

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

**MANEJO DE GATOS HIPERTIREOIDEOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
ASSOCIADA – REVISÃO DE LITERATURA**

DAIANE COSTA DA SILVEIRA

Porto Alegre

2020/1

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

**MANEJO DE GATOS HIPERTIREOIDEOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
ASSOCIADA – REVISÃO DE LITERATURA**

Autor: Daiane Costa da Silveira

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa

Coorientadora: MSc. Gabriela da Cruz Schaefer

Porto Alegre

2020/1

Daiane Costa da Silveira

MANEJO DE GATOS HIPERTIREOIDEOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
ASSOCIADA – REVISÃO DE LITERATURA

Aprovado em 25 NOV 2020

APROVADO POR:

Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa
Orientadora e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Prof. Álan Pöppl
Membro da Comissão

MV. Mirela Grünwalder Paim
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, que mesmo sem perceber, sempre me influenciou e me colocou no caminho da medicina veterinária.

Ao meu namorado, Vinicius Rossi por todo o apoio ao longo destes anos, por tornar essa jornada possível e por ter acreditado nesse sonho desde o começo.

Aos meus amigos e colegas por tornarem a graduação mais leve e divertida, pelo apoio e pela companhia nos momentos bons e nos desesperadores também. Vocês são incríveis.

À minha professora e orientadora Fernanda Amorim por ser uma profissional na qual me inspiro e admiro muito.

À minha coorientadora Gabriela Schaefer por toda a disposição e paciência em me mostrar o melhor caminho a seguir.

RESUMO

Na medicina veterinária é crescente o número de gatos que atingem a senilidade. Dentre as alterações mais comumente encontradas em felinos idosos estão incluídos o hipertireoidismo e a doença renal crônica (DRC). Este trabalho tem como objetivo revisar as interações diagnósticas e terapêuticas do paciente felino hipertireoideo com DRC. Existem várias interações entre a função renal e tireoidiana que podem complicar o diagnóstico destas condições quando presentes de forma simultânea no paciente felino. O estado hipermetabólico causado pelo hipertireoidismo aumenta a perfusão renal e a taxa de filtração glomerular (TFG), além de reduzir a massa muscular corporal, frequentemente confundindo o diagnóstico da DRC. A perfusão renal e a TFG podem reduzir de forma aguda e os sinais clínicos da DRC podem piorar significativamente após o tratamento do estado hipertireoideo. O risco de progressão e descompensação da DRC enfatizam a importância de uma abordagem cuidadosa e conservadora no tratamento do hipertireoidismo felino (HTF). Gatos com HTF devem inicialmente ser tratados com opções terapêuticas reversíveis, até que o impacto sobre a função renal possa ser determinado. É importante o conhecimento detalhado sobre estas relações para o manejo mais adequado de pacientes que se apresentem com estas doenças em concomitância.

Palavras-chave: Hipertireoidismo. Função renal. Felinos. Tireoide.

ABSTRACT

In veterinary medicine, the number of cats that reach senility has increased in recent years. Hyperthyroidism and chronic kidney disease (CKD) are both common diseases of older cats. This study aims to review the diagnostic and therapeutic interactions between hyperthyroidism and CKD in feline patient. There are several interactions between renal and thyroid function which can complicate the diagnosis of these conditions when present simultaneously in the feline patient. The hypermetabolic state caused by hyperthyroidism increases renal perfusion and glomerular filtration rate (GFR), in addition to reducing body muscle mass, often confusing the diagnosis of CKD. The renal perfusion and GFR can decrease acutely and the clinical signs of CKD may worsen significantly after treatment of the hyperthyroid state. The risk of progression and decompensation of CKD emphasize the importance of a careful and conservative approach in the treatment of feline hyperthyroidism (FHT). Cats with FHT should initially be treated with reversible treatment options until the impact on kidney function can be determined. It is important to consider the relationship of these interactions for the most appropriate management of the patient. This review focuses on the diagnostic and therapeutic interactions of the hyperthyroid feline patient with chronic kidney disease.

Keywords: Hyperthyroidism. Renal function. Feline. Thyroid.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DRC	Doença renal crônica
HT	Hormônio tireoideano
HTF	Hipertireoidismo felino
IRC	Insuficiência renal crônica
ITU	Infecções do trato urinário
NAG	N-acetil- β -D-glucosaminidase
PTH	Paratormônio
RBP	Proteína de ligação ao retinol urinário
SDMA	Dimetilarginina simétrica
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
T4 _l pd	T4 livre por diálise
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio tireoestimulante

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1	Hipertireoidismo felino	9
2.1.1	Definição, fisiopatogenia e epidemiologia	9
2.1.2	Sinais clínicos e alterações laboratoriais	10
2.2	Doença renal crônica	13
2.2.1	Definição, fisiopatogenia e epidemiologia	13
2.2.2	Sinais clínicos e alterações laboratoriais	14
2.3	Abordagem diagnóstica.....	17
2.3.1	Testes específicos para diagnóstico do hipertireoidismo felino	17
2.3.2	Testes específicos para diagnóstico da doença renal crônica	19
2.3.3	Abordagem diagnóstica do hipertireoidismo e da doença renal crônica associadas	21
2.4	Abordagem terapêutica do hipertireoidismo e da doença renal crônica associadas	25
3	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo (tireotoxicose) é a doença endócrina mais comum em felinos idosos, caracterizada pelo funcionamento anormal da glândula tireoide e o consequente aumento das concentrações sanguíneas dos hormônios tireoidianos (HTs), triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (MOONEY, 2002). Desde 1978, quando foi diagnosticada pela primeira vez (PETERSON; JOHNSON; ANDREWS, 1979), sua incidência tem aumentado em todo o mundo. A prevalência da doença em gatos acima de 10 anos de idade é superior a 10% (CARNEY *et al.*, 2016).

A doença renal crônica é uma doença multifatorial comum em gatos, caracterizada pela perda progressiva das unidades funcionais dos rins, os néfrons, e pela redução persistente na taxa de filtração glomerular, podendo afetar aproximadamente 30% a 40% dos gatos acima de 10 anos de idade (SPARKES *et al.*, 2016).

A ocorrência simultânea destas doenças em gatos idosos é comum e passa a ser um desafio na rotina clínica, pois suas particularidades podem complicar tanto o diagnóstico, como o tratamento destes pacientes (GUNN-MOORE, 2005; LANGSTON; REINE, 2006).

Devido a importância destas afecções na espécie felina, este trabalho tem como objetivo revisar as interações diagnósticas e terapêuticas do paciente felino hipertireoideo com DRC. Além disso, busca-se o manejo terapêutico mais adequado para o hipertireoidismo, visando interferir minimamente na progressão da doença renal crônica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipertireoidismo felino

2.1.1 Definição, fisiopatogenia e epidemiologia

A tireoide é uma glândula endócrina que apresenta dois lobos, sendo localizada caudalmente a laringe, ventral e lateralmente ao quarto a sexto anel traqueal. Também pode haver tecidos tireoidianos ectópicos na base da língua, ao longo da traqueia e no mediastino cranial. A tireoide só é palpável no exame clínico quando apresenta aumento de tamanho (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004).

A função da tireoide é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, representados pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), secretado pelo hipotálamo e a tireotrofina (hormônio estimulador da tireoide - TSH), secretado pela hipófise. O TRH estimula a produção de TSH que, por sua vez, estimula a produção dos HTs pela tireoide. Estes inibem a síntese de TSH e TRH por um mecanismo de retroalimentação negativa, mantendo assim um estado de equilíbrio entre a concentração de T3 e T4 no organismo (NELSON, 2015). A síntese de T3 e T4 é dependente do TSH, tirosina e também de iodeto, principal constituinte dos hormônios tireoidianos, proveniente da alimentação.

Os HTs são sintetizados na tireoide e permanecem armazenados em forma de coloide nos ácinos formados pelas células foliculares, permitindo que mesmo longos períodos de privação de iodo da dieta, não exerçam efeito imediato sobre a produção de hormônios da tireoide (GRECO; STABENFELDT, 2013). O T4 representa a maior parte dos hormônios secretados pela tireoide, enquanto o T3 é liberado em pequenas quantidades. É secretado na circulação sanguínea como T4 ligado a proteínas plasmáticas (99%), mantendo-se assim, uma concentração estável de T4 livre no plasma. A fração livre é biologicamente ativa, enquanto a fração ligada a proteínas serve como reservatório (NELSON, 2015).

A tireoide mantém o nível do metabolismo celular dos tecidos em valores ideais para seu funcionamento normal. A ação dos HTs é geralmente estimulatória, aumentando o consumo de oxigênio pela maioria das células do corpo, regulando o metabolismo de lipídeos e carboidratos e atuando em conjunto com hormônios reprodutivos e outros hormônios para o crescimento e maturação normais (BECKER *et al.*, 2000; GRECO; STABENFELDT, 2013). O hipertireoidismo é uma desordem multissistêmica caracterizada pelo funcionamento

anormal da glândula tireoide, e o consequente aumento das concentrações sanguíneas dos hormônios tireoidianos, T3 e T4 (FELDMAN; NELSON, 2004).

A análise histopatológica indica que a grande maioria dos casos é provocada por hiperplasia adenomatosa benigna, enquanto menos de 2% dos casos ocorrem por carcinoma tireóideo funcional (MOONEY, 2002). Um ou ambos os lobos da tireoide podem ser afetados, porém, aproximadamente 65% dos gatos hipertireoideos apresentam envolvimento de ambos os lobos. Nos casos de doença unilateral, o lobo não acometido apresenta-se atrofiado devido aos efeitos supressores do tecido hiperativo sobre a secreção de TSH (NELSON, 2015).

