



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LAÍSA GABRIELA DA CUNHA

RIO GRANDE DE SUL

2017

LAÍSA GABRIELA DA CUNHA

HIPERTIREOIDISMO FELINO – REVISÃO DE LITERATURA

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para a
conclusão do Curso de Especialização em
Clínica Médica de Felinos Domésticos.**

Orientador: Prof. Dr. Alan Gomes Pöpl

RIO GRANDE DO SUL

2017

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Localização anatômica da glândula tireoide em felinos	10
Figura 2: Aspecto físico de felino hipertireoideo	16
Figura 3: Palpação de tireoide	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina transaminase
AST	Aspartato amino transferase
DIT	Diiodotirosina
FA	Fosfatase alcalina
I	Iodo
MIT	Monoiodotirosina
TPO	Tiropoxidase
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
Tg	Tiropoxidase
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
Kg	Kilograma
TGF	Taxa de filtração glomerular
HT	Hipertireoidismo
T4	Tiroxina
T3	Triiodotironina
IV	Via intravenosa
VO	Via oral

RESUMO

O hipertireoidismo felino (HTF) foi descrito pela primeira vez no ano de 1979 nos Estados Unidos, no Brasil o primeiro relato ocorreu apenas no ano de 2005. É uma enfermidade relativamente comum nessa espécie, acometendo principalmente os animais de meia idade, geralmente acima de 7 anos, a idosos, tanto machos quanto fêmeas. É caracterizado por um quadro de manifestações multissistêmicas secundárias a produção excessiva dos hormônios tireoidianos, T3 e T4, podendo ser decorrente de uma hiperplasia ou neoplasia em lobos da tireoide. O HTF ainda é uma doença muito subdiagnosticada em muitos países, incluindo o Brasil. A etiopatogenia não está completamente esclarecida, mas suspeita-se de que fatores nutricionais, ambientais e genéticos estejam envolvidos. Apresenta como sinais clínicos mais marcantes a polifagia, emagrecimento e hiperatividade, além de vômito, diarreia e hipertensão. O diagnóstico precoce e a avaliação individual de cada animal contribuem para a escolha do tratamento mais adequado e obtenção de um melhor prognóstico.

A terapia de iodo radioativo é atualmente o tratamento mais indicado, devido a sua baixa morbidade e mortalidade e da alta taxa de sucesso associada ao tratamento. O resultado final deste tratamento é um melhor prognóstico, com ele temos a possibilidade de retornar o estado eutireoideo em até 6 meses, evitando assim a administração de medicação via oral todos os dias e também os riscos anestésicos de um procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: hipertireoidismo felino, radioterapia, iodo

ABSTRACT

Feline hyperthyroidism (fht) was first described in late seventies in the united states. Brazilian's first report occurred only in 2005. It's a relatively common disease in this species, affecting mainly middle-aged animals, generally older than 7 years, to the elderly, both males and females. Fht is a multisystemic clinical picture secondary to excessive production of thyroid hormones, t3 and t4, due to hyperplasia or neoplasia in the thyroid lobes. It's still a very underdiagnosed disease in many countries, including brazil. Etiopathogenesis still not completely understood, but it's suspected that nutritional, environmental and genetic factors are involved. Polyphagia, weight loss and hyperactivity, as well as vomiting, diarrhea and hypertension are the most marked clinical signs. Early diagnosis and individual evaluation of each animal contribute to the choice of the most appropriate treatment and to obtain a better prognosis.

Radioactive iodine therapy is currently the most indicated treatment because of its low morbidity and mortality and the high success rate associated with treatment. The end result of this treatment is a better prognosis, with it we have the possibility to return the euthyroid state in up to 6 months, thus avoiding the administration of oral medication every day and also the anesthetic risks of a surgical procedure.

Key words: feline hyperthyroidism, radiation therapy, iodine

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1	ANATOMIA DA GLÂNDULA TIREOIDE DO FELINO	9
2.2	FISIOLOGIA	10
2.3	ETIOLOGIA	13
2.4	SINAIS CLÍNICOS.....	15
2.5	DIAGNÓSTICO.....	18
2.5.1	Exame Físico	18
2.5.2	Exames Laboratoriais	20
2.6	TRATAMENTO	23
2.6.1	<i>Medicações antitireoidianas</i>	24
2.6.2	<i>Tireoidectomia</i>	26
2.6.3	<i>Radioiodoterapia com Iodo-¹³¹</i>	27
2.6.4	<i>Dieta restrita em iodo</i>	31
3	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo felino (HTF) é uma doença sistêmica que ocorre devido à atividade anormal da glândula tireoide, levando a produção excessiva dos hormônios tireoidianos (HTs), triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (MOONEY, 2002). O primeiro relato da doença em felinos foi em 1979 (PETERSON; JOHNSON; ANDREWS, 1979). Na atualidade, é a endocrinopatia mais frequentemente diagnosticada em gatos, principalmente nos Estados Unidos. No Brasil, os relatos em gatos são raros, o que pode estar relacionado à baixa ocorrência da enfermidade ou pela falta de maior reconhecimento clínico (CARLOS; ALBUQUERQUE, 2005; RECHE JUNIOR *et al.*, 2007).

Sabe-se que a doença se desenvolve em gatos de meia idade a idosos sem relação comprovada com raça ou sexo do animal (SHERDING, 1989). Os principais sintomas apresentados são a perda de peso, polifagia, poliúria, polidipsia, vômitos, pelagem opaca, queda de pelos, alteração da personalidade e diarreia (PETERSON, 2004; SHERDING, 1989).

A ação dos HTs é geralmente estimulatória e o caráter da doença é multissistêmico e por isso a maioria dos gatos apresentam sinais clínicos que refletem a disfunção de muitos sistemas orgânicos e, em alguns, os sinais clínicos de um sistema orgânico predominam e podem encobrir outras características do hipertireoidismo (PETERSON, 2004).

A etiologia do HTF é desconhecida, há muita dificuldade em definir quais fatores tem relação direta com o desenvolvimento da doença (KASS *et al.* 1999; MOONEY, 2001). Apesar de não esclarecida, há estudos relacionando o ambiente e a nutrição como fatores predisponentes para o desenvolvimento de hipertireoidismo (KASS *et al.* 1999). Por haver aumento bilateral de tireoide em 70% dos casos e, como não há comunicação física entre os dois lobos nos gatos supõem-se que fatores imunológicos, infecciosos, nutricionais, ambientais ou genéticos podem interagir para causar a doença nos gatos (CARLOS; ALBUQUERQUE, 2005; NELSON, 2006). Também são citados fatores circulatórios estimuladores da glândula tireoide, fatores de crescimento e neoplasias como possíveis causas (VESCOVI *et al.*, 2009).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA DA GLÂNDULA TIREOIDE DO FELINO

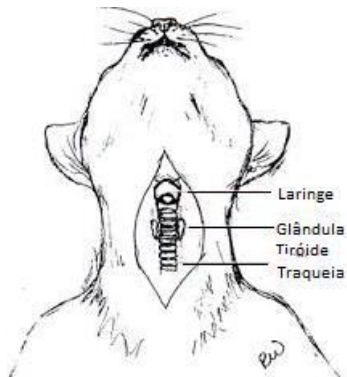
A tireoide é uma glândula endócrina, de origem endodérmica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999) que está presente em todos os vertebrados (VENZKE, 1994), situada caudalmente à laringe sobre o primeiro ou segundo anel traqueal (DICKSON, 1996). Nos gatos adultos, as glândulas apresentam 2 cm de comprimento e 0,3 cm de largura, mas somente serão palpadas ao exame clínico, quando apresentarem aumento de tamanho (CUNHA *et al*, 2008).

Histologicamente a tireoide apresenta uma estrutura com grandes folículos formados por círculos celulares de tamanhos variados (MORAES, 2016) chamados de células dos folículos tireoidianos. Estes folículos são preenchidos por uma substância gelatinosa chamada coloide, a qual é constituída por uma glicoproteína, a tireoglobulina, e que contém a matriz dos hormônios da glândula. Entre as células dos folículos tireoidianos existem as células parafoliculares ou células C, as quais são responsáveis pela síntese de calcitonina, um hormônio que age na regulação do cálcio do sangue (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 1999).

Duas glândulas paratireoides estão geralmente associadas com cada lobo da tireoide, totalizando quatro paratireoides. As glândulas paratireoides internas estão frequentemente embutidas no parênquima da tireoide e a localização é variável. As glândulas paratireoides externas situam-se na superfície craniolateral da tireoide e podem ser distinguidas pela sua coloração mais clara e arredondada (BIRCHARD, 2006).

