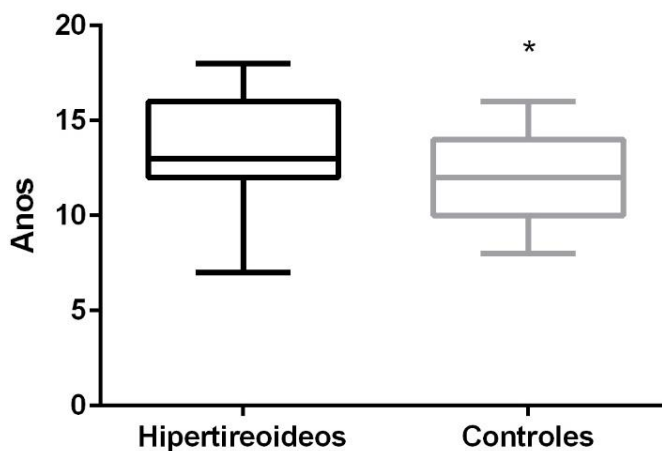
Tabela 1 – Distribuição por idade dos pacientes participantes do estudo.

| Intervalo de idade | Hipertireoideos n (%) | Controle n (%) |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| 7 a 12 anos | 12 (44,4) | 35 (63,6) |
| 13 a 15 anos | 8 (29,6) | 16 (29,1) |
| 16 a 20 anos | 7 (25,9) | 4 (7,2) |
| Total | 27 (100) | 55 (100) |

Fonte: a própria autora

Apesar de terem sido selecionados animais com mais de 8 anos de idade para o grupo controle, observou-se uma diferença significativa entre os grupos. Vale ressaltar ainda, que no grupo dos hipertireoideos, um dos gatos teve seu diagnóstico aos 7 anos de idade, o que não é usualmente observado. Através da aplicação do teste *t-Student* não pareado foi possível observar que os controles foram significativamente mais jovens ($p < 0,01$) quando comparados à idade de diagnóstico do grupo dos gatos hipertireoideos, conforme pode ser observado na figura 5.

Figura 5 – Comparação entre a idade do diagnóstico dos gatos hipertireoideos e idade dos controles

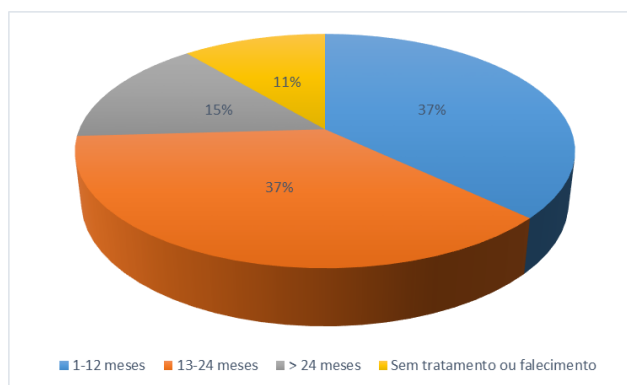


*diferença significativa do teste t-Student ($p < 0,01$)

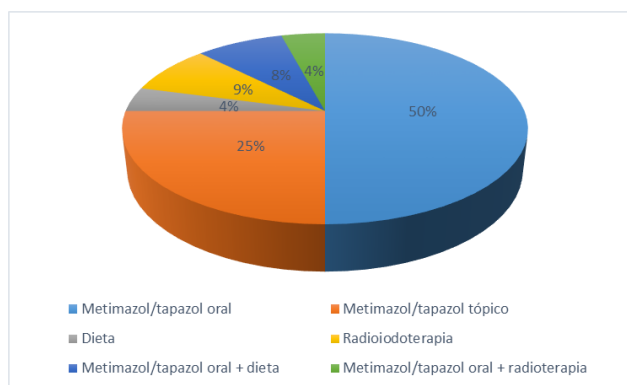
Fonte: a própria autora

Para o cálculo do OR da idade, os animais foram separados em dois grupos, sendo um com idades variando entre 7 e 11 anos e outro, com gatos acima de 12 anos, obtendo-se um resultado de OR = 3,14; IC 95% 1,10 a 8,97. Vale ressaltar que, no grupo dos hipertireoideos, considerou-se a idade de diagnóstico e, no grupo dos eutireoideos, a idade na data do questionário. A partir deste resultado de OR, foi possível inferir que os pacientes hipertireoideos acima de 12 anos de idade tiveram praticamente 3 vezes mais chance de terem HTF em relação aos controles. Os resultados dos ORs e respectivos ICs 95% para as diversas variáveis avaliadas pelo presente estudo estão dispostos na Tabela 2.

Quanto ao tratamento, a maioria dos felinos hipertireoideos iniciou o tratamento logo após o diagnóstico, sendo que cerca de 37% dos gatos estavam sendo tratados há menos de 1 ano, outros 37% entre 1 e 2 anos; 14,8% estavam sendo tratados há mais de 2 anos e 11,2% não receberam tratamento ou foram à óbito logo após o início do tratamento. Dentre as opções de tratamento mais utilizadas, obteve-se 50% dos gatos sendo tratados com metimazol oral, 25% com metimazol tópico, 4% com dieta, 8% com uma combinação de dieta e metimazol oral, 4% com combinação de radioiodoterapia e metimazol oral (neste caso, a medicação oral antecedeu a radioiodoterapia) e 9% exclusivamente com radioiodoterapia, conforme demonstrado nas figuras 6 e 7 a seguir.

Figura 6 – Tempo de tratamento

Fonte: a própria autora

Figura 7 – Opções de tratamento mais utilizadas

Fonte: a própria autora

Quanto ao consumo de alimentos enlatados (ração úmida ou atum/sardinha em lata), foram comparados os animais que tiveram acesso a este tipo de alimento com frequência diária, semanal ou mensal com aqueles que nunca comeram este tipo de alimento ou comeram raramente. Como pode ser observado na tabela 2, o consumo de alimentos enlatados obteve um $OR = 2,87$; $IC\ 95\% 1,1$ a $7,5$, sendo considerado um intervalo de confiança relevante, significando que os felinos com hipertireoidismo tiveram 2,87 vezes mais chance de terem ingerido alimentos enlatados quando comparados ao grupo controle.

Os alimentos em sachê, por sua vez, também foram avaliados quanto ao consumo e frequência, de forma análoga ao anterior, obtendo-se um resultado de $OR = 1,90$; $IC\ 95\% 0,69$ a $5,26$, porém, neste caso, o intervalo de confiança não foi significativo, visto que o $IC\ 95\%$ cruzou o valor 1.