A etiologia do HTF permanece desconhecida, porém, algumas teorias incluem diversos fatores predisponentes, como genéticos, nutricionais e imunológicos (NORSWORTHY *et al.*, 2002; MOONEY, 2002). Também considera-se que fatores ambientais e infecciosos podem causar a doença nos felinos (NELSON, 2015). Alguns estudos relacionam o uso da alimentação enlatada com maior risco de desenvolver hipertireoidismo, devido à alta variação na concentração de iodo devido a variedade dos produtos usados como matéria prima neste tipo de alimento (MARTIN *et al.*, 2000; EDINBORO *et al.*, 2004; PETERSON, 2012), bem como a presença de produtos químicos presentes no revestimento das embalagens da dieta enlatada, como o bisfenol A (NELSON, 2015). Dentre os fatores de risco relatados, a exposição à desreguladores endócrinos, como os compostos organohalogenados (utilizados na fabricação de móveis, eletrônicos, plásticos e diversos produtos com o objetivo de retardar a propagação de chama), é relacionada ao maior risco de desenvolvimento de HTF (POUTASSE *et al.*, 2019).

O HTF foi descrito pela primeira vez em 1979 (PETERSON; JOHNSON; ANDREWS, 1979) e, atualmente, é considerado a doença endócrina mais comum em felinos (EDINBORO *et al.*, 2004), acometendo gatos de meia idade a idosos, sem predisposição por raça ou sexo (MOONEY, 2002; GRECO; STABENFELDT, 2013). Nos Estados Unidos, a prevalência em gatos acima de 10 anos de idade é superior a 10% (CARNEY *et al.*, 2016). Segundo Taranti (2008), 11,1% dos 234 gatos com idade igual ou superior a 6 anos, atendidos no HOVET (USP) com manifestações clínicas variadas, apresentavam hipertireoidismo.

2.1.2 Sinais clínicos e alterações laboratoriais

O HTF é uma doença de característica crônica e progressiva, portanto, o aparecimento dos sintomas ocorre de forma gradual. Na apresentação clínica inicial, os pacientes costumam

apresentar polifagia e hiperatividade, sinais facilmente confundidos com um estado saudável pelos seus tutores (FELDMAN; NELSON, 2004).

A maioria dos sinais clínicos decorre do aumento da taxa metabólica tecidual por estimulação dos HTs, com maior consumo de energia, oxigênio e, também, maior sensibilidade às catecolaminas, devido ao aumento do número de receptores β -adrenérgicos na superfície celular e sua maior afinidade (FELDMAN; NELSON, 2004; GRECO; STABENFELDT, 2013). Como os HTs afetam vários sistemas do organismo, a apresentação clínica pode ser bastante variável, não havendo nenhum sinal considerado patognomônico da doença (CARNEY *et al.*, 2016).

A apresentação clínica clássica inclui perda de peso, polifagia e agitação ou hiperatividade (NELSON, 2015). O aumento do gasto calórico, devido a alta taxa metabólica, resulta em perda de peso, mesmo com polifagia (GUNN-MOORE, 2005). Os sinais clínicos adicionais incluem poliúria, polidipsia, aumento da vocalização, taquicardia, taquipneia, vômito, diarreia e pelagem em mau estado (CARNEY *et al.*, 2016). Alguns gatos podem apresentar mudança de comportamento, tornando-se hiperativos ou agressivos. Deve-se investigar a ocorrência de hipertireoidismo em todos os felinos de meia idade ou idosos que apresentem histórico de perda de peso, principalmente sem perda de apetite (GUNN-MOORE, 2005).

O estado hipermetabólico aumenta a contração e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, bem como o débito cardíaco, levando a uma hipertrofia cardíaca compensatória (KOBAYASHI *et al.*, 1990). Menos comumente, também pode ser observado cardiomiopatia dilatada, que pode ser explicada pela presença de doença cardíaca primária concomitante ou como resposta compensatória ao aumento crônico do débito cardíaco (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Ambas as formas de cardiomiopatia (hipertrofica ou dilatada) podem resultar no desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (NELSON, 2015).

A hipertensão arterial em gatos com hipertireoidismo é comum, embora os mecanismos patofisiológicos para o seu desenvolvimento no gato sejam mal compreendidos (WILLIAMS; ELLIOTT; SYME, 2013). O aumento da pressão arterial sistólica ocorre em 87% dos casos e as prováveis causas dessa manifestação resultam dos efeitos do aumento da atividade β -adrenérgica com consequente aumento do débito cardíaco, redução da resistência vascular periférica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como resposta compensatória (KOBAYASHI *et al.*, 1990; OLSON, 2001; FELDMAN; NELSON, 2004).

Elevações nos HTs também exercem efeito direto na expressão gênica da renina, além de atuarem diretamente na musculatura lisa vascular, causando redução da resistência vascular, o que estimula a reabsorção renal de sódio com consequente aumento do volume sanguíneo. A liberação de renina desencadeia o aumento de produção de angiotensina. Um dos efeitos mediados pelos receptores de angiotensina é a vasoconstrição, resultando no aumento da pressão arterial (LANGSTON; REINE, 2006; REUSCH; SCHELLENBERG; WENGER, 2010).

O exame físico deve ser realizado de forma minuciosa, pois os achados em gatos hipertireoideos podem ser bastante variáveis. Frequentemente, perda de peso, diminuição de escore de massa muscular e pelagem em mau estado podem ser identificadas. A palpação abdominal para avaliação do tamanho, consistência e formato dos rins e alças intestinais é recomendada para avaliar possíveis comorbidades (CARNEY *et al.*, 2016).

A palpação da tireoide deve fazer parte do exame físico, já que uma ou mais massas discretas na glândula são palpáveis na maioria dos gatos acometidos por hipertireoidismo (90%), mas não necessariamente definem o diagnóstico, pois o aumento da tireoide ocasionalmente pode ser encontrado em gatos clinicamente normais (NELSON, 2015). No estudo de Norsworthy *et al.* (2002a), relacionando a palpação da tireoide e valores séricos de T4 total, aumentos discretos em um ou em ambos os lobos da tireoide foram palpados em 78 (59%) dos 132 gatos eutireoideos e em 22 (96%) dos 23 gatos hipertireoideos. No estudo complementar de Norsworthy *et al.* (2002b), seis dos 40 gatos eutireoideos que receberam acompanhamento, desenvolveram hipertireoidismo clínico no período de 11 a 31 meses. Sugerindo que qualquer aumento da tireoide seja potencialmente patológico e que este perfil de paciente deva receber acompanhamento a cada quatro ou seis meses (NORSWORTHY *et al.*, 2002b).

As alterações hematológicas mais comuns são eritrocitose e macrocitose, ocorrendo em 47% e 44% dos casos, respectivamente (MOONEY, 2001). Estas alterações ocorrem devido ao elevado consumo de oxigênio pelas células e pelo estímulo do sistema adrenérgico sobre a medula óssea, estimulando a eritropoiese. Podem ainda apresentar leucograma de excitação, caracterizado por neutrofilia e linfocitose, consequentes do aumento da concentração de catecolaminas circulantes (MOONEY, 2001; GRECO; STABENFELDT, 2013).

No perfil bioquímico, em 90% dos casos, é observado aumento de pelo menos uma das enzimas hepáticas como alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST). Esse aumento ocorre,

provavelmente, em decorrência da má nutrição, da insuficiência cardíaca congestiva, da anóxia hepática e da tireotoxicose sobre o fígado (hipermetabolismo hepático) (MOONEY, 2001).

O hipertireoidismo causa aumento no metabolismo ósseo devido aos efeitos diretos dos HTs nos osteoblastos e osteoclastos, com consequente aumento da fosfatase alcalina óssea (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Alterações na homeostase do cálcio e fósforo também podem ocorrer, levando a hipocalcemia ionizada e hiperfosfatemia. Estas alterações ocorrem por um mecanismo ainda desconhecido, porém sem associação com a presença de DRC simultânea (WILLIAMS *et al.*, 2013). Hiperfosfatemia pode ser identificada em 20% dos gatos hipertireoideos (SHIEL; MOONEY, 2007; NELSON, 2015).

2.2 Doença renal crônica

2.2.1 Definição, fisiopatogenia e epidemiologia

Os rins são órgãos pares, localizados junto à parede dorsal do abdômen, recobertos pelo peritônio. No gato, os rins possuem o formato de feijão, podendo ser facilmente palpáveis através da parede abdominal, já que são mais móveis do que nas demais espécies (ELLENPORT, 1986). O néfron é a unidade funcional do rim e, a medida que a quantidade de néfrons diminui, a função renal fica comprometida (VERLANDER, 2013).

Os rins respondem a distúrbios hídricos, eletrolíticos e ácido-base e produzem hormônios que regulam a pressão arterial sistêmica (renina) e a produção de eritrócitos (eritropoietina). São os principais órgãos responsáveis por manter a homeostasia do organismo, em virtude de sua capacidade de realizar filtração glomerular do sangue, a fim de excretar resíduos metabólicos indesejáveis através da urina, e de realizar reabsorção tubular, recuperando substâncias filtradas necessárias ao organismo, como a água, glicose, proteínas de baixo peso molecular e eletrólitos (VERLANDER, 2013). Alguns hormônios exercem influência sobre a função renal como a aldosterona, hormônio antidiurético (ADH) e peptídeo natriurético atrial (DIBARTOLA, 2007).

A DRC pode ser identificada pela redução da função renal, por meio da análise de biomarcadores, ou pela presença de alteração renal estrutural, observada de forma macroscópica ou microscópica. O termo DRC é definido pela redução superior a 50% na TFG normal pelo período mínimo de três meses ou pela presença de lesão renal pelo mesmo período, mesmo sem apresentar redução da TFG. Na DRC, ocorre perda definitiva e

irreversível, estrutural ou funcional, de um ou ambos os rins, podendo evoluir progressivamente para uremia, insuficiência renal crônica (IRC) e falência renal (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2008; ROUDEBUSH *et al.*, 2009).