A tireoide é um órgão muito vascularizado, apresentando uma extensa rede capilar sanguínea e linfática entre os folículos. As células dos capilares sanguíneos são fenestradas, o que facilita a passagem do hormônio para dentro dos vasos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999). A artéria tireoidiana cranial, um ramo da artéria carótida comum, é a principal responsável pela irrigação sanguínea de cada lobo. No gato a artéria tireoidiana caudal está ausente. As veias tireoidianas craniais e caudais fazem a drenagem venosa da tireoide (BIRCHARD, 2006).

Figura 1: Localização anatômica da glândula tireoide em felinos



Fonte: <http://thyrocat.com>

2.2 FISILOGIA

O principal mecanismo regulador da tireoide é o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, representados respectivamente pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH) secretado pelo hipotálamo, e o hormônio tireotrofina (TSH, hormônio estimulador da tireoide, ou tirotropina) segregada pela hipófise. O TRH estimula todas as etapas da produção da tireotrofina e consequentemente dos hormônios tireoideanos nas células foliculares, que por sua vez inibem a síntese de TSH por um mecanismo de retroalimentação negativa (JUNQUEIRA *et al.*, 2004, MOONEY *et al.*, 2004, SPARKES, 2012). Estes mecanismos permitem manter um estado de equilíbrio entre a produção e a concentração de T4 e T3 no organismo (JUNQUEIRA *et al.*, 2004).

A síntese de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) é dependente do TSH e da disponibilidade de iodeto. Deve haver na alimentação uma quantidade mínima de iodo que deve ser ingerida, sendo que a quantidade pode variar conforme as espécies (BANKS, 1992).

O iodeto, originado da conversão de iodo no tubo digestivo, é o principal constituinte dos hormônios tireoidianos (GRECO & STABENFELDT, 2007). Este íon é transportado de forma ativa através da bomba sódio/iodo desde o fluido extracelular até às células foliculares

(RIJNBERK & KOOISTRA, 2010). A bomba, presente na membrana basolateral das células foliculares, garante que a maioria do iodo digerido seja acumulada na tiroide (SCHENCK, 2003).

O iodeto é oxidado pela tiroperoxidase (TPO) presente na membrana apical das células foliculares e na presença de peróxido de hidrogénio. Ele então é incorporado em resíduos de tirosina da tiroglobulina (Tg) (RIJNBERK & KOOISTRA, 2010). Cada estrutura em anel das moléculas de tirosina (que fazem parte da sequência de aminoácidos da Tg) pode acumular duas moléculas de iodeto: se apenas uma molécula se ligar, forma-se a Monoiodotirosina (MIT) e se duas se ligarem, Diiodotirosina (DIT) (GRECO & STABENFELDT, 2007). Esta reação também é catalisada pela TPO (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). A Tg é ionizada no bordo apical da célula, sendo movida para o coloide por exocitose (RIJNBERK & KOOISTRA, 2010). É a ligação de duas moléculas de tirosina iodadas que permite a formação dos principais hormônios tireóideos (HOFFMANN *et al.*, 2007). Ainda no interior da Tg, estes produtos acabam por sofrer uma condensação oxidativa catalisada pela TPO para formar os hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (SCHENCK, 2003). Estes hormônios permanecem ligadas à Tg no lúmen extracelular até à secreção (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). O armazenamento extracelular dos hormônios permite uma grande reserva hormonal na tiroide (GRECO & STABENFELDT, 2007).

A secreção dos hormônios tireóideos requer que a Tg entre novamente na célula tireóidea através de pinocitose ou endocitose. Para formar um glóbulo de coloide intracelular, pseudópodes do plasma apical da membrana envolvem uma porção do coloide. Cada glóbulo destes é então rodeado por uma membrana derivada da membrana apical e combinada com um lisossomo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; RIJNBERK & KOOISTRA, 2010). Posteriormente, o coloide é digerido por enzimas lisossômicas, o que possibilita que as ligações peptídicas entre os resíduos iodados e a Tg sejam hidrolisadas (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; SCOTT-MONCRIEFF, 2010). Esta digestão da Tg liberta T4 e T3, bem como iodotirosinas inativas, peptídeos e aminoácidos (RIJNBERK & KOOISTRA, 2010). Os hormônios tireóideos biologicamente ativos T4 e T3 difundem-se desde a célula até à circulação (RIJNBERK & KOOISTRA, 2010). Não ocorre libertação de MIT e DIT no sangue, sendo o seu conteúdo em iodo removido no citoplasma. Os produtos desta reação enzimática – iodo e tirosina – podem assim ser reutilizados pelas células foliculares (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

Na circulação, mais de 99% da T4 é conjugada com proteínas, com menos de 1% livre, sendo esta a forma metabolicamente ativa. A porção conjugada com proteínas serve para

proporcionar um reservatório hormonal no plasma e tamponar o aporte aos tecidos. A T3 está presente no soro em uma concentração muito mais baixa que T4, mas é três a cinco vezes mais potente que T4. Até 60% de T3 circulante é produzido por monodesiodinação da T4 periférica extratireoidiana e, portanto, o T4 é considerado frequentemente como pró-hormônio com a possibilidade de auto-regulação de produção por meio de tecidos individuais (MOONEY *et al.*, 2006).

Os HTs exercem diferentes efeitos sobre o organismo, interagem com o hormônio do crescimento (GH) por um sinergismo, favorecendo a diferenciação celular e o desenvolvimento das linhas metafisárias. Na reprodução, para que ocorra um bom desenvolvimento reprodutivo em fêmeas e libido nos machos é necessário que os HTs atuem em conjunto com os hormônios reprodutivos (CUNNINGHAM, 2004).

Também atuam no sistema nervoso, promovendo aumento espontâneo da atividade elétrica do cérebro, diminuição do limiar de sensibilidade a uma variedade de estímulos, diminuição do tempo de reflexo e aumento da excitabilidade neuromuscular (DICKSON, 1996).

No sistema cardiovascular os HTs aumentam a frequência cardíaca e a força de contração, provavelmente devido à sensibilização do miocárdio às catecolaminas, aumento do inotropismo e cronotropismo cardíaco. A pressão sanguínea se eleva devido ao aumento da pressão sistólica, sem qualquer alteração da pressão diastólica, (promovendo desta forma um aumento no débito cardíaco) acelerando a distribuição de sangue para diversos tecidos e aumentando assim o processo de hematose e disponibilização de oxigênio (CUNNINGHAM, 2004).

Os HTs também participam da termogênese e aumentam a taxa de consumo de oxigênio, estimulam e ativam certas enzimas metabólicas, estimulam a glicólise hepática, aumentam a gliconeogênese e a glicogênese, melhoram a lipólise e diminuem a sensibilidade às ações antilipóticas da insulina, e estimulam a secreção do GH (DICKSON, 1996).

2.3 ETIOLOGIA

O hipertireoidismo é um distúrbio metabólico multissistêmico resultante da excessiva produção e secreção de T3 e T4, produzidos pelo funcionamento anormal da glândula tireoide e é quase sempre um resultado de doença intrínseca crônica em um ou ambos os lobos tireoidianos (MOONEY, 2001; NELSON & COUTO, 2015). Uma ou mais massas discretas na glândula tireoide são palpáveis na maioria dos gatos acometidos por hipertireoidismo (NELSON & COUTO, 2015). A hiperplasia adenomatosa multinodular é o achado histológico mais comum, os adenomas tireoidianos são menos comuns, eles fazem com que os lobos tornem-se aumentados e distorcidos. Os carcinomas de tireoide correspondem a menos de 5% dos casos clínicos (NELSON & COUTO, 2015).

Um ou ambos os lobos tireoidianos podem ser afetados, e aproximadamente 30% dos gatos hipertireoideos apresentam envolvimento de um único lobo tireoideo, e 65% apresentam envolvimento de ambos os lobos. O lobo que não está acometido, nos casos de doença unilateral não é funcional e apresenta-se atrofiado em razão dos efeitos supressores do tecido tireoideo hiperativo sobre secreção de TSH (NELSON & COUTO, 2015).

A etiopatogenia do hipertireoidismo felino é complexa e multifatorial, e não está totalmente elucidada (WATSON *et al.*, 2005). Pressupõe-se que fatores imunológicos, infecciosos, nutricionais, ambientais ou genéticos podem interagir para causar o hipertireoidismo nos gatos (CARLOS; ALBUQUERQUE, 2005; NELSON & COUTO, 2006). Também são citados como possíveis causas fatores circulatórios estimuladores da glândula tireoide, fatores de crescimento e neoplasias (VESCOVI *et al.*, 2009).