Tabela 2 – Odds ratio e respectivos intervalos de confiança 95% calculados para as diferentes variáveis em estudo

| Variáveis Analisadas | Hipertireoideos (n=27) | | Controles (n=55) | | OR (IC 95%) |
|------------------------------------------|------------------------|-----|------------------|-----|--------------------|
| | n | % | n | % | |
| Sexo | | | | | |
| Macho | 13 | 48% | 26 | 47% | 0,97 (0,38-2,43) |
| Fêmea | 14 | 52% | 29 | 53% | |
| Idade | | | | | |
| 7 - 12 anos | 6 | 22% | 26 | 47% | 3,14 (1,10-8,97)* |
| > 12 anos | 21 | 78% | 29 | 53% | |
| Alimento em lata | | | | | |
| Raramente/Nunca | 13 | 48% | 40 | 73% | 2,87 (1,10-7,50)* |
| Diário/Semanal/Mensal | 14 | 52% | 15 | 27% | |
| Alimento em sachê | | | | | |
| Raramente/Nunca | 7 | 26% | 22 | 40% | 1,90 (0,69-5,26) |
| Diário/Semanal/Mensal | 20 | 74% | 33 | 60% | |
| Material pote água | | | | | |
| Plástico | 19 | 70% | 30 | 55% | 1,98 (0,74-5,28) |
| Outros (louça, inox, vidro...) | 8 | 30% | 25 | 45% | |
| Material pote alimento | | | | | |
| Plástico | 18 | 67% | 32 | 58% | 1,44 (0,55-3,77) |
| Outros (louça, inox, vidro...) | 9 | 33% | 23 | 42% | |
| Material ambos potes | | | | | |
| Plástico | 15 | 56% | 22 | 40% | 1,88 (0,74-4,76) |
| Outros (louça, inox, vidro...) | 12 | 44% | 33 | 60% | |
| Uso caixa sanitária | | | | | |
| Sim | 26 | 96% | 46 | 84% | 5,09 (0,61-42,43) |
| Não | 1 | 4% | 9 | 16% | |
| Tipo de granulado | | | | | |
| Areia comum/sifca | 22 | 81% | 38 | 69% | 1,16 (0,31-4,29) |
| Madeira/Jornal | 4 | 15% | 8 | 15% | |
| Local/tipo de moradia | | | | | |
| Apartamento (urbano) | 19 | 70% | 36 | 65% | 1,25 (0,46-3,39) |
| Casa (urbano, sítio, praia) | 8 | 30% | 19 | 35% | |
| Ambiente | | | | | |
| Sempre dentro de casa | 21 | 78% | 40 | 73% | 1,31 (0,44-3,88) |
| Parte dentro de casa, parte na rua | 6 | 22% | 15 | 27% | |
| Tempo na rua | | | | | |
| Interno ou até 1 hora/dia na rua | 26 | 96% | 45 | 82% | 5,78 (0,70-47,73) |
| > 1 hora/dia na rua | 1 | 4% | 10 | 18% | |
| Presença de carpete | | | | | |
| Sim | 13 | 48% | 23 | 42% | 1,29 (0,51-3,26) |
| Não | 14 | 52% | 32 | 58% | |
| Frequencia de limpeza do ambiente | | | | | |
| Mensalmente/Raramente | 5 | 19% | 15 | 27% | 0,61 (0,19-1,89) |
| Diariamente/Semanalmente | 22 | 81% | 40 | 73% | |
| Frequencia de banho | | | | | |
| Diário/Semanal/Mensal | 6 | 22% | 2 | 4% | 7,57 (1,41-40,55)* |
| Raramente/Nunca | 21 | 78% | 53 | 96% | |
| Vacinação ** | | | | | |
| Sim | 22 | 81% | 46 | 84% | 0,77 (0,22-2,61) |
| Não | 5 | 19% | 8 | 15% | |
| Frequencia vacinal | | | | | |
| Anualmente/a cada 2 ou 3 anos | 18 | 82% | 32 | 70% | 1,97(0,56-6,88) |
| Só quando filhote/eventualmente | 4 | 18% | 14 | 30% | |
| Desverminação ** | | | | | |
| Sim | 26 | 96% | 52 | 96% | 1,00 (0,09-11,55) |
| Não | 1 | 4% | 2 | 4% | |
| Frequencia de desverminação | | | | | |
| A cada 3 ou 4 meses/semestral | 15 | 58% | 27 | 52% | 1,26 (0,49-3,26) |
| Anualmente/eventualmente | 11 | 42% | 25 | 48% | |
| Ectoparasitícidias | | | | | |
| Sim | 18 | 67% | 42 | 76% | 0,62 (0,23-1,71) |
| Não | 9 | 33% | 13 | 24% | |
| Frequência de ectoparasitícidias | | | | | |
| Mensalmente/conforme orientação | 6 | 25% | 14 | 33% | 1,00 (0,31-3,23) |
| Eventualmente | 18 | 75% | 28 | 67% | |
| Brinquedos plásticos ** | | | | | |
| Sim | 8 | 33% | 22 | 40% | 0,75 (0,27-2,05) |
| Não | 16 | 67% | 33 | 60% | |

OR: Odds-Ratio;

*: IC 95% significativo ($P < 0,05$) ** resposta “não sei” excluída da análise

Fonte: a própria autora

No que tange à utilização de potes plásticos de alimento e água, foi feita a comparação entre os animais que tinham contato com potes plásticos e aqueles que utilizavam potes de outros materiais (louça, vidro, alumínio ou aço inoxidável). Obteve-se um OR = 1,44; IC 95% 0,54 a 3,77 para aqueles que utilizavam potes plásticos para alimentos e um OR = 1,98; IC 95% 0,74 a 5,28 para aqueles que utilizavam potes plásticos para água. Dos 27 gatos hipertireoideos, 15 animais (56%) utilizavam potes plásticos tanto para água quanto para alimentos. Já, no grupo controle, 22 animais (40%) faziam uso de potes plásticos tanto para água quanto para alimentos. Neste caso, obteve-se OR = 1,88; IC 95% 0,74 a 4,76. Apesar de todos os OR serem maiores que 1, todos tiveram IC 95% cruzando o valor trivial 1, não sendo, portanto, considerados significativos.