A IRC ocorre quando os mecanismos compensatórios renais não são mais capazes de manter as devidas funções regulatórias, excretórias e endócrinas em pacientes com DRC. Ocasiona assim, a retenção de solutos nitrogenados; distúrbios hídricos, ácido-base e eletrolíticos, além de falha na produção hormonal (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015).

As causas de DRC em felinos são diversas e, frequentemente, não identificadas na rotina clínica no momento do diagnóstico. Podem ser de origem congênita ou adquirida, resultando de qualquer condição que cause dano progressivo e irreversível aos rins (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). A nefrite intersticial crônica é a causa mais comum, porém outras doenças também podem levar a DRC como pielonefrite, glomerulonefrite, neoplasias, nefrite piogranulomatosa e também a evolução do quadro de lesão renal aguda (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015). Outras potenciais causas incluem intoxicações, hipóxia, obstruções do trato urinário e distúrbios congênitos, alguns destes ligados à predisposição racial, como amiloidose e doença renal policística (SPARKES *et al.*, 2016). Alguns agentes nefrotóxicos podem ser citados como aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroides, agentes quimioterápicos, anestesia e hipotensão transoperatória, plantas tóxicas e demais agentes (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015). Fatores de risco incluem perda de peso ou má condição corporal, histórico de doença periodontal ou cistite, histórico de desidratação ou procedimento anestésico no ano anterior (GREENE *et al.*, 2014).

Estima-se que a DRC afete entre 1,6% a 20% dos gatos em algum momento da vida, aumentando conforme o avanço da idade (WATSON, 2001). A incidência é maior em felinos idosos, podendo afetar aproximadamente 30 a 40% dos gatos acima de 10 anos de idade (SPARKES *et al.*, 2016).

2.2.2 Sinais clínicos e alterações laboratoriais

A progressão da DRC resulta de um ciclo vicioso que se autoperpetua. As complicações devido ao avanço da doença, somadas a queda da TFG e consequente redução da eliminação e, portanto, superexposição a substâncias endógenas (toxinas urêmicas) são as principais contribuintes para o agravamento dos sinais clínicos e do risco de mortalidade dos pacientes com DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). A progressão da disfunção renal

compromete também a funcionalidade de outros órgãos, tais como o sistema digestório, cardiovascular, esquelético, nervoso e hematopoiético (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2008).

A gravidade dos sinais clínicos varia proporcionalmente com o grau de comprometimento renal (ROUDEBUSH *et al.*, 2009). Gatos com DRC apresentam um tempo imprevisível de evolução, com longos períodos de função renal estável antes da descompensação (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). No estudo de Finco *et al.* (1998), a TFG permaneceu estável por até 1 ano após indução de DRC experimental em gatos.

Os sinais mais comuns durante a anamnese são poliúria, polidipsia e desidratação no quadro clínico inicial e anorexia, letargia, perda de peso e vômitos, ao longo do agravamento da doença (AIELLO, 2001; REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Além da cegueira aguda devido a hipertensão arterial sistêmica, fraqueza muscular e ventroflexão cervical devido a miopatia hipocalêmica (BARBER, 2003).

A hipertensão arterial sistêmica é uma complicação cardiovascular frequente na DRC e pode ocorrer devido a excreção inadequada de sódio e água, a ativação do SRAA, além da diminuição nos níveis de substâncias vasodilatadoras, como as prostaglandinas (KOBAYASHI *et al.*, 1990; REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). É possível que o paciente apresente alterações oculares secundárias à hipertensão, como descolamento de retina e hifema (GRANT; FORRESTER, 2008).

No exame físico é importante avaliar o grau de desidratação do paciente e realizar palpação abdominal para avaliação do tamanho e consistência dos rins. Os rins diminuídos, firmes, podendo ou não apresentar irregularidades, são característicos de DRC, entretanto não se deve descartar a suspeita caso se apresentem normais à palpação (GRANT; FORRESTER, 2008). Desidratação, caquexia e perda de peso são observadas em 40% a 75% dos pacientes felinos com DRC, durante o exame físico (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

A uremia é o estado clínico onde ocorre aumento nas concentrações plasmáticas de componentes nitrogenados não proteicos, normalmente eliminados pela excreção renal, e geralmente detectada pela concentração aumentada de ureia e creatinina. A azotemia é caracterizada pelo acúmulo destes componentes, porém sem a apresentação de sinais clínicos (DHONDT *et al.*, 2000). O acúmulo sanguíneo de toxinas urêmicas provoca uma síndrome tóxica polissistêmica, a síndrome urêmica. Entre as principais consequências comumente observadas estão as desordens do sistema digestório que compreendem hiperacidez gástrica, úlceras orais e gastrointestinais, vômito e diarreia com ou sem a presença de sangue (DHONDT *et al.*, 2000; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2008). Devido a grande capacidade de

reserva renal, os sinais de uremia só são detectados após mais de 75% de comprometimento da capacidade funcional (GONZÁLEZ; SILVA, 2006; REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

No sistema hematopoiético é possível verificar a presença de anemia não regenerativa, que resulta principalmente da redução na síntese renal de eritropoietina. Aproximadamente 30% a 65% dos gatos desenvolvem anemia ao longo da progressão da DRC (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011). Outros fatores como, por exemplo, a elevação nos níveis de paratormônio (PTH) e das toxinas urêmicas que reduzem a expectativa de vida do eritrócito, também favorecem o desenvolvimento de anemia no paciente renal crônico. Os sinais clínicos relacionados a anemia incluem mucosas pálidas, anorexia, letargia e fadiga (MACDOUGALL, 2001; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2008).

A azotemia e hiperfosfatemia são as alterações mais comumente encontradas na bioquímica sérica do paciente renal, em decorrência da redução da TFG. O aumento do fósforo na circulação sanguínea ocorre principalmente nos estágios mais avançados de DRC, devido a redução da TFG (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2008). A presença de hiperfosfatemia possui correlação positiva com o aumento da atividade sérica do PTH, devido ao desequilíbrio da relação cálcio e fósforo (NASSAR, 2000). O aumento na concentração de PTH pode provocar o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário e alterações ósseas devido à desmineralização (BARBER, 2003). A retenção de fósforo é um contribuinte expressivo para a progressão da DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

Na fase final da DRC, a excreção de sódio tende a aumentar, e isso poderá acarretar em um quadro de hiponatremia, principalmente em pacientes desidratados (BUSCH, 2004). Hipocalemia é um achado comum em gatos com DRC e pode resultar de diversas causas, como a perda urinária e redução na ingestão, e sua prevalência é de 18% a 30%. A hipocalemia pode induzir à acidose metabólica, nefropatia hipocalêmica, fraqueza muscular e arritmias. Em contrapartida, a hipercalemia é um achado incomum, exceto em estágios finais da doença quando há presença de oligúria (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

Na hemogasometria, pode ser observada acidose metabólica, considerada a anormalidade ácido-básica mais comum em pacientes com DRC, principalmente em estágios mais avançados. A acidose ocorre pela incapacidade renal em excretar íons hidrogênio e de reabsorver bicarbonato (AIELLO, 2001; COWGIL; FRANCEY, 2005).

2.3 Abordagem diagnóstica

2.3.1 Testes específicos para o diagnóstico do hipertireoidismo felino

O diagnóstico de hipertireoidismo deve ser realizado através da combinação de sinais clínicos, palpação da tireoide e testes laboratoriais apropriados (NORSWORTHY *et al.*, 2002). O diagnóstico é confirmado pelo aumento das concentrações séricas de hormônios tireoidianos ou pela demonstração do aumento da captação de radioisótopos (cintilografia) pela tireoide (MOONEY, 2001). Segundo Carney *et al.* (2016), a confirmação do HTF requer um aumento persistente nas concentrações séricas do hormônio T4, associado com um ou mais dos sinais clínicos consistentes da doença.

A concentração basal sérica de T4 total é a soma dos níveis de T4 ligado a proteínas e de T4 livre circulante no sangue (NELSON, 2015). A mensuração de T4 total é normalmente o teste de escolha como triagem para o HTF, devido a sua confiabilidade e baixo custo, apresentando resultado elevado em 90% dos gatos hipertireoideos. Existem diferentes métodos de avaliação da concentração sérica de T4, com suas vantagens, desvantagens e diferentes qualidades de resultado.

O método de avaliação do T4 por radioimunoensaio é bastante utilizado e é considerado padrão ouro, porém existe risco de exposição a radioatividade envolvido no processo de análise. Já o método por quimioluminescência é automatizado e não utiliza reagentes radioativos, porém, possui tecnologias variadas de avaliação, onde versões humanas ou caninas do exame podem ter diferentes desempenhos quando extrapoladas para a espécie felina (PETERSON, 2013). Testes imunoenzimáticos (ELISA) para uso em felinos também estão disponíveis comercialmente, são econômicos, rápidos e de fácil realização, permitindo ao clínico ter acesso ao resultado no mesmo dia (NELSON, 2015). Kemppainen e Birchfield (2006) testaram as concentrações séricas de T4 total em 100 gatos, comparando as três técnicas de mensuração, e todas ofereceram resultados semelhantes e consistentes. Um novo método de mensuração do T4 total por química seca (imunoensaio) utilizando o equipamento *Catalyst One* (Laboratório IDEXX) foi validado e demonstrou ser confiável para o uso na rotina clínica em felinos (PETERSON *et al.*, 2018a).