Alguns estudos relacionam a exposição de gatos com hipertireoidismo com alimentação enlatada e granulada sanitário, mas é apenas uma hipótese, devido a exposição dos animais a esses produtos. Os estudos não mostram que esses fatores aumentam o risco desenvolver hipertireoidismo. (CUNHA *et al.*; NORWORTHY *et al.*, 2004). Outra provável causa são os produtos usados no revestimento das latas, como o bisfenol. Esses compostos são metabolizados por glucoronidação para serem eliminados, sendo esse metabolismo mais lento na espécie felina (CUNHA *et al.*, 2008).

Devido à relação do hipertireoidismo com a alimentação, foram realizadas pesquisas que consideraram o iodo como sendo a causa da progressão da doença. A concentração de iodo encontrada na dieta enlatada é muito variável, podendo apresentar níveis até dez vezes maiores do que o recomendado (CUNHA *et al*, 2008; NELSON & COUTO, 2010).

Compostos bociogênicos podem contribuir para o desenvolvimento da patogênese, pois foi demonstrado em estudos, que as isoflavonas como a genisteína e a daidzeína, potencialmente bociogênicas, são constituintes comumente encontrados em alimentos comerciais para felinos e estão presentes em concentrações suficientes para resultar em diversos efeitos biológicos, explicado pelo fato que estes compostos também são metabolizados através da glicuronidação (MOONEY, 2005).

A exposição a herbicidas e pesticidas induz anomalias na tireoide. A aplicação de produtos tópicos contra ectoparasitas ou produtos químicos presentes no meio ambiente podem estar associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de hipertireoidismo felino. No entanto, nenhum estudo foi ainda capaz de identificar quais produtos ou componentes estão associados com este risco (PETERSON, 2012).

Outros estudos relacionam fatores imunológicos ao desenvolvimento da doença, referindo que auto-anticorpos não são incomuns e poderiam estar envolvidos na doença (KENNEDY & THODAY, 1988), no entanto não há confirmação da influência desses auto anticorpos no desenvolvimento do hipertireoidismo felino (EDINBORO, 2004).

Com relação aos aspectos moleculares, uma alteração na proteína G foi encontrada em gatos hipertireoideos. Nesses gatos, a expressão da proteína G inibitória é significativamente reduzida, levando à diminuição da inibição da cascata de AMPc em resposta ao TSH, induzindo uma hipersecreção de tiroxina (HAMMER, 2000). A proteína Ras, codificada pelos proto-oncogenes ras, é um transdutor do sinal extracelular, sendo uma importante via na transmissão da informação da membrana celular ao núcleo e compartilha características estruturais e funcionais com a proteína G da membrana celular (SUAREZ, 2000). Alterações no proto-oncogene ras são igualmente prevalentes em tumores benignos e malignos da tireoide, sugerindo que possam ser uma lesão inicial no processo de transformação da célula tireoidiana (LEMOINE *et al*, 1989; NAMBA, 1990). Experimentos *in vitro* mostram que o aumento da expressão da proteína Ras normal é suficiente para conferir um potencial de transformação em cultura de células (SPANDIDOS, 1984; ZACHOS, 1997).

2.4 SINAIS CLÍNICOS

As alterações clínicas do HTF são progressivas e mais da metade dos gatos apresentam essas alterações há pelo menos seis meses a um ano antes de serem encaminhados ao veterinário. Isso ocorre devido à apresentação clínica inicial, onde os pacientes costumam apresentar aumento de apetite e hiperatividade, que podem ser confundidos com um estado saudável (FEEDMAN & NELSON, 1996).

A maioria dos sinais clínicos ocorre devido a uma taxa metabólica basal acelerada, com aumento do consumo de oxigênio pelos tecidos, e elevada sensibilidade às catecolaminas pelo aumento do número e afinidade aos receptores beta-adrenérgicos na superfície celular (CUNHA, *et al.*, 2008). Estes efeitos são secundários ao excesso de HTs, que também ocasionam maior produção de calor e aumento do metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios, em praticamente todos os sistemas e tecidos corporais (PANCIERA *et al.*, 2008).

A gravidade dos sinais varia dependendo da duração da afecção, da capacidade dos gatos de lidar com as exigências do excesso de hormônios tireoidianos e a presença ou ausência de anormalidades intercorrentes em outros sistemas orgânicos. De forma ocasional, predominam os sinais clínicos que refletem disfunção de apenas um sistema corporal. Logo, a presença ou ausência de qualquer sinal não confirma ou exclui um diagnóstico e o hipertireoidismo fará parte do diagnóstico diferencial para um grande número de queixas apresentadas em gatos idosos. (CHANDLER *et al.*, 2006).

De forma clássica, os gatos afetados apresentam histórico de perda de peso, apesar de aumento de apetite, poliúria, polidipsia e sinais gastrointestinais intermitentes de vômito e ou diarreia (MOONEY *et al.*, 2006). O aumento da frequência de defecação e a diarreia são secundárias à hipermotilidade intestinal, à polifagia e à má absorção, podendo ser acompanhado de esteatorréia. O vômito resulta da ação direta do hormônio tireóideo na zona quimiorreceptora bulbar ou regurgitação secundária a distensão gástrica aguda, decorrente da grande quantidade de alimento ingerido rapidamente (CUNHA *et al.*, 2008)

Figura 2: Aspecto físico de felino hipertireoideo



Fonte: CUNHA, *et al* 2016

Os gatos com hipertireoidismo são espertos e alertas e podem apresentar hiperatividade frequente, são difíceis de examinar e ficam estressados com facilidade. (CHANDLER *et al*, 2006). Uma pequena parte desses pacientes (inferior a 10%) desenvolve o chamado hipertireoidismo apático, onde além de anorexia, podem apresentar apatia e depressão, em quase todos os casos, esses sintomas ocorrem devido a uma insuficiência cardíaca congestiva clara induzida pelo hipertireoidismo ou da existência de uma doença não tireoidiana grave intercorrente, isso acarreta um prognóstico deficiente e o tratamento é com frequência limitado pela gravidade das complicações secundárias ou intercorrentes. (CHANDLER *et al*, 2006)

Os gatos hipertireoideos tendem a ficar inquietos, podendo mostrar atitude ansiosa, frenética e agressiva. Alguns gatos podem apresentar pelagem com aspecto descuidado, com queda excessiva e emaranhado de pelos (PETERSON, 2004). Problemas dermatológicos ocorrem em 40% dos casos, podendo apresentar alopecia, pelo com excesso de lambedura e ou avulsão pilar, devido à intolerância ao calor ou pelos emaranhados em razão da ausência de auto higienização, em casos de apatia (CUNHA *et al.*, 2008).

Os gatos com hipertireoidismo apresentam fraqueza, fadiga associada à atividade física, capacidade reduzida para pular, ventroflexão do pescoço, e na doença mais avançada os gatos podem ficar deitados ou descansar quando se movem de um lugar para outro (PETERSON, 2004). O hipertireoidismo causa alteração do metabolismo ósseo, caracterizado por aumento da

atividade osteoblástica e osteoclástica, com predomínio da ressorção óssea, resultando em diminuição na massa óssea (CARDOSO *et al.*, 2008).

O estado hipermetabólico resulta em um aumento da concentração e do consumo do oxigênio pelo miocárdio, do débito cardíaco e do gasto de energia, levando a uma hipertrofia cardíaca compensatória. Na auscultação cardíaca pode ser encontrado taquicardia, ritmo de galope, sopro sistólico e arritmia, que após a correção do estado hipertireoideo, normalmente regredem. (CARDOSO, 2005; CUNHA *et al.*, 2008)

O aumento da pressão arterial sistólica ocorre em 87% dos casos e as prováveis causas dessa manifestação são as combinações do estado hiperdinâmico do coração, a retenção de sódio, os baixos níveis de vasodilatadores renais, a perda de autorregulação da pressão sanguínea glomerular e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (CUNHA *et al.*, 2008). A hipertensão causada pelo hipertireoidismo geralmente é silenciosa, mas podem ocorrer hemorragias e deslocamento de retina, porém lesões oculares não são frequentemente identificadas (NELSON, 2006).

Os sinais respiratórios mais comuns no hipertireoidismo felino são dispneia, respiração ofegante e hiperventilação. Estes sinais normalmente estão relacionados com a combinação da fraqueza dos músculos respiratórios com a produção aumentada de gás carbônico, estresse do animal, aumento na calorígenes e com a insuficiência cardíaca tireotóxica (PETERSON, 2004; CARDOSO *et al.*, 2005).