Quanto ao contato com brinquedos plásticos, o resultado obtido nesta pesquisa também não foi significativo (OR = 0,75; IC 95% 0,27 a 2,05). Quanto à utilização da caixa sanitária, obteve-se um OR = 5,09; IC 95% 0,61 a 42,43, ou seja, o intervalo de confiança não tem significância estatística. Desta forma, não foi possível traçar nenhuma relação com desenvolvimento desta endocrinopatia, visto que a grande maioria dos gatos desta pesquisa, eutireoideos (84%) ou hipertireoideos (96%), fazem uso deste acessório. Quanto ao tipo de granulado, foram comparados os animais que utilizavam granulado sanitário comum (areia comum) ou sílica com aqueles que utilizavam granulado de madeira ou jornal. Obteve-se um OR = 1,16; IC 95% 0,32 a 4,29, também sem significância estatística.

O presente estudo também buscou avaliar o estilo de vida dos gatos e características do ambiente onde vivem e sua relação com desenvolvimento de HTF. Neste sentido, foram avaliadas algumas características do ambiente doméstico, como local onde vivem e a frequência de limpeza da casa. Quando se considerou o ambiente onde vivem (interno, externo ou misto) obteve-se um OR = 1,31; IC 95% 0,44 a 3,88 e, quanto ao tempo que o animal ficava na rua, obteve-se um OR = 5,78; IC 95% 0,69 a 47,73. Neste item, foram comparados os animais que viviam exclusivamente dentro de casa e aqueles que passavam no máximo uma hora diária na rua com os animais que ficavam tempo superior a 1 hora por dia na rua (até mais de 12 horas diárias). Apesar de obter resultados de *odds ratio* superiores a 1, o intervalo de confiança não foi significativo. Quanto à frequência de limpeza do ambiente (diária e semanal ante mensal ou rara), obteve-se OR = 0,61; IC 95% 0,19 a 1,89. Já, quanto à presença de carpetes no ambiente, obteve-se OR = 1,29; IC 95% 0,51 a 3,26. Estes resultados também não possuem significância estatística.

No que tange à vacinação, entre os 82 gatos pesquisados, a maioria era vacinado (81% dos hipertireoideos e 84% dos controles). Cerca de metade dos gatos hipertireoideos (14 animais)

eram vacinados anualmente, 4 animais costumavam ser vacinados a cada 2 ou 3 anos e o restante (9 animais), só recebeu vacinação quando filhote ou é vacinado em caráter eventual. Do grupo controle, 21 gatos são vacinados anualmente, 11 são vacinados a cada 2 ou 3 anos, 9 só foram vacinados quando filhote e 5 são vacinados eventualmente. Quanto a este item, também não se pode fazer nenhuma afirmação, visto que os resultados de exposição a vacinação (OR = 0,77; IC 95% 0,22 a 2,61) e de sua frequência (vacinação anual a trienal e vacinação em filhote ou eventual) (OR = 1,97; IC 95% 0,56 a 6,88) não tiveram significância estatística.

A administração periódica de vermífugos também foi analisada, sendo que cerca de 95% dos tutores administram vermífugos a seus animais e a maioria (52% do grupo controle e 58% do grupo de hipertireoideos) administra a cada 3 ou 4 meses ou semestralmente. Foram obtidos valores de OR = 1,00; IC 95% 0,08 a 11,55, para a vermifugação, enquanto que os resultados referentes a sua frequência (a cada 3, 4 ou 6 meses e anualmente/eventualmente) foram OR = 1,26; IC 95% 0,49 a 3,26, portanto, sem significância estatística.

No que tange ao uso de ectoparasiticidas, a maioria dos tutores entrevistados utilizam antipulgas em caráter eventual, sendo que a forma de preferência são as pipetas. Os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos para o uso de antipulgas (OR = 0,62; IC 95% 0,22 a 1,71) nem para a frequência de aplicação (OR = 1,00; IC 95% 0,31 a 3,22).

Quanto ao banho, ainda que normalmente felinos não necessitem de banho com frequência, devido ao seu hábito natural de *grooming*, este estudo comparou animais que tomavam frequentemente (diariamente, semanalmente ou mensalmente) com aqueles nunca que tomavam banho ou o faziam raramente. Esta variável obteve um OR = 7,57; IC 95% 1,41 a 40,55, sendo, portanto, significativo.

5 DISCUSSÃO

O percentual de adesão dos tutores nesta pesquisa foi considerado elevado, já que 88,3% daqueles que foram contatados aceitaram responder o questionário. Observou-se, entretanto, uma maior taxa de resposta do grupo de tutores de gatos hipertireoideos, o que talvez esteja relacionado ao maior conhecimento destes sobre a doença, bem como ao maior interesse em auxiliar a prevenção de casos futuros. Em contrapartida, o menor percentual de respostas do grupo de tutores de gatos eutireoideos pode ter sido motivado pelo fato destes não conviverem com esta doença em específico.

Através dos resultados obtidos no presente trabalho, é possível inferir que a idade elevada pode ser considerada um fator de risco importante para o desenvolvimento do HTF, o que está de acordo com estudos anteriores (DE WET *et al.*, 2009; MCLEAN *et al.*, 2017; BREE *et al.*, 2018). Esta relação talvez possa ser explicada, entre outras coisas, pelo maior tempo de exposição aos compostos que potencialmente atuam como disruptores endócrinos. No entanto, como foram selecionados como controles pacientes com mais de 8 anos de idade, a avaliação da variável idade dependeu do estabelecimento de um ponto de corte para idade avançada.

Quanto à distribuição por sexo, não houve diferença significativa entre machos e fêmeas e este resultado é consistente com algumas pesquisas anteriores, que também não demonstraram maior predisposição de felinos do sexo feminino em desenvolver o HTF (DE WET *et al.*, 2009; WAKELING *et al.*, 2009; BREE *et al.*, 2018). De qualquer modo, deve-se ressaltar que em outros estudos, foram encontrados resultados positivos para esta relação, o que significa que pesquisas adicionais devem ser realizadas a fim de confirmar esta hipótese (OLCZAK *et al.*, 2005; CROSSLEY *et al.*, 2017).

Quanto ao consumo de alimentos enlatados, o resultado obtido nesta pesquisa está de acordo com estudos anteriores, já que um resultado semelhante foi encontrado por Kass *et al.* (1999) que encontrou um OR = 2,50 e IC 95% de 1,20 - 5,19. Trata-se de um fator reconhecidamente importante, já que o presente estudo, com *n* amostral pequeno, obteve o mesmo resultado de um estudo com *n* amostral elevado, como foi o caso do estudo de Kass *et al.*, (1999). Adicionalmente, diversos outros estudos evidenciaram que alimentos em lata podem ter, em seu revestimento interno, a presença de BPA, o qual migra para o alimento durante a armazenagem, podendo constituir, portanto, um fator de risco para desenvolvimento de endocrinopatias (KANG; KONDO, 2002; KOESTEL *et al.*, 2017). Encontrou-se ainda,

evidências de que esta contaminação é maior nas embalagens de lata que contém tampa de abertura fácil (EDINBORO *et al.*, 2004; PETERSON, 2012).