Um resultado de T4 total elevado sugere fortemente o diagnóstico de HTF, principalmente se relacionado com sinais clínicos condizentes (NELSON, 2015). Entretanto um resultado dentro dos valores de referência não permite que o hipertireoidismo seja descartado, especialmente em gatos com sinais clínicos compatíveis, visto que podem ocorrer

flutuações séricas circadianas dos HTs ou diminuição nas concentrações de T4 total sanguíneas decorrentes de comorbidades como nefropatia, diabetes, hepatopatia e outras doenças crônicas (PETERSON; MELIÁN; NICHOLS, 2001).

A mensuração do T4 livre por diálise (T4lpd) também é utilizada, porém não é indicada para testes de triagem, já que pode apresentar elevação mesmo em gatos saudáveis. Possui maior utilidade para o diagnóstico de casos de hipertireoidismo oculto, ou seja, quando há grande suspeita da doença em pacientes com concentração de T4 total dentro dos valores de referência. Informações mais confiáveis são obtidas quando o resultado do T4lpd é interpretado em conjunto com o T4 total no soro (PETERSON; MELIÁN; NICHOLS, 2001; SHIEL; MOONEY 2007). Um valor de T4 total no terço superior do intervalo de referência, junto ao valor elevado de T4lpd, é consistente com hipertireoidismo associado a presença de uma doença não tireoidiana (PETERSON, 2013).

Em alguns gatos hipertireoideos com doenças concomitantes, a concentração de T4 no sangue pode estar suprimida, levando a valores dentro da faixa de normalidade. Estima-se que aproximadamente 10% dos gatos com hipertireoidismo possuam concentrações normais de T4 total na avaliação inicial (WAKELING *et al.*, 2008). Nelson (2015) sugere que, nestes casos, a aferição do T4lpd sérico seja mais confiável para avaliação da função da tireoide do que a mensuração do T4 total, pois doenças não tireoidianas possuem menor efeito supressivo sobre a fração livre de T4.

A determinação da concentração sérica de TSH é útil quando avaliada junto aos resultados de T4 total e livre na condição de hipertireoidismo subclínico ou na presença de doença renal (WAKELING *et al.*, 2008). Até o momento, não existe nenhum ensaio de TSH específico para felinos e o uso do ensaio canino não permite diferenciar entre baixas concentrações de TSH e valores indetectáveis no teste e, portanto, é indicado apenas para exclusão de HTF quando detectadas concentrações normais ou altas de TSH (PETERSON, 2013).

O teste de supressão por T3 avalia a capacidade da hipófise em inibir a secreção de TSH, após sofrer supressão por um homólogo do hormônio T3 administrado ao paciente. Em um gato saudável, a hipófise será inibida e não secretará TSH, reduzindo consideravelmente as concentrações séricas de T4. Em pacientes com hipertireoidismo, a administração de T3 exógeno não causará esse efeito (PETERSON, 2013).

A cintilografia da tireoide é um exame de imagem para diagnóstico de HTF altamente sensível e precoce, onde produz uma imagem do tecido funcional da tireoide através da captação de radionucleotídeos. É considerado um teste padrão ouro, mesmo em casos

subclínicos ou ocultos (PETERSON, 2013). O escaneamento da tireoide por radionucleotídeos também pode ser utilizado para identificação de tecido tireoideo ectópico em gatos com suspeita de hipertireoidismo, mas sem nódulos tireoidianos palpáveis (NELSON, 2015).

2.3.2 Testes específicos para diagnóstico da doença renal crônica

A investigação diagnóstica da DRC é realizada através do histórico, anamnese, exame físico e da combinação de exames sanguíneos para avaliação da função renal e hemograma, associados a urinálise e a avaliação morfológica renal, através de exames de imagem como radiografia e ultrassonografia abdominal (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015).

Pacientes com DRC podem ser categorizados em quatro estágios de acordo com a evolução da doença, conforme proposto pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (*International Renal Interest Society - IRIS*), com o objetivo de padronizar o prognóstico e conceder o tratamento mais adequado de acordo com a gravidade da doença. Esses estágios foram estabelecidos a partir das concentrações séricas de creatinina e dimetilarginina simétrica (SDMA), analisadas em conjunto com outros parâmetros (subestadiamento), que incluem a avaliação da proteinúria de origem renal e valores de pressão arterial sistêmica (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2019). O estadiamento do paciente é imprescindível associado ao diagnóstico da DRC, pois a partir dos resultados, será possível estabelecer o tratamento mais adequado a cada estágio (ELLIOT; WATSON, 2009).

Devido a complexidade em aferir a TFG na prática clínica, se utilizam seus marcadores indiretos (SPARKES *et al.*, 2016). Um biomarcador para avaliação da função renal simples e com o nível de precisão ideal não existe atualmente, portanto, a combinação de azotemia e reduzida densidade urinária são rotineiramente usados para diagnosticar DRC, mesmo com suas devidas limitações (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

Creatinina e ureia são biomarcadores indiretos da TFG (DHONDT *et al.*, 2000). A creatinina, um produto resultante do metabolismo muscular, é livremente filtrada pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção significativa pelos túbulos renais. Como a produção de creatinina é relativamente constante, aumentos em sua concentração sérica indicam deficiência na excreção renal (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015). Contudo, a concentração sérica de creatinina pode variar em função do nível de desidratação, idade e principalmente da condição muscular, portanto sua mensuração possui limitações e pode

subestimar a função renal em alguns pacientes (MISBACH *et al.*, 2014; LEFEBVRE; WATSON; HEIENE, 2015).

A ureia é um indicador menos preciso da função renal, quando comparada a creatinina, pois pode ser consideravelmente influenciada pela alimentação, metabolismo hepático e hemorragias gastrointestinais, além de sofrer reabsorção pelos túbulos renais (FINCO *et al.*, 1998). Como a ureia sofre maiores interferências extra-renais, fatores como função hepática, jejum prolongado e aporte proteico podem afetar seu resultado. Para se analisar a função renal, a concentração sérica de ureia deve ser interpretada em conjunto com os resultados de creatinina e urinálise (GONZÁLEZ; SILVA, 2006; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2008).

SDMA é um subproduto da metilação da arginina, com excreção principalmente via renal (90%), e surgiu como um potencial biomarcador para detecção de DRC com vantagens potenciais sobre a ureia e a creatinina. O SDMA sérico se eleva quando há perda de aproximadamente 40% da TFG (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016; PETERSON *et al.*, 2018b). Este exame parece oferecer maior sensibilidade do que a creatinina na detecção precoce da doença, além de não sofrer influência em relação a perda de massa muscular (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2019). As concentrações de SDMA podem refletir melhor a TFG em gatos com aumento da ingestão de proteínas ou perda de massa muscular, ambos achados comuns no hipertireoidismo (PETERSON *et al.*, 2018b). Entretanto, como o SDMA é excretado majoritariamente via renal, sua concentração sérica pode ser afetada por mudanças na TFG, como ocorre no hipertireoidismo (SZLOSEK *et al.*, 2020).

A cistatina C é sintetizada e secretada de forma constante por todas as células nucleadas e está envolvida em processos de degradação proteica intra e extracelular e em diversas reações metabólicas. Sua concentração sérica depende exclusivamente da TFG, não sofrendo influência pelo estado nutricional, massa muscular ou febre (SHLIPAK; PRAUGHT; SARNAK, 2006). No hipertireoidismo, o aumento do metabolismo celular resulta em um aumento nos níveis séricos de cistatina C, apesar da TFG aumentada (BASU; MOHAPATRA, 2012). Porém, as concentrações séricas de cistatina C não são um marcador confiável para avaliação da TFG em gatos (GHYS *et al.*, 2016).

2.3.3 Abordagem diagnóstica do hipertireoidismo e da doença renal crônica associadas

Assim como o HTF, a DRC é uma doença comum no gato idoso (WAKELING *et al.*, 2008), tendo sido relatada em aproximadamente 30% dos pacientes com HTF (LANGSTON; REINE, 2006). Pouco mais de 10% dos pacientes hipertireoideos podem apresentar azotemia no momento do diagnóstico (WILLIAMS *et al.*, 2010). O manejo do gato hipertireoideo com alteração renal é igualmente tão desafiador como controverso (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). O HTF e a DRC também podem estar associados com sintomas comuns como perda de peso, poliúria, polidipsia, vômitos (FELDMAN; NELSON, 2004), proteinúria e redução da densidade urinária (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

O hipertireoidismo pode mascarar e até mesmo agravar a DRC, quando coexistentes. A presença simultânea dessas doenças tem um impacto negativo no diagnóstico da doença renal, pois frequentemente, somente após o tratamento para tireotoxicose o paciente apresenta sinais de disfunção renal, permitindo o seu diagnóstico (WILLIAMS *et al.*, 2010). Entre 15% a 40% dos gatos não azotêmicos tratados para hipertireoidismo vão demonstrar DRC ao retornarem ao estado eutireoideo (VAN HOEK; DAMINET, 2009). A identificação de alterações na palpação renal durante o exame físico, azotemia e densidade urinária reduzida em um gato com hipertireoidismo devem levantar suspeita de DRC coexistente (NELSON, 2015).

O HTF pode acelerar a DRC por vários mecanismos: (1) causa hipertensão glomerular e consequente hiperfiltração; (2) predispõe a proteinúria, que causa lesão renal direta; (3) aumenta o metabolismo energético mitocondrial e estresse oxidativo, com consequente lesão renal; (4) aumenta a atividade do SRAA, que pode acelerar a fibrose renal (BASU; MOHAPATRA, 2012).