Com relação ao sistema urinário, o fluxo sanguíneo renal, velocidade de filtração glomerular e as capacidades tubulares de reabsorção e secreção estão aumentadas. A azotemia renal é comum nos gatos doentes, porém não parece estar relacionada ao estado hipertireoideo. No entanto deve ser levado em consideração que o aumento da hemodinâmica renal mantém uma boa perfusão renal nos animais com doença renal crônica (DRC). Portanto, após a correção do estado hipertireoideo existe o risco dos animais apresentarem uma maior deterioração renal. (JUNIOR, 2007). Esse aumento da taxa de filtração glomerular, pode causar poliúria e polidipsia que mascaram uma DRC concomitante, além de promover a aceleração da progressão da mesma (CUNHA *et al.*, 2008).

A gravidade dos sinais renais está relacionada com a existência ou não de uma doença renal primária, e deve ser levado em consideração que os pacientes acometidos com o hipertireoidismo

são de meia idade na maioria dos casos e estes animais mais velhos frequentemente apresentam DRC (CARDOSO *et al*, 2005).

Como o efeito dos HTs são aumentados sobre o sistema nervoso, os gatos podem demonstrar modificações comportamentais, como hiperatividade, inquietação, irritabilidade ou agressão e andar em círculos, o que pode refletir estado de confusão, ansiedade e nervosismo. O sono pode estar diminuído e, embora seja raro, alguns gatos podem desenvolver convulsões (PETERSON, 2004).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do hipertireoidismo é baseado na identificação dos sinais clínicos apropriados, palpação de nódulo em tireoide, e documentação de aumento na concentração de T4 sérico, podendo-se lançar mão também de avaliação cintilográfica das tireoides para fins diagnósticos (NELSON & COUTO, 2015).

2.5.1 Exame Físico

O exame físico geralmente revela uma má condição clínica, perda de massa muscular, pelagem opaca, alterações de comportamento como agressividade e inquietação, e um aumento da glândula tireoide (CUNHA *et al.*, 2008; JUNIOR, 2007). A palpação de tireoide é um método não invasivo, sem custos associados e que auxilia muito no diagnóstico (PAEPE *et al.*, 2008;). Estudos apontam que uma massa discreta da tireoide é palpável em 90% dos gatos com hipertireoidismo. Contudo, a palpação de uma massa cervical não é patognomônica de hipertireoidismo. Alguns gatos com lobos tireoidianos palpáveis são clinicamente normais e, algumas massas cervicais palpáveis não são de origem tireoidiana. (NELSON & COUTO, 2010). A massa tireoidiana pode ainda descer para o mediastino anterior. Isso pode ser suspeitado quando a massa tireoidiana não é palpável em gato hipertireoideo, embora uma massa pequena e não palpável também seja possível (NELSON & COUTO, 2010).

Figura 3: Palpação de tireoide



Fonte: PETERSON, 2013

Para realizar a palpação da tireoide, o clínico posiciona-se atrás do animal, que se encontra em decúbito esternal ou sentado, elevando o queixo 45 graus e virando o pescoço no sentido contrário ao do lobo que se queira palpar, colocar o dedo ao lado da traqueia e avançá-lo desde a laringe até à entrada do tórax (NORSWORTHY *et al.*, 2010).

Durante o exame físico também podem ser observadas alterações cardiovasculares, como taquicardia, uma palpitação no batimento cardíaco percebido na palpação do tórax ventral e, menos frequentemente, pulso deficitário, ritmo de galope, sopro cardíaco e som cardíaco abafado resultante de efusão pleural (NELSON, 2006).

2.5.2 Exames Laboratoriais

2.5.2.1 Hemograma

As alterações no hemograma são discretas e limitadas para o diagnóstico de hipertireoidismo. Aproximadamente 40% a 50% dos gatos acometidos apresentam uma ligeira elevação do hematócrito e cerca de 20% desenvolvem macrocitose (VASKE *et al.*, 2014). Estas alterações ocorrem devido a uma estimulação do sistema adrenérgico na medula óssea por hormônios da tireoide e a um aumento da produção de eritropoietina secundária em consequência do aumento do consumo de oxigênio (MOONEY & PETERSON, 2004).

Podem ainda apresentar leucograma de estresse, caracterizado por leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Ocasionalmente pode ocorrer linfocitose e eosinofilia relacionadas com a falta de cortisol devido ao excesso de HTs (MOONEY & PETERSON, 2004).

2.5.2.2 Bioquímica sanguínea

As alterações bioquímicas mais marcantes são elevações nas atividades das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST). Pelo menos uma dessas enzimas é elevada em mais de 90% dos gatos hipertireoideos, mas este achado não é considerado representativo de doença hepática significativa, pois esses valores se normalizam geralmente após o tratamento do hipertireoidismo. Esse aumento ocorre provavelmente em decorrência da desnutrição, da insuficiência cardíaca congestiva, da hipóxia hepática e do efeito tóxico direto dos hormônios tireoidianos no fígado (MOONEY, 2001).

A hipocalemia tem sido relatada em um pequeno número de gatos, mas a etiologia permanece incerta. A concentração de glicose sanguínea pode estar um pouco aumentada, refletindo uma provável resposta de estresse e menor sensibilidade insulínica. A concentração de frutossamina fica reduzida como resultado de aumento da renovação proteica. Outros parâmetros

bioquímicos como colesterol, sódio, cloreto, bilirrubina, albumina e globulina não ficam, em grande parte, afetados pelo estado hipertireoideo (MOONEY *et al.*, 2006).

2.5.2.3 *Urinálise*

Alterações como hipostenúria e isostenúria na concentração da urina podem ocorrer em casos de hipertireoidismo (NORWORTHY *et al.*, 2004). A proteinúria é comum em gatos com hipertireoidismo, em um estudo, a relação ureia/creatinina urinária foi elevada ($>0,5$) em 15 (34%) de 44 gatos com hipertireoidismo que não estavam azotemicos e não tiveram nenhuma evidencia de uma infecção de trato urinário (SHIEL & MONNEY, 2007).

2.5.2.4 *Concentração sérica de T4 total*

A concentração sérica basal de T4 total (T4t) é muito confiável na diferenciação de gatos com hipertireoidismo de gatos sadios (NELSON & COUTO, 2015). Uma concentração sérica de T4t anormalmente elevada sugere fortemente o diagnóstico de HTF, principalmente se relacionada com sinais clínicos. Uma baixa concentração sérica de T4t exclui a doença. Em casos onde as concentrações séricas de T4t que ficam dentro da metade superior da faixa de referência, cria-se um dilema para o clínico, especialmente se há sinais sugestivos de hipertireoidismo e nódulo palpável na região do pescoço. Esta combinação é chamada de hipertireoidismo oculto, sendo mais identificado em gatos no estágio inicial da doença, ou com doenças extra tireoidianas graves (NELSON & COUTO, 2014).

Nos casos em que os resultados estejam dentro dos limites de referência, especialmente em gatos com sinais clínicos compatíveis com HTF e massa palpável no pescoço, a doença não deve ser descartada, devem ser feitos exames adicionais como T4 livre por diálise (T4l_{pd}) e TSH para diferenciação (PETERSON, 2013; NELSON & COUTO, 2014)

2.5.2.5 Concentração sérica de T4 livre

Esta técnica de diagnóstico está recomendada para confirmar HTF quando os resultados dos testes de T4t séricos não são conclusivos, sendo mais específica para avaliar a função da tireoide do que a concentração de T4t, no entanto a sensibilidade pode ser menor, por isso não utilizada como primeira linha diagnóstica (NELSON & COUTO, 2014).

O achado de T4lpd elevado é compatível com hipertireoidismo, porém, ocasionalmente, gatos com doença não-tireoidiana que não possuem hipertireoidismo possuem concentrações elevadas da T4lpd por razões que não estão esclarecidas. Portanto, para evitar um diagnóstico incorreto de hipertireoidismo, a T4lpd sempre deve ser avaliada em conjunto com a concentração da T4t, na mesma amostra de sangue, pois, em geral, a combinação do valor elevado da T4lpd com a concentração baixa de T4t é indicativo de doença não-tireoidiana (síndrome do eutireoideo doente), enquanto o valor alto de T4lpd com valor normal elevado ou elevado de T4t é sugestivo de hipertireoidismo (PETERSON, 2004; NELSON, 2006).

No hipertireoidismo as concentrações de T4lpd e T4t total estão fortemente correlacionadas, mas se a concentração de T4t se encontrar elevada já não é necessário recorrer à mensuração da T4lpd. Assim, a mensuração de T4lpd é mais utilizada em casos de hipertireoidismo ligeiro a médio ou em casos em que se suspeite de uma supressão causada por doenças não tireoidianas (MOONEY *et al.*, 2004).