No que se refere aos alimentos em sachê, não foi obtido um resultado significativo, visto que limite inferior do intervalo de confiança IC 95% foi menor que 1. De fato, até o presente momento, não foram encontrados estudos que relacionem o consumo de alimentos úmidos em sachê ao desenvolvimento do HTF (WAKELING *et al.*, 2009). Talvez o maior número de gatos hipertireoideos expostos a este tipo de alimento quando comparados ao grupo-controle (53% do grupo controle contra 63% do grupo de hipertireoideos) esteja relacionado a outros componentes da ração úmida, como as quantidades de iodo e selênio, além da presença de isoflavonas, que podem ter relação com o desenvolvimento de HTF, conforme citado por alguns autores (MOONEY, 2010; PETERSON, 2012, SOUZA; CORGOZINHO; FARIA, 2015), porém os resultados aqui obtidos não permitem fazer maiores afirmações, visto que a composição nutricional dos alimentos não foi objeto desta pesquisa. Além disso, o simples fato dos pacientes com HTF terem uma doença diagnosticada, pode fazer com que seus tutores ofereçam agrados aos seus animais, representado pelo alimento úmido, bastante apreciado pela espécie. Pode ainda, ser resultado de orientação médico-veterinária, visto que alimentos úmidos são benéficos para pacientes idosos uma vez que favorecem maior hidratação em uma fase da vida onde a função renal é alvo de atenção.

No que tange ao contato com materiais plásticos, sejam potes ou brinquedos, o resultado aqui obtido não demonstrou significância estatística. Não obstante este resultado, pesquisas anteriores demonstraram que o contato com materiais plásticos pode estar relacionado ao desenvolvimento de endocrinopatias, devido à presença de BPA e PBDEs (PETERSON, 2012; WOOTEN; SMITH, 2013).

Da mesma forma, não se pode avaliar o impacto da utilização da caixa sanitária, visto que a maioria os gatos desta pesquisa, eutireoideos ou hipertireoideos, faziam uso deste item. Quanto ao tipo de granulado sanitário utilizado também não se obteve resultado estatisticamente significativo. Apesar destes resultados, alguns estudos já relacionaram a utilização de caixas sanitárias e alguns granulados sanitários, como por exemplo, aqueles que contém desodorizantes, ao maior risco de desenvolver HTF, já que podem apresentar, na sua composição, compostos bociogênicos (KASS *et al.*, 1999; WAKELING *et al.*, 2009).

O presente estudo também buscou avaliar como o estilo de vida dos gatos e características do ambiente onde vivem se relacionam com desenvolvimento de HTF. Pesquisas anteriores demonstraram que as concentrações sanguíneas de PBDEs, PCBs e outros disruptores endócrinos são mais elevadas em felinos domésticos quando comparadas aos humanos (GUO

et al., 2011; SERPE *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2018). Isto pode estar, em grande parte, relacionado aos hábitos de higiene destes animais, pois ao fazerem o *grooming*, podem ingerir partículas de poeira contendo tais substâncias (CHOW *et al.*, 2014). Quanto aos itens avaliados no presente estudo, como tipo e localização da residência (urbano/campo/praias), frequência de limpeza do ambiente e a presença de carpetes ou tapetes, não foram obtidos resultados significativos. Estes itens foram analisados com o intuito de verificar uma possível relação da exposição à poeira doméstica com o desenvolvimento de HTF, já que a poeira pode conter partículas de PBDEs e PCBs na sua composição. Entretanto, como pode ser verificado, os resultados do ORs e ICs 95% não permitiram confirmar esta relação, sendo compatível com os resultados obtidos por estudos disponíveis até o presente momento (GUO *et al.*, 2011; CHOW *et al.*, 2014; MCLEAN *et al.*, 2017; SERPE *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2018).

No que tange à vacinação, esta hipótese foi testada devido à possibilidade de alguns adjuvantes presentes nas vacinas, como o hidróxido de alumínio, atuarem como disruptores endócrinos (WATAD *et al.*, 2017). Entretanto, não existem, até o presente momento, estudos relacionando esta variável ao desenvolvimento de HTF. Neste caso, esta pesquisa também não permite fazer nenhuma afirmação neste sentido, visto que os resultados da presença de vacinação e da frequência de aplicação não tiveram significância estatística. Este resultado está de acordo com estudos anteriores (KASS *et al.*, 1999; DE WET *et al.*, 2009), que também não encontraram relação entre vacinação e o desenvolvimento do HTF.

De forma análoga ao item anterior, este trabalho não pode relacionar a administração periódica de vermífugos ao hipertireoidismo. Um estudo (WAKELING *et al.*, 2009) aponta que a utilização de endoparasiticidas pode ser um fator de proteção ao desenvolvimento de HTF, pois foi observado que gatos hipertireoideos receberam menos vermífugos que os eutireoideos. Contudo, na presente pesquisa, não é possível fazer tal afirmação, sendo necessários mais estudos para confirmar qualquer relação entre o uso de endoparasiticidas e HTF.

No que tange aos ectoparasiticidas, a maioria dos tutores entrevistados utilizavam antipulgas em caráter eventual, sendo que a forma de preferência foram as pipetas. Normalmente, as pipetas são à base de fipronil, selamectina ou imidacloprida. Estudos em ratos demonstraram o potencial inflamatório da imidacloprida (SAADI *et al.*, 2014), um neonicotinoide bastante utilizado em antipulgas para gatos. Foi feita uma análise histopatológica da tireoide onde foram observadas alterações estruturais importantes no parênquima glandular como, por exemplo, o crescimento do número de microfolículos e perda de substância colóide (SAADI *et al.*, 2014). Outros estudos demonstraram que o uso de pesticidas como o fipronil e seus metabólitos, tem um grande potencial para causar

desregulação endócrina (LU *et al.*, 2014) bem como lesões nos folículos tireoidianos via mecanismo de apoptose celular (EHSAN *et al.*, 2016). Um estudo disponível (OLCZAK *et al.*, 2005), encontrou relação do uso de ectoparasiticidas tópicos com o HTF. Não obstante, esta associação não foi possível em diversos outros estudos (DE WET *et al.*, 2009; MCLEAN *et al.*, 2017), de forma que o papel dos ectoparasiticidas no HTF talvez seja mínimo (BREE *et al.*, 2018). Isto pode ser uma possibilidade, já que estas pesquisas demonstraram uma redução dos níveis de hormônios tireoidianos e não seu aumento, como é esperado no hipertireoidismo. Adicionalmente, pode-se pensar que uma maior exposição de gatos com HTF a ectoparasiticidas documentada nos estudos epidemiológicos retrospectivos mencionados anteriormente possa refletir um grau de cuidado maior dos tutores com estes pacientes, favorecendo o diagnóstico da doença, bem como uma maior expectativa de vida. De qualquer modo, no presente estudo, não foi possível encontrar uma relação entre a utilização de antipulgas e o desenvolvimento de HTF, visto que os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos.