Os HTs induzem hipertrofia renal, afetam a dinâmica circulatória, aumentam a TFG e exercem influência nos processos de secreção e absorção tubulares. Além disso, estimulam o SRAA, o que também contribui para o aumento da TFG. No hipertireoidismo, há um aumento nos receptores β -adrenérgicos no córtex renal, resultando em maior estimulação do SRAA, vasodilatação arteriolar aferente e vasoconstrição arteriolar eferente, resultando em um aumento da pressão de filtração e redução do fluxo sanguíneo peritubular com consequente hipóxia local (BASU; MOHAPATRA, 2012; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Como resultado do alto fluxo sanguíneo renal, as manifestações clínicas e bioquímicas da DRC podem ser mascaradas em gatos com hipertireoidismo (SYME, 2007). No estudo de van Hoek *et al.* (2009a), a TFG estava aumentada em 80% dos gatos com HTF. Em outro

estudo, a perfusão renal foi comparada em 42 gatos hipertireoideos antes e após tratamento da endocrinopatia, resultando em redução significativa de parâmetros perfusionais após o tratamento com radioiodo (PETERSON *et al.*, 2018b). Após estabelecimento do estado eutireoideo, a perfusão renal e a TFG podem reduzir de forma aguda e a azotemia ou os sinais clínicos da DRC podem tornar-se aparentes ou piorarem significativamente (NELSON, 2015; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

No estudo retrospectivo de Szlosek *et al.* (2020) com 1281 gatos hipertireoideos, os parâmetros peso corporal e concentrações séricas de SDMA e creatinina aumentaram significativamente no período pós tratamento imediato para HTF, indicando resolução da hiperfiltração e redução da TFG. No entanto, as concentrações de creatinina continuaram a aumentar conforme o ganho de peso no decorrer do tratamento, enquanto o SDMA permaneceu estável, demonstrando sua maior confiabilidade como biomarcador da função renal em gatos com hipertireoidismo (SZLOSEK *et al.*, 2020).

O estado hipertireoideo afeta importantes testes da rotina diagnóstica na DRC, incluindo ureia, creatinina, urinálise e proteinúria (BECKER *et al.*, 2000). O estado hipermetabólico causado pelo hipertireoidismo leva a um aumento da TFG e redução da massa muscular corporal, implicando em redução da concentração de creatinina sérica por ambos mecanismos (SCOTT-MONCRIEFF, 2015; PETERSON *et al.*, 2018b). Portanto, a avaliação da função renal no gato com hipertireoidismo só pode ser realizada com maior precisão uma vez que o paciente tenha sido tratado para a doença endócrina (BOAG *et al.*, 2007). A densidade urinária, proteinúria, TFG, cistatina C e creatinina séricas foram estudadas com o objetivo de identificar doença renal no paciente hipertireoideo não azotêmico. Entretanto, nenhum biomarcador prático que seja capaz de prever o declínio da função renal antes do tratamento do hipertireoidismo de forma confiável, foi identificado (LAPOINTE *et al.*, 2008; VAN HOEK, 2008). No estudo de Peterson *et al.* (2018b), o SDMA estava elevado no pré-tratamento em 33% dos gatos que se tornaram azotêmicos após a terapia com radioiodo. Demonstrando que o SDMA possui alta especificidade (97%), porém baixa sensibilidade (33%) em prever azotemia em gatos com hipertireoidismo e DRC oculta (PETERSON *et al.*, 2018b).

Por sua vez, a DRC também pode mascarar os sinais clínicos do HTF e suprimir os valores séricos de T4 total para valores considerados normais, tornando o diagnóstico de HTF desafiador em pacientes com doença renal pré-existente (PETERSON; GAMBLE, 1990). Esse fato pode ser explicado por uma menor afinidade dos HTs às proteínas transportadoras na corrente sanguínea, além de consequências metabólicas e hormonais secundárias ao estado

urêmico (KAPTEIN *et al.*, 1983). Neste caso, pode ser necessário o uso de mais exames para confirmar o diagnóstico de hipertireoidismo, como a associação do T4lpd, a concentração sérica de TSH e a cintilografia da tireoide (PETERSON; MELIÁN; NICHOLS, 2001; WAKELING *et al.*, 2008). Casos semelhantes podem ser observados em outras doenças não tireoidianas como infecções graves, insuficiência cardíaca e neoplasias (BASU; MOHAPATRA, 2012). Contudo, ao contrário do que normalmente ocorre nas outras doenças não tireoidianas, não há aumento nos valores séricos de T3 reverso no paciente hipertireoideo com doença renal crônica. Isso ocorre devido a uma redistribuição aumentada de T3 reverso de espaços vasculares para extravasculares (KAPTEIN *et al.*, 1983).

Na DRC, após o comprometimento de aproximadamente 66% dos néfrons, ocorre perda da habilidade de concentração urinária e conservação de água, fazendo com que o doente renal apresente poliúria, redução da densidade urinária e desidratação hipertônica, que pode ser exacerbada por outras perdas hídricas presentes (GONZÁLEZ; SILVA, 2006; WATSON; LEFEBVRE; ELLIOT, 2015). A desidratação também pode provocar menor perfusão renal, agravando ainda mais o quadro geral (NICHOLS, 2001).

Os HTs possuem ação diurética e podem prejudicar a capacidade de concentração da urina, ao aumentar o fluxo sanguíneo renal, e assim diminuir a concentração de solutos da medula renal (FELDMAN; NELSON, 2004). Embora o HTF aumente a TFG, o efeito do excesso de hormônio tireoideano na urinálise é variável. A maioria dos gatos apresenta redução da densidade urinária, principalmente se apresentarem poliúria como sinal clínico (GRECO; STABENFELDT, 2013). Em um estudo com 21 gatos hipertireoideos tratados com radioiodo, não houve alteração significativa na densidade urinária após o tratamento, sugerindo que a DRC possa ter sido o motivo para causar esta alteração e não o hipertireoidismo (VAN HOEK *et al.*, 2009a).

Algumas proteínas, como a albumina e as globulinas, são filtradas pelo glomérulo e reabsorvidas pelo túbulo proximal, portanto, disfunções em algum desses processos, como hipertensão glomerular ou inflamação vascular dos capilares glomerulares, resultarão em proteinúria. A proteinúria acelera a progressão da DRC por indução da expressão de quimiocinas e ativação do sistema complemento, levando a um processo inflamatório e fibrogênese renal (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013; GRAUER, 2016). A proteinúria é um achado comum em gatos hipertireoideos e pode auxiliar na identificação de uma doença concomitante como a DRC (SHIEL; MOONEY, 2007). As razões pelas quais pode ocorrer proteinúria no HTF incluem hipertensão glomerular, hiperfiltração e mudanças estruturais na

barreira glomerular, que geralmente normalizam após tratamento (VAN HOEK *et al.*, 2009a; WILLIAMS *et al.*, 2010).

A proteinúria também possui valor diagnóstico na DRC, e pode ocorrer devido a glomerulopatia ou defeitos de transporte tubular (GONZÁLEZ; SILVA, 2006). A ativação do SRAA, que está diretamente relacionada com a hipertensão arterial, também pode provocar proteinúria. A hipertensão capilar glomerular leva um aumento da permeabilidade glomerular e excessiva filtração de proteínas (GRAUER, 2005). Quando há um tratamento para a proteinúria de origem renal, se observa redução da progressão da DRC, consequentemente melhorando a sobrevida do paciente (GRAUER, 2016). Também pode ocorrer proteinúria de origem pós-renal nos casos de inflamação ou infecções do trato urinário (ITU) relacionadas a DRC (GONZÁLEZ; SILVA, 2006).

Em um estudo retrospectivo de Mayer-Roenne, Goldstein e Erb (2007), a prevalência de ITU em gatos com HTF e DRC foi avaliada, resultando em 12% e 22%, respectivamente. Entretanto, a maioria destes casos não apresentam sinais clínicos característicos de doença do trato urinário inferior (MAYER-ROENNE; GOLDSTEIN; ERB, 2007). Estudos recentes avaliaram a prevalência de ITU assintomática em gatos hipertireoideos. A prevalência de urocultura positiva variou de 4,3% a 5,1%, não apresentando diferença significativa comparada ao grupo controle eutireoideo (4,6%). Demonstrando que o HTF não é fator de risco para o desenvolvimento de bacteriúria assintomática (KEEBAUGH *et al.*, 2020; PETERSON *et al.*, 2020). Segundo a Sociedade Internacional de Doenças Infecciosas de Animais de Companhia (*International Society for Companion Animal Infectious Diseases - ISCAID*), não há indicação para realização de urocultura ou administração de antibióticos para o tratamento de bacteriúria assintomática nestes pacientes. Exceto em raros casos onde exista alto risco de infecção sistêmica ou ascendente (WEESE *et al.*, 2019).

Novos marcadores urinários promissores para detecção de dano renal precoce em gatos com hipertireoidismo são a N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG) e a proteína de ligação ao retinol urinário (RBP) (VAN HOEK, 2008). Gatos com HTF que desenvolveram azotemia após o tratamento com metimazol tiveram uma concentração urinária aumentada de NAG antes do tratamento em comparação com o grupo controle, sugerindo que a NAG possa ser um biomarcador precoce de DRC em gatos hipertireoideos (LAPOINTE *et al.*, 2008). A presença de RBP urinária é um tipo de proteinúria sensível para dano tubular em humanos, e a presença de RBP urinária em pacientes com HTF, pode ser um marcador potencial para avaliação da função renal. Entretanto em um estudo com 10 gatos, a RBP urinária não

demonstrou ser preditiva de azotemia após o tratamento do hipertireoidismo (VAN HOEK *et al.*, 2009b).