2.5.2.6 Concentração sérica de TSH

Fisiologicamente, mesmo um leve aumento nos HTs circulantes irá suprimir a secreção pituitária de TSH através de retroalimentação negativa, levando à níveis séricos de TSH baixos ou indetectáveis (LARSEN, 1982). Infelizmente o teste de TSH específico para felinos não está disponível comercialmente, porém, testes comerciais que mensuram o TSH canino (TSHc) estão, e podem detectar o TSH felino, auxiliando no diagnóstico de hipertireoidismo em gatos (PUILLE, 2000; WAKELING *et. al.*, 2008). No entanto, a aferição da concentração sérica de TSH não pode ser utilizada isoladamente no diagnóstico do hipertireoidismo, pois os valores de referência são estendidos até indetectáveis; e um resultado de TSH indetectável pode ocorrer em

gatos hipertireoideos, mas também eventualmente em eutireoideos dependendo do ensaio empregado (NELSON & COUTO, 2014).

2.5.2.7 *Teste de supressão por T3*

Baseia-se na avaliação da capacidade que a administração oral de liotironina sintética (T3) tem na supressão da produção de TSH produzida na glândula pituitária e por consequência na produção de T4 por um mecanismo de retroalimentação negativa (MOONEY *et al.*, 2004). No caso do hipertireoidismo já ocorre uma supressão causada pelo excesso de hormônios tireóideos circulantes o que leva a que o hormônio T3 administrado por via exógena exerça pouco, ou nenhum, efeito na produção endógena de T4 (MOONEY *et al.*, 2004).

Este teste não apresenta, normalmente, efeitos secundários significativos, no entanto exige cooperação por parte do proprietário para administrar comprimidos e também exige uma boa absorção gastrointestinal para se atingir os níveis circulantes desejáveis de T3 (MOONEY *et al.*, 2004). Tecnicamente o T3 precisa ser administrado 3x ao dia por três dias, e amostras sangue colhidas para mensuração de T3 e T4t antes e após este período, para verificar a eficácia de administração e absorção do T3, bem como a supressibilidade do T4.

2.6 TRATAMENTO

Os tratamentos disponíveis para o hipertireoidismo felino são quatro: medicações antitireoidianas, tireoidectomia, iodo radioativo e dieta restrita em iodo (ainda não comercializada no Brasil). Todas essas alternativas são efetivas, porém somente o tratamento cirurgico e o iodo radioativo podem fornecer cura permanente, as medicações antitireoideanas e o tratamento dietético apenas controlam a doença (NELSON & COUTO, 2015).

A terapia deve ser individualizada, levando em conta vários fatores, tais como idade, severidade da tireotoxicose, presença de doença concomitante, potenciais complicações, custo e aceitação do tratamento pelo proprietário (MOONEY, 2001). Antes de um tratamento definitivo em gatos hipertireoideos acometidos por doença renal, deve-se tentar o tratamento

medicamentoso, pois poderá ocorrer a desestabilização do animal devido à diminuição da taxa de filtração glomerular, podendo desencadear uma descompensação da DRC (LANGSTON & REINE, 2006; NAAN *et al.*, 2006). A manutenção de eutireoidismo por um mês, sem azotemia, pode ser suficiente para decidir por uma terapia definitiva (LANGSTON & REINE, 2006).

2.6.1 *Medicações antitireoidianas*

Os felinos com hipertireoidismo devem ser tratados inicialmente com drogas antitireoidianas orais, para reverter as perturbações metabólicas e cardíacas induzidas pelo hipertireoidismo, diminuir o risco anestésico associado à tireodectomia quando for o caso, e avaliar o impacto do tratamento na função renal (NELSON, 2006). Antes do tratamento definitivo em gatos hipertireoideos acometidos com doença renal, deve-se tentar o tratamento medicamentoso, pois poderá ocorrer a desestabilização do animal devido à diminuição de taxa de filtração glomerular, podendo desencadear uma descompensação da DRC (CUNHA *et al.*, 2008).

Como a DRC é comum nos gatos idosos, alguns deles com hipertireoidismo apresentam doença renal subjacente, mascarada pelo fluxo sanguíneo renal e pela TFG aumentados causados pelo estado hipertireoideo. Nesses gatos, a deterioração da função renal com o desenvolvimento dos sinais clínicos da insuficiência renal poderia ocorrer após tratamento bem sucedido do estado hipertireoideo, mesmo nos gatos que apresentavam concentrações séricas normais de ureia ou da creatinina antes do tratamento. Suspeitando-se de doença renal básica, é prudente o tratamento dos gatos com metimazol até que se possa determinar se a correção do estado hipertireoideo exacerbará a azotemia (PETERSON, 2004).

A terapia medicamentosa é uma opção de tratamento prática para muitos gatos. Não requer instalações especiais e está prontamente disponível. O retorno à condição de eutireoidismo é rápida, em geral, dentro de duas semanas, o que pode ser desejável em animais gravemente enfermos (PANCIERA *et al.*, 2008). O inconveniente dessa terapia é que ela necessita de administração contínua da medicação e de monitoramento constante dos HTs, além de não ocasionar a diminuição do bócio e, frequentemente, ocorrer efeitos colaterais (CUNHA *et al.*,

2008). Portanto, geralmente é reservada aos gatos de idade avançada, àqueles com doença concomitante e para quando o tutor recusa terapias mais definitivas, ou não há disponibilidade de instalações para a cirurgia ou uso de iodo radioativo (PANCIERA *et al.*, 2008).

Os fármacos antitireoidianos mais comumente prescritas são o Metimazol e o Carbimazol, a depender da disponibilidade de cada fármaco no país que for necessário instituir o tratamento (RETSIOS, 2001). Estas drogas inibem a síntese do hormônio da tireoide, porém, devido ao fato de não haver efeito antitumoral, a glândula tireoide continua aumentando de volume (SALISBURY, 1991). O fármaco mais usado atualmente é o Metimazol (MOONEY, 2001). Este deve ser iniciado em doses baixas, de 1,25 a 2,5mg duas vezes ao dia, para verificar se a concentração de T4 poderá ser seguramente normalizada sem causar descompensação renal (TREPANIER, 2006). Após, pode-se aumentar a dose para 5mg ou mais duas a três vezes ao dia, dependendo da severidade da tireotoxicose (MOONEY, 2001).

Avaliações mensais devem ser realizadas durante os três primeiros meses, pois esse é o período em que os efeitos colaterais normalmente ocorrem (SALISBURY, 1991). Os efeitos colaterais desencadeados pelo Metimazol ocorrem em 18% dos casos e incluem discrasias sanguíneas, escoriação facial e hepatotoxicidade. Nesses casos realiza-se a descontinuação do tratamento medicamentoso e preconiza-se outra forma de tratamento (TREPANIER, 2006).

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

Nos casos em que os gatos não toleram, sem a manifestação de efeitos secundários, a dose de Metimazol necessária para manter as concentrações séricas de T4 no intervalo de referência, o tratamento com iodo radioativo é o mais indicado (TREPANIER, 2006).

Nos animais em que o tratamento por iodo radioativo esteja contraindicado, por apresentarem azotemia grave, idade avançada ou outras doenças debilitantes, pode optar-se por usar doses toleradas de Metimazol e acrescentar um betabloqueador, como o Atenolol numa dose entre 3.125 a 6,25 mg por gato BID, para o controle da taquicardia. A função renal e o peso destes animais devem ser continuamente monitorizados (TREPANIER, 2006).

2.6.2 Tireoidectomia

A tireoidectomia é a intervenção cirúrgica que consiste na remoção da glândula tiroide, podendo efetuar-se desta forma uma ablação total ou parcial da glândula, dependendo da indicação para a mesma (FOSSUM *et al.*, 2007). As neoplasias de tiroide são a maior indicação clínica para o tratamento cirúrgico, uma vez que os tumores de tiroide em gatos são frequentemente benignos e hiperfuncionais (BIRCHARD, 2006).

As contraindicações são o risco de anestesia, função renal questionável, alta probabilidade de hipocalcemia pós-operatório, presença de tecido tireóideo ectópico no tórax ou suspeita de carcinoma tireóideo com metástase. Se o animal tiver pouco risco anestésico ou suspeitar-se de DRC grave, o metimazol pode ser administrado oralmente por um a dois meses antes de se realizar a cirurgia para restabelecer o eutireoidismo, reavaliar o efeito do hipertireoidismo na TFG e na função renal, e aumentar a probabilidade de sucesso após a tireoidectomia (NELSON, 2006). Após duas a quatro semanas de tratamento com metimazol, deve-se dosar novamente a concentração de T4 total e, se estiver normalizado, o procedimento cirúrgico é então realizado. Se o tratamento com fármaco antitireoidiano não for tolerado, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser utilizados para estabilizar o paciente (CUNHA *et al.*, 2008).