Quanto ao banho, alguns autores (PETERSON, 2012) sugerem que a limpeza de gatos com uma flanela seca e banhos mensais poderiam proporcionar um efeito protetivo associado, já que ao fazer a remoção da poeira e, por conseguinte, dos possíveis agentes químicos presentes no pelo, diminuiria a carga de disruptores endócrinos no animal. Não obstante, na última década, tem crescido o interesse em conhecer de forma mais aprofundada, o efeito de alguns componentes químicos de cosméticos, como o triclosan e os parabenos, sobre a saúde da tireoide. Estes dois compostos são bastante utilizados na indústria de cosméticos, porém existem poucas pesquisas sobre seu impacto sobre a saúde endócrina. O triclosan costuma ser incorporado em diversos produtos, inclusive sabonetes e *shampoos*, devido ao seu efeito antimicrobiano. Os parabenos, por sua vez, são utilizados como conservantes de vários produtos, entre eles, os cosméticos. Há pouco mais de uma década, não se pesquisava os efeitos destes produtos sobre a tireoide, mas o interesse neste assunto é crescente e pesquisadores estão começando a desenvolver estudos neste sentido (KOEPPPE *et al.*, 2013). Entretanto, ainda não há pesquisas disponíveis sobre os efeitos relacionados ao desenvolvimento do HTF.

Recentemente, um estudo (KARTHIKRAJ *et al.*, 2018) analisou 60 amostras de urina de cães e gatos e demonstrou que os metabólitos de parabenos, notadamente o ácido benzóico e o ácido 4-hidroxibenzóico (4-HB), foram os produtos químicos mais abundantemente detectados. Embora este estudo tenha tido por objetivo principal, identificar a quantidade de parabenos vindos de alimentos para animais, deve-se notar que compostos são frequentemente aplicados em cosméticos, que também podem ser uma fonte de contaminação. Alguns autores, como

Nowak *et al.* (2018), investigaram a possibilidade dos parabenos se ligarem ao receptor nuclear de hormônios tireoidianos, alterando a sua fisiologia. Estudos em humanos encontraram uma possível relação positiva entre os níveis de parabenos na urina de mulheres grávidas e aumentos dos níveis de T4I por algum período de tempo, porém não foi possível determinar uma relação clara entre estas variáveis.

Tendo em vista esta tendência, o objetivo do presente estudo ao analisar a frequência de banhos, foi relacionar o uso de *shampoos* e cosméticos em gatos ao desenvolvimento do HTF. Pelos resultados aqui obtidos, pode-se inferir que gatos hipertireoideos tiveram 7,5 vezes mais chance de terem sido submetidos a banhos frequentes em comparação com o grupo controle. Contudo, uma análise mais aprofundada é importante para confirmar esta relação, já que o presente estudo não analisou os tipos e a composição dos *shampoos* utilizados para banhar os animais.

Deve-se considerar que o presente estudo teve uma série de limitações, como o tempo e número reduzido de animais na amostra, que pode ter afetado os resultados. Talvez um estudo mais abrangente, com um número maior de animais poderia apresentar resultados mais significativos estatisticamente. O fato das diversas variáveis em estudo terem apresentado IC 95% extremamente amplos, apesar de não significativos, enfatiza a potencial importância destes fatores e a ampliação do *n* amostral potencialmente ajudaria a esclarecer este viés.

A idade média (11,6 anos) e o maior percentual de gatos eutireoideos (63,64%) entre 8 e 12 anos de idade, também pode ter sido um fator limitante, já que a maioria dos estudos aponta para uma idade média de diagnóstico de HTF entre 12 e 13 anos. O preenchimento do questionário também pode ter levado a alguns desvios nos resultados, pois a compreensão das perguntas por parte de alguns tutores, pode ter ficado prejudicada. Além disso, no grupo controle, foram incluídos gatos com outras doenças que não o HTF, o que pode contribuir para mascarar um possível quadro de hipertireoidismo devido à supressão de T4 e, conseqüentemente, dos sinais clínicos associados. Por fim, o fato de muitos gatos controles não terem sido investigados para HTF não significa que os mesmos não possam apresentar a doença de forma assintomática, ou inicial. Estudos futuros, oferecendo mensuração de T4 total para assegurar o estado eutireoideo dos controles devem ser considerados.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa apoiam estudos anteriores que mostram uma correlação positiva entre a idade avançada e o aumento da ocorrência da doença, o que talvez seja causado pelo maior tempo de exposição aos disruptores endócrinos. Adicionalmente, os resultados obtidos indicaram que os gatos hipertireoideos foram mais expostos ao consumo de alimentos em lata quando comparados aos eutireoideos, já que estes alimentos podem ser contaminados por compostos químicos responsáveis pela desregulação da tireoide. Além disso, sabe-se que os felinos têm uma capacidade reduzida de fazer glicuronidação hepática, tornando esta espécie extremamente sensível aos efeitos adversos de muitos medicamentos e toxinas que requerem glicuronidação antes da eliminação, como é o caso do BPA. Neste sentido, também podemos considerar que a relação positiva entre a frequência dos banhos e HTF pode ser consistente, ainda que haja necessidade de estudos mais aprofundados. Quanto aos demais itens analisados, como utilização de acessórios plásticos, contato com poeira doméstica, utilização de endoparasiticidas, ectoparasiticidas e vacinas, não foi possível traçar nenhuma relação de causalidade. Desta forma, estudos mais amplos são necessários, uma vez que a etiopatogenia do HTF é multifatorial e abrange uma série de fatores genéticos, nutricionais e ambientais, os quais devem ser, na medida do possível, analisados em conjunto. De qualquer modo, com base nos resultados alcançados por este estudo, é possível propor que estratégias de prevenção como evitar o uso de alimentos em lata e reduzir a frequência de banhos eventualmente possam reduzir a chance dos pacientes ao HTF. No entanto, considerar a redução da exposição a esses fatores como medida protetiva depende da realização de estudos prospectivos.