A hipertensão e a DRC estão integralmente ligadas. A hipertensão, como sendo uma das causas e também como consequência da doença renal (BROWN *et al.*, 2005). Segundo Brown (2016), aproximadamente 20% dos gatos com DRC são hipertensos no início do diagnóstico, e cerca de 10 a 20% dos normotensos se tornam hipertensos ao longo do desenvolvimento da doença.

A identificação de hipertensão arterial em gatos com hipertireoidismo é importante, pois pode indicar suspeita de outras doenças concomitantes, como doença renal crônica e diabetes mellitus (CARNEY *et al.*, 2016). A hipertensão sistêmica é uma doença com uma prevalência elevada em gatos com uma idade avançada, particularmente quando associada com DRC e HTF (KOBAYASHI *et al.*, 1990). Em um estudo com 141 gatos hipertensos, 52 gatos (37%) foram diagnosticados com hipertireoidismo. Esse número pode ser subestimado, tendo em vista que 78 gatos (58%) apresentavam azotemia, e a doença renal pode levar a uma supressão nos níveis plasmáticos de tiroxina (JEPSON *et al.*, 2007).

2.4 Abordagem terapêutica do hipertireoidismo e da doença renal crônica associadas

O manejo do HTF consiste em suprimir a liberação dos HTs, controlando os sinais clínicos a longo prazo, ou até a instituição do tratamento definitivo. As opções de tratamento incluem manejo farmacológico antitireoidiano (oral ou transdérmico), manejo nutricional (dieta restrita em iodo) e tratamentos definitivos (radioterapia com iodo radioativo ou tireoidectomia) (BEHREND, 2006; CARNEY *et al.*, 2016). Os manejos farmacológico e nutricional são paliativos, pois o HTF é uma doença progressiva e os tumores tireoidianos continuarão se desenvolvendo ao longo do tempo se não forem removidos cirurgicamente ou ablacionados com radioiodoterapia (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016).

Pacientes com diagnóstico de HTF e DRC tornam-se um desafio, pois o tratamento do hipertireoidismo provocará uma redução da função renal, complicando a doença renal preexistente. Ao mesmo tempo, não intervir poderá prejudicar ainda mais os rins (SYME, 2007). Conforme testado por Boag *et al.* (2007) e Becker *et al.* (2000), a resolução do HTF implica em uma conseqüente redução na TFG. Pacientes com hipertireoidismo não tratado desenvolvem proteinúria, como reflexo da hipertensão glomerular, hiperfiltração e alterações

na estrutura da barreira glomerular, normalizando após o tratamento da endocrinopatia (SYME, 2007; VAN HOEK *et al.*, 2009a; WILLIAMS *et al.*, 2010).

Gatos com hipertireoidismo não tratado possuem níveis elevados de excreção urinária de RBP e NAG, marcadores de dano tubular renal, que também normalizam após o tratamento mesmo em gatos sem DRC pré-existente, sugerindo que o HTF é capaz de causar danos ou disfunção tubular renal (LAPOINTE *et al.*, 2008; VAN HOEK *et al.*, 2009b). O controle do HTF é importante não apenas para resolução dos sinais clínicos próprios, como pode ajudar a reverter o dano renal e preservar a função renal remanescente (SYME, 2007; HIGGS; MURRAY; HIBBERT, 2014).

Como a restauração do estado eutireoideo normaliza a TFG, o tratamento de gatos para hipertireoidismo geralmente resulta em insuficiência renal evidente em alguns gatos (DIBARTOLA *et al.*, 1996; WILLIAMS *et al.*, 2010). A resposta da redução da TFG após o tratamento do HTF é variável, alguns gatos apresentam um aumento moderado na creatinina após o tratamento, podendo ou não resultar em azotemia. Leves aumentos na creatinina sérica são esperados, o que não impede o tratamento definitivo do HTF (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Existem evidências de que as concentrações séricas de ureia e creatinina aumentam significativamente em curto prazo (até três meses) após o controle do HTF, independente do tipo de tratamento utilizado (DIBARTOLA *et al.*, 1996). Em um estudo com 216 gatos não azotêmicos com HTF, 15% desenvolveram azotemia em até 240 dias após o tratamento (WILLIAMS *et al.*, 2010).

Desta forma, gatos com hipertireoidismo e doença renal preexistente devem inicialmente receber tratamento com opções terapêuticas reversíveis (fármacos antitireoidianos), até que o impacto do estabelecimento do estado eutireoideo sobre a função renal possa ser determinado. Se necessário, a terapia pode ser interrompida, caso se estabeleça a insuficiência renal. Caso os parâmetros renais se mantenham estáveis, métodos de terapia definitivos podem ser considerados (DIBARTOLA *et al.*, 1996; BEHREND, 2006; LANGSTON; REINE, 2006; NELSON, 2015).

As principais desvantagens dos fármacos antitireoidianos orais, como metimazol e carbimazol, incluem a necessidade de terapia contínua com administrações diárias, maior comprometimento do tutor, monitoramento constante e possíveis efeitos colaterais (MOONEY, 2001). O metimazol transdérmico é sugerido como uma alternativa a terapia oral para gatos, e oferece vantagens devido a melhor aceitação do paciente para administrações diárias e menores efeitos colaterais gastrointestinais (BEHREND, 2006; CARNEY *et al.*, 2016). No estudo de van der Kooij *et al.* (2014), com 225 gatos hipertireoideos, houve boa

resposta na redução do T4 total e melhora dos sinais clínicos em quatro semanas, utilizando como método de tratamento uma dieta comercial com restrição de iodo. Não foram detectados efeitos colaterais e a função renal manteve-se estável durante o período do estudo (oito semanas), mostrando que essa é também uma boa opção de tratamento conservador para o HTF (VAN DER KOOIJ *et al.*, 2014).

Atualmente não há nenhum teste que pode prever quais gatos hipertireoideos possuem DRC oculta. A identificação destes gatos poderia influenciar o tratamento para HTF, a saúde renal, bem como os cuidados tomados para minimizar um possível hipotireoidismo iatrogênico pós tratamento, que poderia piorar função renal e exacerbar a DRC existente, encurtando o tempo de sobrevivência em gatos (BOAG *et al.*, 2007; RIENSCHÉ; GRAVES; SCHAEFFER, 2008; SCOTT-MONCRIEFF, 2015; PETERSON *et al.*, 2018b). Segundo Riensche, Graves e Schaeffer (2008), os testes clínicos de rotina não podem ser usados para prever com segurança a função renal após o tratamento para HTF, validando a necessidade de um ensaio com metimazol antes da terapia definitiva. Mesmo gatos com densidade urinária elevada no momento pré-tratamento, ainda podem desenvolver azotemia após o estabelecimento do eutireoidismo. Além disso, os níveis de creatinina observados após o tratamento de gatos com hipertireoidismo podem aumentar devido a uma combinação de mudanças na TFG e aumento de massa muscular magra, não podendo ser considerado um indicador confiável de insuficiência renal nestes casos (BOAG *et al.*, 2007).

Em contrapartida, é possível que mesmo pacientes azotêmicos se beneficiem com o tratamento da endocrinopatia, visto que evitar o tratamento do HTF resultará na progressão da DRC e remodelamento cardíaco através dos mecanismos já explicados, reduzindo a sobrevida do paciente (BOAG *et al.*, 2007; HIGGS; MURRAY; HIBBERT, 2014). Os ensaios com fármacos reversíveis para controle do HTF devem ser individualizados para cada paciente, sendo importante realizar exames completos para avaliação da função renal antes e durante o tratamento do hipertireoidismo (RIENSCHÉ; GRAVES; SCHAEFFER, 2008).

Segundo Carney *et al.* (2016) todos os gatos diagnosticados com hipertireoidismo devem receber tratamento. Gatos azotêmicos devem receber doses menores do fármaco antitireoideo com manejo cuidadoso da DRC concomitante. Já para gatos não azotêmicos no pré-tratamento que mantenham função renal estável, pode-se considerar opções de tratamento definitivas para HTF (CARNEY *et al.*, 2016). É indicado manter o estado eutireoideo com o tratamento reversível por, no mínimo, 30 dias para avaliar um possível efeito da terapia definitiva. Os marcadores renais e a concentração sérica de T4 devem ser monitorados a cada duas semanas. Quando a terapia definitiva para o HTF for contraindicada, a terapia oral deve

ser administrada em uma dose titulada que mantenha as concentrações séricas de T4 mais baixas possíveis, com função renal aceitável. Porém esta condição de equilíbrio é difícil de alcançar e preservar em longo prazo (BEHREND, 2006; LANGSTON; REINE, 2006).

No manejo do gato hipertireoideo com DRC associada, os valores de T4 total sérico que se pretende alcançar estão na metade superior do intervalo de referência, ao invés da metade inferior, como nos casos onde a doença renal não foi detectada (LANGSTON; REINE, 2006; HIGGS; MURRAY; HIBBERT, 2014). Gatos que recebem metimazol devem ser avaliados regularmente através de um exame físico completo, determinação de T4 sérico, hemograma completo, creatinina, ureia, densidade urinária e pressão arterial (BEHREND, 2006).

Todos os pacientes com HTF devem ser monitorados tanto para controlar a doença, quanto para evitar o hipotireoidismo iatrogênico, além do reconhecimento e monitorização de comorbidades como a DRC (CARNEY *et al.*, 2016). Se a insuficiência renal se tornar evidente após o tratamento definitivo do HTF, pode ser necessário iniciar a administração de hormônio tireoideo exógeno para manutenção da função renal (BEHREND, 2006). Existem evidências que sugerem que o hipotireoidismo iatrogênico pós tratamento do HTF contribui para a progressão da DRC (WILLIAMS; ELLIOTT; SYME, 2010). Como o hipotireoidismo iatrogênico é associado a azotemia e redução da expectativa de vida em gatos com HTF, é indicado o manejo com doses reduzidas de drogas antitireoidianas (WILLIAMS; ELLIOTT; SYME, 2014). No estudo de Williams, Elliott e Syme (2010), o desenvolvimento de azotemia após o tratamento do HTF não reduziu o tempo de sobrevivência dos gatos (905 dias), entretanto, caso o hipotireoidismo iatrogênico estivesse associado a azotemia, o tempo de sobrevivência era reduzido para 405 dias.