Diferentes técnicas são descritas para tireodectomia. Na tireoidectomia intracapsular, onde ocorre a remoção de todo tecido tireóideo mas a cápsula permanece juntamente com a glândula paratireoide. Esta técnica oferece segurança quanto a paratireoide mas pode deixar algum resíduo da tiroide, e o problema pode retornar (CUNHA *et al.*, 2008). Já quando se realiza o procedimento extraindo toda tiroide com sua cápsula (técnica extracapsular) extingue-se o risco de recidiva da doença, exceto nos casos de presença de nódulos ectópicos, mas há ainda riscos de desenvolvimento do hipoparatireoidismo. Sendo assim, uma alternativa é a realização da tireoidectomia extracapsular, com reimplante da paratireoide, preferencialmente em estágios, ou seja, operar um lobo, dissecar e reimplantar a paratireoide cranial em meio ao tecido muscular cervical, e após 30 a 60 dias repetir o procedimento na tiroide contra-lateral quando for o caso de doença bilateral (CUNHA *et al.*, 2008).

Por causa do potencial de recidiva do hipertireoidismo, todos os gatos submetidos à tireoidectomia cirúrgica devem ter sua concentração sérica do hormônio tireoideo monitorada uma a duas vezes ao ano. Nos casos de tireotoxicose recidivante após a tireoidectomia unilateral, o tratamento com fármacos antitireoidianos ou com iodo radioativo são preferíveis em relação à repetição da cirurgia, pois o hipoparatiroidismo permanente é consideravelmente mais elevado nos gatos que sofrem mais de uma cirurgia (PETERSON, 2004).

Geralmente, após a tireoidectomia bilateral, a concentração sérica de T4 encontra-se abaixo do normal, mas raramente há necessidade de hormônio suplementar por mais de dois a três meses. O hipotireoidismo permanente, cirurgicamente induzido, é raro em gatos, sendo que a reposição de T4 por longo tempo apenas é necessária em gatos que desenvolvem sinais clínicos de hipotireoidismo ou azotemia com teor de T4 sérico persistentemente baixo (PANCIERA *et al.*, 2008).

Autores sugerem que complicações pós-cirúrgicas podem surgir, sendo as mais importantes associadas à mortalidade relacionada com a cirurgia, hipoparatiroidismo pós-operatório, síndrome de Horner, recorrência que pode ser devido à ressecção incompleta da glândula hiperplásica, ou presença de sítios tireoidianos ectópicos, hipotireoidismo e, além disso, um agravamento de doença renal que o animal possa apresentar concomitante, isto porque o hipertireoidismo pode aumentar artificialmente a TFG, o que pode mascarar uma insuficiência renal (NAAN *et al.*, 2006; WILLIANS *et al.*, 2010).

2.6.3 Radioiodoterapia com Iodo-¹³¹

Se disponível, o iodo radioativo (I¹³¹) é o tratamento de escolha para o hipertireoidismo em razão da morbidade e mortalidade bastante baixas a nula, e da alta taxa de sucesso associada ao tratamento (MOONEY, 2010; NELSON & COUTO, 2014). O hipoparatiroidismo não é uma preocupação após terapia com iodo radioativo, o qual é efetivo em gatos com tecido tireóideo ectópico hiperfuncional, e é a única opção que oferece o potencial de cura em gatos com carcinoma tireóideo metastático ou não ressecável (NELSON & COUTO, 2014).

O tratamento com iodo radioativo se baseia no princípio de que as células foliculares da tireoide não distinguem entre o iodo estável e o radioativo, sendo assim, o radioiodo é concentrado pela tireoide (SOLOMON, 1986). Em gatos com hipertireoidismo o iodo radioativo se concentra principalmente nas células hiperplásicas ou neoplásicas, irradiando e destruindo o tecido anormal enquanto o tecido normal tende a ficar protegido, pois está atrofiado e recebe apenas uma pequena quantidade de radiação (PETERSON, 2004).

Dependendo da dose administrada, mais de 80% dos gatos tratados tornam-se eutireoideos dentro de três meses, a maioria dentro de uma semana e mais de 95% dos gatos tratados estão eutireoideos em seis meses. A complicação mais comum após o tratamento com iodo radioativo é o hipotireoidismo, que tipicamente se desenvolve em gatos com lobos tireoidianos grandes e difusamente afetados que recebem grandes doses de iodo 131 (NELSON & COUTO, 2014).

Após o tratamento com iodo radioativo, é comum ver uma queda transitória nas concentrações séricas de T4t por algumas semanas, mas geralmente sinais clínicos de hipotireoidismo não estão associados, nesses casos a reposição de tiroxina quase nunca é necessária. Na maioria dos gatos, as concentrações de T4lpd e TSH permanecem dentro do intervalo de referência. Em contraste, alguns (menos de 5%) dos gatos tratados com iodo radioativo desenvolvem hipotireoidismo permanente, com sinais clínicos que se desenvolvem 2 a 4 meses após o tratamento. Os sinais clínicos associados ao hipotireoidismo iatrogênico nesses gatos podem incluir letargia, seborreia, queda de pelo e aumento de peso acentuado. O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos de gato, achados de T4t e T4lpd em baixas concentrações, especialmente em combinação com um alto valor de TSH, e resposta à terapia de reposição com tiroxina. Se o hipotireoidismo se desenvolver, o hormônio da tiroide deve ser suplementado ao longo da vida (PETERSON, 2006). A dose para suplementação da Levotiroxina sódica é de 10 - 20 mcg/kg, uma vez ao dia.

As vantagens do tratamento com radioterapia incluem, em comparação com o tratamento cirúrgico, a não necessidade de anestesia e também a impossibilidade de ocorrer hipoparatiroidismo, a qual seria a maior desvantagem da cirurgia. Em relação ao tratamento medicamentoso, não há necessidade de administrar o metimazol, ou aplicar gel transdérmico, estas administrações poderiam ser de até três vezes ao dia, o que pode ser muito difícil para o tutor e estressante para o gato. Reações adversas causadas pela administração do metimazol

também são evitadas, como a perda de apetite e vômitos, e também as reações hematológicas, como trombocitopenia, leucopenia e hepatopatia (PETERSON, 2006). Uma outra vantagem deste método de tratamento é a normalização da atividade das enzimas hepáticas séricas (BERENT *et al.*, 2007).

Assim como as outras formas de tratamento, a terapia com iodo também possui desvantagens. A principal delas, é não estar facilmente disponível, devido a necessidade de estrutura e pessoal qualificado, e o elevado custo. Após o tratamento o felino deve ficar hospitalizado de 7 a 10 dias, e não pode receber visitas. Porém, o prognóstico dos animais tratados com I^{131} é excelente (PETERSON, 2006; PANCIERA, 2008).

A piora da função renal é considerada a complicação mais grave do tratamento com iodo radioativo. Porém, o desenvolvimento da doença renal não é causado pelo tratamento, mas sim pelo fato de que, corrigindo o estado hipertireoideo, a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal caem à medida que o estado cardiovascular do gato volta ao normal. Em alguns gatos, o hipertireoidismo não tratado pode mascarar a preexistência da doença renal, já que aumentando o fluxo sanguíneo para os rins a alteração não fica aparente (PETERSON, 2006).

Exames de rotina devem ser realizados nos pacientes antes do encaminhamento para a terapia com iodo radioativo para determinar se o gato é um candidato apropriado para esse tratamento. Essa avaliação é muito importante, na medida que esses animais tendem a ser de idade mais avançada podendo apresentar outros problemas geriátricos não relacionados ao hipertireoidismo (PETERSON, 2006). Em animais em tratamento com medicamentos antitireoidianos há mais de 1 a 2 meses deve fazer-se uma descontinuação 5 a 7 dias antes de se iniciar o tratamento com iodo radioativo e deve fazer-se uma medição das concentrações séricas de T4 sem terapia (PETERSON, 2006).

Os pacientes devem estar relativamente estáveis antes de serem encaminhados para iodo terapia, gatos com clínica cardiovascular significativa, renal, gastrointestinal, endócrina (por exemplo diabetes), ou doença neurológica descompensada podem não ser bons candidatos para esse tratamento. Uma vez estabilizado, pode-se considerar o tratamento com iodo radioativo para esses pacientes. (PETERSON, 2006).