7 ANEXO

Questionário

PESQUISA SOBRE FATORES DE RISCO PARA HIPERTIREOIDISMO FELINO

Este questionário faz parte de um Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária (UFRGS), que pesquisa de fatores de risco para o desenvolvimento de hipertireoidismo em gatos, com objetivo entender as principais causas e possíveis formas de prevenção da doença.

1) Qual a idade do seu gato?

2) Qual o sexo do seu gato:

- a. Macho
- b. Fêmea

3) Qual (ais) a (s) cor (es) da pelagem do seu gato?

4) Qual o tipo de alimentação do seu gato? (Pode escolher mais de uma alternativa)

- a. Ração enlatada
- b. Ração em sachê
- c. Ração seca
- d. Atum/sardinha em lata
- e. Outros (comida caseira, carne crua, etc.)

5) Caso você tenha marcado mais de uma opção na questão acima, qual a proporção entre os diferentes alimentos (p.ex. metade ração seca/metade sachê; $\frac{3}{4}$ de ração seca mais $\frac{1}{4}$ de sardinha)

6) Com que frequência você fornece ração ou outros alimentos em lata (atum/sardinha) para o seu gato?

- a. Diariamente
- b. Algumas vezes por semana
- c. Algumas vezes por mês
- d. Raramente
- e. Nunca

7) Caso você tenha respondido a, b, c ou d na questão anterior, como você abre as latas?

- a. Basta puxar o anel/lacre, são de abertura fácil.
- b. Preciso usar o abridor de latas

8) Com que frequência você fornece alimentos em sachê para o seu gato?

- a. Diariamente
- b. Algumas vezes por semana
- c. Algumas vezes por mês
- d. Raramente
- e. Nunca

- 9) Qual o material do pote de alimento do seu gato?
- Plástico
 - Louça
 - Alumínio
 - Aço Inoxidável
 - Vidro
- 10) Qual o material dos potes de água do seu gato?
- Plástico
 - Louça
 - Alumínio
 - Aço Inoxidável
 - Vidro
- 11) O seu gato faz as necessidades em:
- Caixa plástica forrada com jornal
 - Caixa plástica com areia comum
 - Caixa plástica com granulado sanitário de sílica para gatos
 - Caixa plástica com granulado sanitário de madeira para gatos
 - Na rua ou sem local pré-estabelecido
- 12) O local onde seu gato vive é:
- Ambiente urbano em casa
 - Ambiente urbano em apartamento (Térreo)
 - Campo, sítio, praia, etc em casa
 - Praia (em apartamento)
- 13) O seu gato vive:
- Sempre na rua
 - Sempre dentro de casa
 - Parte na rua e parte dentro de casa
- 14) Caso ele fique parte do tempo fora de casa, quanto tempo ele permanece fora?
- Até 1 hora por dia
 - Até 6 horas por dia
 - Até 12 horas por dia
 - Mais de 12 horas por dia
 - Não fica fora de casa
- 15) O ambiente onde seu gato fica tem carpetes ou tapetes?
- Sim
 - Não
- 16) Caso tenha respondido “SIM” à pergunta anterior, quanto do ambiente é coberto por tapetes ou carpete?
- Menos de 25% do ambiente, há somente alguns tapetes pela casa como na sala, quartos e banheiro
 - Cerca de 50% do ambiente, pois há carpetes nos quartos e tapetes na sala
 - Mais de 75% do ambiente, pois há carpete em todos os cômodos, exceto nos de piso frio

- 17) Com que frequência você costuma passar aspirador de pó ou pano úmido para limpeza dos ambientes onde seu gato vive?
- Diariamente
 - Algumas vezes por semana
 - Algumas vezes por mês
 - Raramente
 - Nunca
- 18) Com que frequência você banha seu gato (pet shop, chuveiro, banho seco com panos úmidos)?
- Diariamente
 - Algumas vezes por semana
 - Algumas vezes por mês
 - Raramente
 - Nunca
- 19) Seu gato é vacinado?
- Sim
 - Não
 - Não sei
- 20) Caso tenha respondido “SIM” à pergunta anterior, com que frequência ele é vacinado?
- Só foi vacinado quando filhote
 - Anualmente
 - A cada 2 ou 3 anos
 - Eventualmente
- 21) Você dá vermífugo ao seu gato?
- Sim
 - Não
 - Não sei
- 22) Caso tenha respondido “SIM” à pergunta anterior, com que frequência ele é desverminado?
- A cada 3 ou 4 meses
 - A cada 6 meses
 - Uma vez por ano
 - Eventualmente
- 23) Você aplica antipulgas no seu gato?
- Sim
 - Não
 - Não sei
- 24) Caso tenha respondido “SIM” à pergunta anterior, com que frequência ele recebe o antipulgas?
- Mensalmente
 - Conforme orientação do fabricante
 - Eventualmente

- 25) Caso tenha respondido "SIM" à questão 23, que tipo de antipulgas você costuma utilizar?
- a. Spot-on (Pipetas)
 - b. Pó
 - c. Coleira
 - d. Spray
 - e. Comprimidos (Oral)

- 26) O seu gato tem brinquedos de plástico?
- a. Sim
 - b. Não
 - c. Não sei

AS PERGUNTAS A SEGUIR DEVERÃO SER RESPONDIDAS APENAS SE SEU GATO TEVE DIAGNOSTICO POSITIVO PARA HIPERTIREOIDISMO!