Como a DRC é considerada uma condição irreversível e o grau de insuficiência renal tende a aumentar com o tempo, o seu tratamento deve ser adaptado de acordo com cada paciente. O objetivo do tratamento do doente renal crônico deve consistir em melhorar a qualidade de vida do paciente, baseada em uma terapia sintomática e de suporte. A prevenção da progressão dos danos renais é essencial para o manejo destes pacientes e deve ser considerada em paralelo com os esforços para melhorar os sinais clínicos da DRC. Sempre que possível deve-se identificar e corrigir a causa primária da DRC e fatores que levam a progressão da doença (ROUDEBUSH *et al.*, 2009; SPARKES *et al.*, 2016).

Sempre deve-se tratar pacientes que apresentem HTF e DRC simultaneamente. A IRIS propõe o tratamento de acordo com o estadiamento e o subestadiamento da DRC e engloba a correção de distúrbios hídricos, eletrolíticos e ácido-base, suporte nutricional e hídrico,

manejo alimentar com dietas renais restritas em fósforo e proteínas, controle da proteinúria, da hipertensão arterial e dos demais sintomas como anemia, inapetência e náuseas (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2017).

3 CONCLUSÃO

O diagnóstico e tratamento do paciente felino hipertireoideo com doença renal crônica concomitante é desafiador, pois o hipertireoidismo pode tanto contribuir para a progressão da DRC, como mascarar seus sinais clínicos e biomarcadores devido a fisiopatogenia da doença. Em contrapartida, a DRC também pode mascarar o hipertireoidismo e interferir no seu diagnóstico, já que pode suprimir as concentrações séricas de T4 para valores considerados normais. Além disso, ambas as doenças possuem sinais clínicos similares e costumam acometer pacientes idosos.

O tratamento do HTF deve ser planejado para obter o melhor controle possível do hipertireoidismo, mantendo a função renal adequada. Além disso, parâmetros bioquímicos, pressão sanguínea, densidade urinária e proteinúria devem ser monitorados no paciente hipertireoideo a fim de identificar uma possível descompensação renal durante o tratamento.

Situações complexas como esta exigem que o clínico compreenda como deve interpretar os testes diagnósticos, além de planejar o tratamento do HTF, visando interferir minimamente na progressão da DRC, buscando um equilíbrio ao manejar essas duas doenças.

REFERÊNCIAS

- AIELLO, S. E. Doenças não infecciosas do sistema urinário nos pequenos animais. *In*: AIELLO, S. E. **Manual Merck de Veterinária**. São Paulo: Roca, 2001, p. 933-946.
- BARBER, P. Diagnosis and management of chronic renal failure in cats. **In Practice**, London, v. 25, n. 6, p. 306-313, June. 2003.
- BASU, G.; MOHAPATRA, A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Kolkata, v. 16, n. 2, p. 204-213, Mar-Apr. 2012.
- BECKER, T.; GRAVES, T.; KRUGER, J.; BRASELTON W.; NACHREINER, R. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 36, n. 3, p. 215–223, May-June, 2000.
- BEHREND, E. N. Update on drugs used to treat endocrine diseases in small animals. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 36, n.5, p. 1087-1105, Sep. 2006.
- BOAG A. K.; NEIGER R.; SLATER L.; STEVENS K. B.; HALLER M.; CHURCH D.. B. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. **Veterinary Record**, London, v. 161, p. 711-715, Nov. 2007.
- BROWN, C. A.; MUNDAY, J. S.; MATHUR, S.; BROWN, S. A. Hypertensive encephalopathy in cats with reduced renal function. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 42, n. 5, p. 642–649, Sep. 2005.
- BROWN, S. A. **Systemic hypertension**. IRIS (International Renal Interest Society), 2016. Disponível em <<http://iris-kidney.com/education/hypertension.html>>. Acesso em: 20 set. 2020.
- BUSCH, B. Bioquímica plasmática. *In*: BUSCH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. cap. 5, p. 169-223.
- CARNEY, H. C.; WARD, C. R.; BAILEY, S. J.; BRUYETTE, D.; DENNIS, S.; FERGUSON, D.; HINC, A.; RUCINSKY, A. R. AAFP Guidelines for the management of feline hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 18, n. 5, p. 400–416, May. 2016.
- CHALHOUB S.; LANGSTON C.; EATROFF A. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 13, n. 9, p. 629–640, Sep. 2011.
- COWGIL, L. D; FRANCEY, T. Acute uremia. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6. ed. Philadelphia: Saunders, 2005. v. 2, cap. 258, p. 1731-1751.

CRYSTAL, M. A.; NORSWORTHY, G. D. Hipertireoidismo. *In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. (ed.). O Paciente Felino*, 2. ed. São Paulo: Manole, 2004. cap. 78, p. 333–341.

DIBARTOLA, S. P. Fisiologia renal aplicada. *In: DIBARTOLA, S. P. Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais*. 3. ed. São Paulo: Rocca, 2007. p. 26-42.

DIBARTOLA, S. P.; BROOME, M. R.; STEIN, B. S.; NIXON, M. Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 208, n. 6, p. 875-878, Feb. 1996.

DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Insuficiência renal aguda e crônica. *In: NELSON, R. W.; COUTO, C. (ed.). Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2015. cap. 44, p. 663-679.

DHONDT, A.; VANHOLDER, R.; VAN BIESEN, W.; LAMEIRE, N. The removal of uremic toxins. **Kidney International**, Brussels, v. 58, S47–S59, Aug. 2000.

EDINBORO, C. H.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; JANOVITZ, E.; THACKER, H. L.; GLICKMAN, L. T. 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.

ELLENPORT, C. R. Aparelho urogenital do carnívoro. *In: GETTY, R. (ed.). Sisson e Grossman: anatomia dos animais domésticos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. v. 2, p. 1481–1493.

ELLIOT, J.; WATSON, A. D. J. Chronic kidney disease: staging and management. *In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2009. p. 883–892.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Feline hyperthyroidism (Thyrotoxicosis). *In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 152–218.

FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; BROWN, C. A.; CROWELL, W. A.; SUNVOLD, G.; COOPER, T. L. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 5, p. 575–582, May. 1998.

GHYS, L. F. E.; PAEPE, D.; LEFEBVRE, H. P.; REYNOLDS, B. S.; CROUBELS, S.; MEYER, E.; DELANGHE, J. R.; DAMINET, S. Evaluation of Cystatin C for the detection of chronic kidney disease in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 1074–1082, Jul-Aug. 2016

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.

GRANT, D.; FORRESTER, S. D. Doenças de rim e ureter. *In*: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. (ed.). **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 77, p. 881–915.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 581-596, May. 2005.

GRAUER, G. F. **Proteinuria**. IRIS (International Renal Interest Society), 2016. Disponível em <http://iris-kidney.com/education/proteinuria.html>. Acesso em: 20 set. 2020.

GRECO, D. S.; STABENFELDT, G. H. Endocrine glands and their function. *In*: BRADLEY, G. K. **Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. cap. 34, p. 374-407.

GREENE, J. P.; LEFEBVRE, S. L.; WANG, M.; YANG, M.; LUND, E. M.; POLZIN, D. J. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 244, n. 3, p. 320–327, Feb. 2014.

GUNN-MOORE, D. Feline endocrinopathies. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v.35, n.1, p.171-210, Jan. 2005.

HIGGS, P.; MURRAY, J. K.; HIBBERT, A. Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 16, n. 10, p. 788-795, Oct. 2014.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Treatment Recommendations for CKD in Cats (2017)**. [S.l.]: IRIS, 2017. 15 p. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf. Acesso em: 15 out. 2020.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of CKD (modified 2019)**. [S.l.]: IRIS, 2019. 5 p. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Acesso em: 28 ago. 2020.

JEPSON, R. E.; ELLIOTT, J.; BRODBELT, D.; SYME, H. M. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 402-409, May-June, 2007.

KAPTEIN, E. M.; FEINSTEIN, E. I.; NICOLOFF, J. T.; MASSRY, S. G. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 57, n. 1, p. 181–189, Jul. 1983.

KEEBAUGH, A. E.; DEMONACO, S. M.; GRANT, D. C.; PANCIERA, D. L. Prevalence of, and factors associated with, positive urine cultures in hyperthyroid cats presenting for radioiodine therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, Jun. 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X20926090> Acesso em: 28 nov. 2020.