O radioisótopo utilizado para tratar o hipertireoidismo é o I^{131} . Geralmente é necessário a administração de uma única dose de radioiodo (2 a 4 mCi) por via subcutânea para restaurar o eutireoidismo sem causar hipotireoidismo. Existem três maneiras de se determinar a dose adequada de I^{131} a ser administrada, a primeira calcula a quantidade necessária utilizando estudos cinéticos do marcador para estimar a quantidade percentual de iodo captado e a taxa de desaparecimento da glândula, juntamente com a formação da imagem da glândula para estimar seu peso (TURREL, 1984). É uma técnica que exige muito tempo e despesas e não tem resultados muito superiores que as demais técnicas, então raramente é usada (PETERSON, 2006). Uma segunda maneira é administração de uma dose fixa e relativamente alta do radioiodo para todos os gatos, uma forma mais simples, porém com mais risco de subtratamento em alguns e supertratamento em outros (PETERSON, 2006).

A terceira maneira consiste na determinação da dose com base em um sistema de escore que leva em consideração a gravidade dos sinais clínicos, o tamanho e grau de atividade da tireoide mensurados pela cintilografia, e a concentração sérica de T4 (PETERSON, 2006), as principais vantagens desse método são que o equipamento de medicina nuclear necessário para avaliar a cinética tireóidea não é requerido e também não é exigida a sedação do animal (PETERSON, 2006).

O iodo radioativo pode ser administrado por via subcutânea (SC), que atualmente é a forma mais utilizada, sem ser necessário recorrer a anestesia ou sedação, neste contexto é menos estressante para o animal que a via (intravenosa) IV além de ser mais fácil de administrar, e de ter menos efeitos secundários gastrointestinais, sendo assim mais segura para os técnicos (DANIEL *et al.*, 2014, MOONEY *et al.*, 2004, PETERSON, 2006). As vias IV, e oral podem também ser utilizadas, mas existem mais riscos como, o derrame do fármaco, contaminação ambiental e ainda a ocorrência de efeitos secundários como é o caso de vômitos (MOONEY *et al.*, 2004).

Os carcinomas concentram iodo de forma menos eficiente comparativamente aos adenomas (hiperplasia adenomatosa) e o tamanho dos carcinomas é geralmente maior, sendo necessário recorrer a doses de iodo radioativo na ordem dos 10 a 30 mCi (PETERSON, 2006). A adoção de doses mais elevadas implica um maior tempo de internamento visto que os tempos de excreção de iodo radioativo serão mais longos (PETERSON, 2006).

Após o tratamento, os animais devem permanecer internados até a redução da taxa de eliminação de radiação para um nível seguro, isso ocorre dentro de 7 a 10 dias. Mesmo após a liberação, esses gatos ainda estarão eliminando pequena quantidade de radiação através de fezes e urina durante, aproximadamente, as quatro semanas seguintes. Por esse motivo, é recomendado que os animais permaneçam restritos à casa do tutor, que se evite contato próximo e prolongado com o animal pelas primeiras duas semanas após a alta e também a que se elimine de forma cuidadosa os dejetos do animal (PETERSON, 2004).

Ainda há controversas entre o tratamento prévio com metimazol antes da terapia com iodo radioativo, já foi sugerido que o mesmo pode piorar, melhorar ou não alterar a terapia. Sabe-se que a absorção tireoidiana de iodo radioativo é maior em gatos saudáveis após retirada recente do metimazol e este efeito de rebote a curto prazo é potencialmente benéfico ao tratamento. No entanto, um estudo mais recente mostrou que a descontinuação do metimazol por menos ou mais que 5 dias antes da terapia com iodo radioativo, não tem efeito sobre o resultado do tratamento. Em geral, se os medicamentos antitireoidianos foram administrados, a maioria dos centros de tratamento recomendam que sejam descontinuados durante pelo menos 1 semana antes do tratamento com iodo radioativo. Em alguns gatos com hipertireoidismo severo, com risco de vida ou doença concomitante (por exemplo, insuficiência renal), pode-se decidir que não é aconselhável parar o tratamento com fármacos antitireoidianos, mas tratar com iodo radioativo enquanto o gato ainda está recebendo a medicação (PETERSON, 2006).

A cura do hipertireoidismo após a radioterapia, geralmente é permanente. Há recorrência da doença é relatada em menos de 5% dos gatos, isto pode ocorrer em média 3 anos depois (1 a 6 anos). Caso a recidiva ocorra, ela pode indicar desenvolvimento de novo tecido hiperplásico ou neoplásico na tireoide normal remanescente (PETERSON, 2006).

2.6.4 Dieta restrita em iodo

A dieta restrita em iodo é um método efetivo de reduzir a concentração de T4 total circulante em gatos hipertireoideos (MELENDEZ et. al., 2011). Uma alimentação restrita em iodo pode ser uma modalidade alternativa de tratamento e no manejo de gatos com hipertireoidismo (VAN

DER KOOIJ et. al., 2014). A dieta atualmente disponível é a Hill's Prescription Diet y/d Feline, ela, infelizmente, não está disponível no Brasil.

Essa dieta deve ser administrada como única fonte de alimento além de água a vontade. Gatos que já estão em tratamento com medicação antitireoidiana devem suspender o tratamento gradualmente para iniciar o tratamento com a dieta para evitar o desenvolvimento de hipotireoidismo, portanto não é interessante combinar duas formas de tratamento (VAN DER KOOIJ et. al., 2014 e NELSON & COUTO, 2014).

As vantagens do uso da dieta em relação ao uso de medicação antitireoidiana são que a dieta é um tratamento livre do estresse da administração diária de medicamento, não apresenta efeitos colaterais vistos no tratamento medicamentoso, a função renal não é afetada e também não apresenta nenhum risco anestésico ou necessidade de hospitalização (VAN DER KOOIJ et. al., 2014).

As concentrações séricas de T4 retornam aos valores normais de referência dentro de 8 semanas após o início da dieta. É muito importante que gatos hipertireóides não tenha acesso a nenhuma outra fonte de iodo, que pode estar presente em alimentos, algumas fontes de água, medicamentos e suplementos (NELSON & COUTO, 2014)

A reavaliação inicial da concentração sérica de T4 é recomendada 4 a 8 semanas após o início da dieta com y/d feline, os valores devem estar dentro da faixa normal de referência em até 8 semanas (NELSON & COUTO, 2014).

3 CONCLUSÃO

O hipertireoidismo ainda é uma doença pouco diagnosticada no Brasil, mas fora do país já é uma doença que faz parte da rotina clínica, principalmente pelo fato da palpação de tireoide e exames para avaliação de função da mesma fazerem parte da rotina do médico veterinário.

São necessários mais estudos para divulgar melhor esta patologia, e também as melhores práticas de diagnóstico e tratamento. Em relação ao tratamento, muitas alternativas eficientes não estão disponíveis ou são de difícil acesso em muitos lugares do mundo e principalmente no Brasil, a terapia com Iodo radioativo, que seria a melhor opção devido aos baixos riscos e altas chances de cura, ainda é pouco procurada, devido à dificuldade de acesso, já que necessita de local apropriado e profissionais qualificados, e também pelo custo elevado.

Com o diagnóstico precoce e o tratamento realizado de maneira adequada para cada paciente, a doença tem um prognóstico de bom a reservado, na grande maioria dos casos chegando a cura.

REFERÊNCIAS

- AUGUST, John R. **Medicina interna de felinos**. 6.ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2011.
- BANKS, J. W. Sistema Endócrino. In: **Histologia Veterinária Aplicada**, 2ed. São Paulo: Manole, 1992. Cap. 25.
- BERENT, A. C., DROBATZ, K. J., ZIEMER, L., JOHNSON, V. S., & WARD, C. R. (2007). Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy. **Journal of veterinary internal medicine**, 1217-1223.
- BIRCHARD S. J., 2006: Thyroidectomy in the Cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, **21**, 29-33.
- CARDOSO, M. J. L. *et al*, Manifestações clínicas em gatos com hipertireoidismo experimental. **Archives of Veterinary Science**, v.10, n.2, p.135-144, 2005.
- CARLOS, R. S.; ALBUQUERQUE, G. R. Hipertireoidismo felino – relato de caso. **Clínica Veterinária**, v. 10, n. 7, p. 56-62, 2005.
- CHANDLER, E. A. *et al*, **Clínica e terapêutica em felinos**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2006.
- CUNHA, M. G. M. C. *et al*, Hipertireoidismo felino. **Ciência Rural**, v.38, n.5, p. 1486- 1494, agosto, 2008.
- CUNNINGHAM, J.G. Glândulas endócrinas e suas funções. In: **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3ed, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. p.273-278.
- DICKSON, W. M. Glândulas endócrinas. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 571- 602.

DANIEL G. B., NEELIS D. A., 2014: **Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine**. Seminars in Nuclear Medicine, 44, 24-34.

DICKSON, W. M. Glândulas Endócrinas. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 4.