- 27) Com que idade seu gato foi diagnosticado com hipertireoidismo?
-

- 28) Seu gato está em tratamento para hipertireoidismo há quantos meses?
-

- 29) Caso seu gato não esteja mais vivo, você recorda por quanto tempo ele foi tratado para hipertireoidismo antes do óbito?
-

- 30) Qual foi a opção terapêutica para o tratamento do hipertireoidismo de seu gato? (pode escolher mais de uma opção)
- a. Metimazol/tapazol oral
 - b. Metimazol/tapazol tópico
 - c. Radioiodoterapia
 - d. Cirurgia
 - e. Dieta

REFERÊNCIAS

- ACIERNO, M. J. *et al.* ACVIM consensus statement: guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, p.1-20. Oct. 2018.
- ANNUNCIACÃO, D. L. R. *et al.* Éteres difenólicos polibromados (PBDE) como contaminantes persistentes: ocorrência, comportamento no ambiente e estratégias analíticas. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, n. 7, p. 782-795, Mar. 2018.
- BARAL, R. M.; PETERSON, M. Distúrbios da Tireoide, *In*: LITTLE, S. **O gato: Medicina Interna**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2012. cap. 24, p. 824-854.
- BREE *et al.* Prevalence and risk factors for hyperthyroidism in Irish cats from the greater Dublin area. **Irish Veterinary Journal**, Dublin, v. 71, n. 2, p. 1-10, Jan. 2018.
- CALSOLARO, V. *et al.* Thyroid disrupting chemicals. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 18, n. 12 p. 1-17, Dec. 2017.
- CARNEY, H. C. *et al.* 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 18, n. 5, p. 400-416, May 2016.
- CHIU, L. S.; HUSKEY, W. S. Species differences in N-glucuronidation. **Drug and Metabolism Disposition**, Bethesda, v. 26, n. 9, p. 838 – 847, Sept. 1998.
- CHOW, K. *et al.* Evaluation of polybrominated diphenylethers (PBDEs) in matched cat sera and house dust samples: investigation of a potential link between PBDEs and spontaneous feline hyperthyroidism. **Environmental Research**, New York, v. 136, p. 173-179. Nov. 2014.
- CROSSLEY V. J. *et al.* Breed, coat color, and hair length as risk factors for hyperthyroidism in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 1028–1034, June 2017.
- COURT, M. H.; FREEMAN, L. M. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n. 2, p. 181-185, Feb. 2002.
- DE WET, C. S. *et al.* Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 4, p. 315-321, Apr. 2009.
- DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.* Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocrine Reviews**, New York, v. 30, n. 4, p. 293–342, June 2009.
- DOERGE, D. R.; SHEENAN, D. M. Goitrogenic and Estrogenic Activity of Soy Isoflavones. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 110, n. 3, p. 349 – 353, June 2002.

- EDINBORO, C. H. *et al.* Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 224, n. 6, p. 879-886, Mar. 2004.
- EDINBORO, C. H. *et al.* Iodine concentration in commercial cat foods from three regions of the USA, 2008–2009. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 15, n. 8, p. 717-724, Feb. 2013.
- EHSAN, H. A. *et al.* Influence of fipronil intoxication on thyroid gland ultra-structure and hepatic microsomal enzymes expression in male albino rats. **Japanese Journal of Veterinary Research**, Tokyo, v. 64, n. 2, p. 79-85, June 2016.
- FANDREY, J. *et al.* Thyroid hormones enhance hypoxia-induced erythropoietin production in vitro. **Experimental Hematology**, Amsterdam, v. 22, n. 3, p. 272-277, Apr. 1994.
- FREIRE, C. *et al.* Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. **Environmental Research**, New York, v. 127, p. 7-15, Nov. 2013.
- GÓJSKA-ZYGMER, O.; LECHOWSKI, R.; WOJCIECH, Z. Prevalence of feline Hyperthyroidism in mature cats in urban population in Warsaw. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, Pulawy, v. 58, n. 2, p. 267-271, May, 2014.
- GUO, W. *et al.* High polybrominated diphenylether levels in California house cats: house dust as primary source? **Environmental Toxicology and Chemistry**, New York, v. 31, n. 2, p. 301–306, Nov. 2011.
- HAMMER, K.B.; HOLT, D. E.; WARD, C. R. Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 61, n. 8, p. 874 – 879, Aug. 2000.
- HIBBERT, A. *et al.* Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 2, p. 116 – 124, Feb. 2009.
- HOFFMAN, S. B.; YODER, A. R.; TREPANIER, L. A. Bioavailability of transdermal methimazole in a pluronic lecithin organogel (PLO) in healthy cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. Oxford, v. 25, n. 3, p. 189–193, June 2002.
- ISHII, S. Triiodothyronine (T3) stimulates food intake via enhanced hypothalamic AMP-activated kinase activity. **Regulatory Peptides**, Amsterdam, v. 151, n. 1–3, p. 164-169, Nov. 2008.
- JOHNSON, L. A. *et al.* Iodine content of commercially-prepared cat foods. **New Zealand Veterinary Journal**, Wellington, v. 40, n. 1, p. 18-20, Mar. 1992.
- KANG, J. H.; KONDO, F. Determination of bisphenol-A in canned pet foods, **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 73, n. S2, p. 177-182, Oct. 2002.
- KARTHIKRAJ, R. *et al.* Parabens and Their Metabolites in Pet Food and Urine from

New York State, United States. **Environmental Science and Technology**. Easton, v. 52, n. 6, p. 3727–3737, Mar. 2018.

KASS, H. P. *et al.* Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 13, p.323-329, July 1999.

KLEIN, I; OJAMAA, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 7, p. 501-509, Feb. 2001.

KOEPPE E. S. *et al.* Relationship between urinary Triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008, **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 445-446, p. 239-305, Feb. 2013.

KOESTEL, Z. L. *et al.* Bisphenol A (BPA) in the serum of pet dogs following short-term consumption of canned dog food and potential health consequences of exposure to BPA. **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 579, p. 1804-1814, Feb. 2017.

KÖHLER, I. *et al.* Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany, **Tierärztliche Praxis Kleintiere**, v. 44, n. 3, p. 1-8, Feb. 2016.

KUPRYIANCHIK, D. *et al.* Hyperthyroidism, a new disease in cats: is it caused by exposure to environmental organic pollutants? **Organohalogen Compounds**, Vienna, v. 71, p. 2720-2725, 2009.

LANDRIGAN, P. J.; BELPOGGI, F. The need for independent research on the health effects of glyphosate-based herbicides. **Environmental Health**, London, v. 17, n. 51, p. 1-4, May 2018.

LÉCUYER, M. *et al.* Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 47, p. 131-135, Feb. 2006.

LU, M. *et al.* Endocrine disrupting potential of fipronil and its metabolite in reporter gene assays. **Chemosphere**, Oxford, v. 120, p. 246-251, Aug. 2014.

MARQUES, C. R. De F., **Poluentes Orgânicos Persistentes com atividade desreguladora endócrina**. 2016. 37f. Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

MCLEAN, J. L. *et al.* Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in South Africa. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 19, n. 10, p. 1103-1109, Oct. 2017.

MENSCHING, D. *et al.* The Feline Thyroid Gland: Model for Endocrine Disruption by Polybrominated Diphenyl Ethers? **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, London, v. 75, n. 4, p. 201-212, Feb. 2012.