- KEMPPAINEN, R. J.; BIRCHFIELD, J. R. Measurement of total thyroxine concentration in serum from dogs and cats by use of various methods. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 2, p. 259-265, Feb. 2006.
- KOBAYASHI, D. L.; PETERSON, M. E.; GRAVES, T. K.; LESSER, M.; NICHOLS, C. E. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 4, n. 2, p. 58–62, Mar-Apr. 1990.
- LANGSTON, C. E.; REINE, N. J. Hyperthyroidism and the kidney. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 17–21, Feb. 2006.
- LAPOINTE, C.; BELANGER, M. C.; DUNN, M.; BEDARD, M.; MOREAU, M. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 22, n. 5, p. 1103-1110, Oct. 2008.
- LEFEBVRE, H. P.; WATSON, A. D. J.; HEIENE, R. Interpreting blood creatinine concentration in dogs. IRIS (International Renal Interest Society), 2015. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/creatinine_dogs.html> Acesso em 14 set. 2020.
- MACDOUGALL, I. C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. **Kidney International**, Brussels, v. 59, S67-S72, Feb. 2001. Suplemento 78.
- MARTIN, K. M.; ROSSING, M. A.; RYLAND, L. M.; DIGIACOMO, R. F.; FREITAG, W. A. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 217, n. 6, p. 853–856, Sep. 2000.
- MAYER-ROENNE, B.; GOLDSTEIN, R. E.; ERB, H. N. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 9, n. 2, p. 124-132, Apr. 2007.
- MISBACH, C.; CHETBOUL, V.; CONCORDET, D.; MÉDAILLE, C.; GRUET, P.; SPERANZA, C.; HOFFMANN, A. C.; ROCHA, A.; BALOUKA, D.; PETIT, A. M.; TREHIOU-SECHI, E.; POUCHELON, J. L.; LEFEBVRE, H. P. Basal plasma concentrations of routine variables and packed cell volume in clinically healthy adult small-sized dogs: effect of breed, body weight, age, and gender, and establishment of reference intervals. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v. 43, n. 3, p. 371-380, Sep. 2014.
- MOONEY, C.T. Feline hyperthyroidism: diagnostics and therapeutics. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 963-983, Sep. 2001.
- MOONEY, C. Pathogenesis of feline hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 4, n. 3, p. 167–169, Sep. 2002.
- NASSAR, P.L. **Avaliação da concentração sérica de paratormônio intacto (PTH_i) pelo método imunofluorométrico em cães hígidos e cães com insuficiência renal crônica em hiperazotemia**. 2000. 93 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2000. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001137955> Acesso em 06 ago. 2020.

NELSON, R. W. Distúrbios da Glândula Tireóide. *In*: NELSON, R W.; COUTO, C **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2015. cap. 51, p. 740-776.

NICHOLS, R. Polyuria and polydipsia. Diagnostic approach and problems associated with patient evaluation **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 31, n. 5. p. 833-844, Sep. 2001.

NORSWORTHY, G.; ADAMS, V.; MCELHANEY, M.; MILIOS, J. Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 4, n. 3, p. 139–143. Sep. 2002a.

NORSWORTHY, G.; ADAMS, V.; MCELHANEY, M.; MILIOS, J. Palpable thyroid and parathyroid nodules in asymptomatic cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 4, n. 3, p. 145–151. Sep. 2002b.

OLSON, J. K. Hyperthyroidism. *In*: LAPPIN, M. R. **Feline Internal Medicine Secrets**. 2. ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. cap. 53, p. 383-387.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R.; RISHNIW, M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 18, n. 2, p. 92-103, Feb. 2016.

PETERSON, M. E.; GAMBLE, D. A. Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentration in cats: 494 cases. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 197, n. 9, p. 1203-1208, Nov. 1990.

PETERSON, M. E. 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, Nov. 2012.

PETERSON, M. E.; JOHNSON, J. G.; ANDREWS L. K. **Spontaneous hyperthyroidism in the cat**. Annual Meeting of the American College of Veterinary Internal Medicine. Ontario, Canada, p. 108, 1979.

PETERSON, M. E.; LI, A.; SOBOROFF, P.; BILBROUGH, G. E.; RISHNIW, M. Hyperthyroidism is not a risk factor for subclinical bacteriuria in cats: A prospective cohort study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 34, n. 3, p. 1157-1165, May, 2020.

PETERSON, M. E; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 218, n. 4, p. 529-536, Feb. 2001.

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

- PETERSON, M. E.; RISHNIW, M.; BILBROUGH, G. E.; COTE, K. B. Comparison of in-clinic point-of-care and reference laboratory total thyroxine immunoassays for diagnosis and post-treatment monitoring of hyperthyroid cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 20, n. 4, p. 319-324, Apr. 2018a.
- PETERSON, M. E.; VARELA, F. V.; RISHNIW, M.; POLZIN, D. J. Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 295-304, Jan. 2018b.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic renal failure. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. Philadelphia: Saunders, 2008. v. 2, cap. 260, p. 1756-1785.
- POUTASSE, C. M.; HERBSTMAN, J. B.; PETERSON, M. E.; GORDON, J.; SOBOROFF, P. H.; HOLMES, D.; GONZALEZ, D.; TIDWELL, L. G.; ANDERSON, K. A. Silicone pet tags associate Tris(1,3-dichloro-2-isopropyl) phosphate exposures with feline hyperthyroidism. **Environmental Science & Technology**, Washington, v. 53, n. 15, p. 9203-9213, Aug. 2019.
- RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 941-960, Nov. 2016.
- REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine hypertension in small animals. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 335-352, Nov. 2010.
- REYNOLDS, B. S.; LEFEBVRE, H. P. Feline CKD: pathophysiology and risk factors – what do we know? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, 3-14, Sep. 2013. Suplemento 1.
- RIENSCH, M. R.; GRAVES, T. K.; SCHAEFFER, D. J. An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 10, n. 2, p. 160-166, Apr. 2008.
- ROUDEBUSH, P.; POLZIN, D. J.; ROSS, S. J.; TOWELL, T. L.; ADAMS, L. G.; FORRESTER, S. D. Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 3, p. 195-210, Mar. 2009.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Feline hyperthyroidism. *In*: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; BEHREND, E. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis: Saunders, 2015. cap. 4, p. 136-195.
- SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T. Testing for hyperthyroidism in cats. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 671-691, Jul. 2007.

SHLIPAK, M. G.; PRAUGHT, M. L.; SARNAK, M. J. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 270-275, May. 2006.

SPARKES, A. H.; CANEY, S.; CHALHOUB, S.; ELLIOTT, J.; FINCH, N.; GAJANAYAKE, I.; LANGSTON, C.; LEFEBVRE, H. P.; WHITE, J.; QUIMBY, J. ISFM Consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 18, n. 3, p. 219–239, Mar. 2016

SYME, H. M. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 723-743, Jul. 2007.

SZLOSEK, D.; ROBERTSON, J.; QUIMBY, J.; MACK, R.; OGEER, J.; CLEMENTS, C.; MCCRANN, D. J.; COYNE, M. J. A retrospective evaluation of the relationship between symmetric dimethylarginine, creatinine and body weight in hyperthyroid cats. **PLoS One**, San Francisco, v. 15, n. 1, e0227964, Jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986741>. Acesso em: 16 out. 2020.

TARANTI, L. **Estudo retrospectivo do hipertireoidismo em gatos domésticos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo (2002-2007)**. 2008. 83 páginas. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

WAKELING, J.; MOORE, K.; ELLIOTT, J.; SYME, H. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 49, n. 6, p. 287–294, June, 2008.

WATSON A. D. J. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. **Australian Veterinary Practitioner**, Sydney, v. 31, n. 2, p. 54-58, June, 2001.

WATSON, A. D; LEFEBVRE, H. P; ELLIOT, J. **Using urine specif gravity**. IRIS (International Renal Interest Society), 2015. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html> Acesso em 17 set. 2020.

WEESE, J.S.; BLONDEAU, J.; BOOTHE, D.; GUARDABASSI, L. G.; GUMLEY, N. PAPICH, M.; JESSEN, L.R.; LAPPIN, M.; RANKIN, S.; WESTROPP, J. L.; SYKES, J. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. **Veterinary Journal**, London. v. 247, n. 8, p. 8-25, May, 2019.

WILLIAMS, T. L.; ELLIOTT, J.; BERRY, J.; SYME, H. M. Investigation of the pathophysiological mechanism for altered calcium homeostasis in hyperthyroid cats. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 54, n. 7, p. 367-373, Jul. 2013.

WILLIAMS, T. L.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 24, n. 5, p. 1086-1092, Sep-Oct. 2010.

WILLIAMS, T. L.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 27, n. 3, p. 522–529, May-June, 2013.

WILLIAMS, T. L.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Effect on renal function of restoration of euthyroidism in hyperthyroid cats with iatrogenic hypothyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 1251-1255, Jul-Aug. 2014.

WILLIAMS, T. L.; PEAK, K. J.; BRODBELT, D.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Survival and the development of azotaemia after treatment of hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 863-869, Jul-Aug. 2010.

VAN DER KOOIJ, M.; BEČVÁŘOVÁ, I.; MEYER, H. P.; TESKE, E.; KOOISTRA, H. S. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 16, n. 6, p. 491-498, Jun. 2014.

VAN HOEK, I. **New insights into declining kidney function in hyperthyroid cats after treatment with 131I**. 2008. 259 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Ghent University, Faculdade de Medicina Veterinária, Belgica, 2008. Disponível em: <https://biblio.ugent.be/publication/4333523/file/4339225.pdf> Acesso em 10 nov 2020.

VAN HOEK, I.; DAMINET S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. **General and Comparative Endocrinology**, San Diego, v. 160, n. 3, p. 205–215, Feb. 2009.

VAN HOEK, I.; LEFEBVRE, H. P.; PEREMANS, K.; MEYER, E.; CROUBELS, S.; VANDERMEULEN, E.; KOOISTRA, H.; SAUNDERS, J. H.; BINST, D.; DAMINET, S. Short- and long-term followup of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. **Domestic Animal Endocrinology**, Stoneham, v. 36, n. 1, p. 45-56, Jan. 2009a.

VAN HOEK, I.; MEYER, E.; DUCHATEAU, L.; PEREMANS, K.; SMETS, P.; DAMINET, S. Retinol-binding protein in serum and urine of hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 5, p. 1031-1037, Sep-Oct. 2009b.

VERLANDER, J. W. Glomerular filtration. *In*: BRADLEY, G. K. **Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology**. 5 ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. cap. 41. p. 460-468.