- MERRYMAN, J. I. *et al.* Overexpression of c-Ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases. **Veterinary Pathology**, New York, v. 36, n. 2, p. 117-124, Mar. 1999.
- MIAMOTO, T. *et al.* Prevalence of Feline Hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. **Journal of the Japan Veterinary Medical Association**, Tokyo, v. 55, p. 289–292, May, 2002.
- MILNER, R. J. *et al.* Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 228, n. 4, p. 559-563, Feb. 2006.
- MOONEY, C. T. Hyperthyroidism, *In*: ETTINGER S. J., FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 7 ed., Saunders, 2010, cap. 288, p. 1411-1439, v. 2
- NELSON, R. W. Distúrbios da glândula tireoide, *In*: NELSON, R.W.; COUTO, C. G., **Medicina Interna de Pequenos Animais**, 5 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, cap. 51, p. 740-776.
- NGUYEN, L. Q. *et al.* Cloning of the cat TSH receptor and evidence against an autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 143, n. 2, p. 395-402, Feb. 2002.
- NORRGRAN, J. *et al.* Decabromobiphenyl, polybrominated diphenyl ethers, and brominated phenolic compounds in serum of cats diagnosed with the endocrine disease feline hyperthyroidism. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, Stockholm, v. 63, n. 1, p. 161-168, July 2012.
- NORRGRAN, J. *et al.* Higher PBDE serum concentrations may be associated with feline hyperthyroidism in Swedish cats. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 49, n. 8, p. 5107-5114, Mar. 2015.
- NOWAK, K. *et al.* Parabens and their effects on the endocrine system. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, v. 474, p. 238-251, Oct. 2018.
- OLCZAC, J. *et al.* Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. **New Zealand Veterinary Journal**, Wellington, v. 53, n. 1, p. 53-58, Aug. 2004.
- PETERSON, M.; JOHNSON, G. F.; ANDREWS, L. K. Spontaneous hyperthyroidism in cats. *In*: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE FORUM, 1979, Seattle. Proceedings... Greenwood Village: American College of Veterinary Internal Medicine, 1979. p. 108
- PETERSON, M.; BROOME, M. R. 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**, Philadelphia, v. 26, p. 1523, Jan. 2012.
- PETERSON, M. Hyperthyroidism in Cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 14, n. 11, p. 804-818, Oct. 2012.

PETERSON, M. More than just T4: Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 15, n. 9, p. 765-777, Aug. 2013.

PÉTERVÁRI, E. *et al.* Hyperphagia of hyperthyroidism: is neuropeptide Y involved? **Regulatory Peptides**, Amsterdam, v. 131, n. 1-3, p. 103-110, Nov. 2005.

POTTENGER, L. H. *et al.* The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 54, n. 1, p. 3-18, Mar. 2000.

RUSSO, G.; BARBATO, F.; GRUMETTO, L. Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: a pilot study. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 599-600, p. 68-75, Dec. 2017.

SAADI, L.; MAHBOUBI, Y.; MATALLAH, R. Inflammatory effects of imidacloprid on thyroid activity in rats. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON CIVIL, BIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL ENGINEERING (CBEE 2014), 2014, Istanbul. **Proceedings...** Istanbul: International Institute of Chemical, Biological & Environmental Engineering, 2014. p. 73-75.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate, pathways to modern diseases IV: cancer and related pathologies. **Journal of Biological Physics and Chemistry**, London, v. 15, n. 3, p. 121-159.

SCALIZE, L. P. Estudo retrospectivo da prevalência de hipertireoidismo em felinos domésticos no hospital veterinário da Universidade Anhembi Morumbi: 2013-2015. In: CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 15, 2015, Ribeirão Preto. **Anais...** São Paulo: SEMESP, 2015. 10 p.

SCHUG, T. T. *et al.* Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, v. 127, n. 3-5, p. 204-215, Nov. 2011.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Feline Hyperthyroidism, In: FELDMAN, E. C. *et al.* **Canine and Feline Endocrinology**, 4 ed., Saint Louis, Elsevier, 2015, cap. 4, p. 136-195.

SERPE F. P. *et al.* Polychlorobiphenyl levels in the serum of cats from residential flats in Italy: role of indoor environment. **Journal of Environmental Science and Health**, New York, part A, v. 53, n. 9, p. 1-9, Mar. 2018

SHRESTA, S. *et al.* Pesticide use and incident hypothyroidism in pesticide applicators in the agricultural health study. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 129, n. 9, Sept. 2018.

SOUZA, H. J. M. de; CORGOZINHO, K. B.; FARIA, V. P. de, In JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M., **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**, 1 ed. Guanabara Koogan, 2015, cap. 186, p. 4050-5079.

STEPHENS, M. J. *et al.* Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. **Veterinary Record**, London, v. 175, n. 18, p. 1-5, June 2014.

TAYLOR, S.S. *et al.* ISFM Consensus guidelines on the diagnosis and management of hypertension in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, vol. 19, n. 3, p. 288-303, Mar. 2017.

WAKELING, J. *et al.* Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK, **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 50, n. 8, p. 406-414, Aug. 2009.

WALTER, K. M. *et al.* Association of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) with Hyperthyroidism in Domestic Felines, Sentinels for Thyroid Hormone Disruption. **BMC Veterinary Research**, London, v. 13, n. 120, p. 1-10, May 2017.

WANG, W. *et al.* Polyuria of thyrotoxicosis: downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion. **Kidney International**, New York, v. 72, n. 9, p. 1088–1094, Nov. 2007.

WANG, M. *et al.* Per- and polyfluoroalkyl substances in Northern California cats: temporal comparison and a possible link to cat hyperthyroidism. **Environmental Toxicology and Chemistry**, New York, v. 37, n. 10, p. 2523–2529, July 2018.

WARD, C. R.; WINDHAM, W. R., DARREL, D. 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**, Chicago, v. 71, n. 6, p. 643 – 648, June 2010.

WATAD, A. *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 7, art. 150, Jan. 2017.

WHITE, H. L. *et al.* Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 65, n. 5, p. 586-591, May 2004.

WOOTEN, K. J.; SMITH, P. N. Canine toys and training devices as sources of exposure to phthalates and bisphenol A. **Chemosphere**, Oxford, v. 93, n. 10, p. 2245-2253, Nov. 2013.

YU, S. *et al.* A low-selenium diet increases thyroxine and decreases 3,5,3'triiodothyronine in the plasma of kittens. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v. 86, n. 1-2, p. 36-41. Feb, 2002.