DUNN, John K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2001.

EDINBORO, C. H.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; GLICKMAN, L. T. Potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 672-679, 2010.

FELDMAN, E. C.; NELSON R. W. Feline Hyperthyroidism (Thyrotoxicosis). In: **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 2ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996. p.118-166.

FOSSUM T. W., HEDLUND C. S., JOHNSON A. L., SCHULZ K. S., III H. B. S., Willard M. D., Bahr A., Carroll G. L., 2007: **Small Animal Surgery**. Mosby, Inc, Missouri, 22, 602-611.

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

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**, v. 61, p. 874-879, 2000.

HOFFMANN, G. *et al*, (2003). Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. **J Feline Med Surg.**, 5(2), 77-82.

JUNIOR, A. R. *et al*, Hipertireoidismo em felinos: Revisão de literatura e estudo retrospectivo. **Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária**, 5(14), p.16-21, 2007.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Glândulas Endócrinas. In: **Histologia Básica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.332 – 354.

JUNQUEIRA L. C.,CARNEIRO J., 2004: **Histologia Básica**. Ganabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, **20**, 407-411.

KASS, P.H.; PETERSON, M. E.; LEVY, J.; JAMES, K.; BECKER, D.V.; COWGILL, L.D. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. **Journal of veterinary internal medicine**, v.13, p. 323-329, 1999.

LANGSTON, C.E.; REINE, N.J. Hyperthyroidism and the kidney. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, n.1, p.17-21, 2006.

LARSEN, P. R. **Thyroid-pituitary interaction: Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones**. N Engl J Med, v. 306, p. 23–32, 1982.

LEMOINE NR, MAYALL ES, WYLLIE FS, WILLIAMS ED, GOYNS M, STRINGER B, *et al*. High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. **Oncogene** 1989;4:159-64.

MELLENDEZ, L. M.; YAMKA, S. D.; FORRESTER, P. A. *et. al*. Titration of dietary iodine for reducing serum thyroxine concentrations in newly diagnosed hyperthyroid cats. **ACVIM Forum abstracts**, p. 683, 2011

MOONEY, C. T. Feline Hyperthyroidism Diagnostics and Terapeutics. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Ireland. v. 31, n. 5, p. 963 – 983, 2001.

MOONEY, C. T. Pathogenesis of feline hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 4, n. 3, p. 167-169, 2002.

MOONEY C. T., RAND J. S., FLEEMAN L. M., 2004 (c): In E. A. Chandler, C. J. Gaskell, R. M. Gaskell *Feline Medicine & Therapeutics*. **Blackwell Science**, United Kingdom, **20**, 527-538.

MOONEY, C. T. & PETERSON, M. E. (2004). Feline hyperthyroidism. In C. T. Mooney & M. E. Peterson, **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology** (3rd edition, pp. 95-111). Gloucester, United Kingdom: Elsevier Inc.

MOONEY, C. T. Hyperthyroidism. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p. 1544-1560.

MOONEY, C. T. *et al.* Sistema Endócrino. In: CHANDLER, E. A. *et al.* **Clínica e Terapêutica em Felinos**. 3ed. São Paulo: Roca, 2006. P.429-437.

MOONEY, C. T. (2010). Feline Hyperthyroidism. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, **Textbook of Veterinary Internal Medicine** (7^a ed.). Philadelphia: Saunders.

MORAES, I. A. de. **Fisiologia da Tireóide**. Disponível em: <http://www.uff.br/fisiovet/tireoide_2016.pdf>. Acesso em: 26 Jun. 2017.

NAAN, E.C. *et al.* Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Surgery**, v.35, n.3, p.287-293, 2006.

NAMBA H, RUBIN SA, FAGIN JA. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 1990;4:1474-9.

NELSON, R. W.; Distúrbios da Glândula Tireóide. In: NELSON, R W.; COUTO, C **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3^a ed. São Paulo: Elsevier, 2006. p.683-694.

NELSON, Richard W.; COUTO Guillermo C. **Medicina interna de pequenos animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

NELSON, R. W.; Distúrbios da Glândula Tireóide. In: NELSON, R W.; COUTO, C **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3ª ed. São Paulo: Elsevier, 2006. p.683-694.

NELSON, R. W., & COUTO, C. G. (2014). **Small Animal Internal Medicine** (5ª ed.). Missouri: Elsevier.

NORWORTHY, Gary D. *et al.* **O paciente felino**. 2.ed. São Paulo: Manole, 2004.

NELSON, R. W.; Distúrbios da Glândula Tireóide. In: NELSON, R W.; COUTO, C **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5ª ed. São Paulo: Elsevier, 2015. p.760-762.

NORSWORTHY, G. D. *et al.* Hipertireoidismo Felino. **O Paciente Felino**, 2 ed., p. 333 – 341, 2004, Editora Roca.

NORSWORTHY G. D., Grace S. F., Crystal M. A.,Tilley L. P., 2010: **The Feline Patient**. Blackwell Publishing Ltd, United States of America, 109, 256-260.

PANCIERA, D. L. Doenças da Glândula Tireoide. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clínica de Pequenos Animais**. 3ed. São Paulo: Roca, 2008.

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. Hipertireoidismo. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, p. 1475-1495, 2004.

PETERSON, Mark E.. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. **Clinical Techniques In Small Animal Practice**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.34-39, fev. 2006. Elsevier BV.

PETERSON, M. E. Doenças Endócrinas e Metabólicas. In.: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders Clínica Médica de Pequenos Animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008.

PETERSON, M. (2012). Hyperthyroidism in cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 804-818.

PETERSON, M. E. (2013). Feline focus: Diagnostic testing for feline thyroid disease: hyperthyroidism. **Compendium continuing education for veterinarians**.

PUILLE, M.; BAUER, R. **Determination of TSH and free thyroid hormones in the diagnosis of feline hyperthyroidism**. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere, v. 28, p. 289–294, 2000.

RECHE JÚNIOR, A.; HAIPEK, K.; OLIVEIRA, R. A.; DANIEL, A. G. T.; TARANTI, L. Hipertireoidismo em felinos: revisão de literatura e estudo retrospectivo. **Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 5, n. 14, p. 16-21, 2007.

RETSIOS, E. Methimazole. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 23, p. 36–41, 2001.

RIJNBERK, A., & KOOISTRA, H. (2010). Thyroids. In A. Rijnberk, & H. Kooistra (Eds.), **Clinical Endocrinology of dogs and cats** (2ª Edição). (pp. 57-89). Hanover: Schluetersche.

SALISBURY, S.K. Hyperthyroidism in cats. **The Compendium Collection**, v.13, n.9, p.172-178, 1991.

SCHENCK, P.A. (2003). **Effects of dietary componentes on the development of hyperthyroidism in cats.** In Proceedings of the 2003 Nestlé Purina Nutrition Forum, St. Louis, Missouri, USA 25-28 September, pp. 22-23.

SCOTT-MONCRIEFF, J.C. (2010). Hypothyroidism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds) **Textbook of Veterinary Internal Medicine.** (7th Ed.). Missouri: Saunders Elsevier.

SHERDING, R. G., Endocrine Disease. **The Cat: Disease and Clinical Management**, v. 2, p.1103-1161, 1989.

SPANDIDOS DA, WILKIE NM. Malignant transformation of early passage rodent cells by a single mutated human oncogene. **Nature** 1984;310:469-75.

SUAREZ HG. Molecular basis of epithelial thyroid tumorigenesis. **CR Acad Sci** 2000; 323:519-28.

SOLOMON, D. H. Radioiodine. Iodine-131. In Ingbar SH, Braverman LE (Eds): **The Thyroid.** Philadelphia, JB Lippincott, p. 1001-1003, 1986.

SPARKES A., 2012: Where are we now? - Historical and epidemiological aspects of feline hyperthyroidism. **The rise and fall of thyroxin in Hill's Global Symposium**, Barcelona.

TREPANIER, L.A. Medical management of hyperthyroidism. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, n.1, p.22-28, 2006.

TURREL, J. M. et. al. **Radioactive Iodine therapy in cats with hyperthyroidism.** JAVMA, v. 184, p. 554, 1984.

VAN DER KOOIJ, M.; BECVAROVA, I.; MEYER, H. P. et. al. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, p. 491-498, 2014.

VASKE, H. H., SCHERMERHORN, T., ARMBRUST, L. & GRAUER, G. F. (2014). **Diagnosis and management of feline hyperthyroidism**: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*

VENZKE, W. G. Endocrinologia Geral. In: GETTY, R. **Anatomia dos Animais Domésticos**, 5ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1994. Cap. 10.

VESCOVI, L. A. *et al.* Perfil hematológico de gatos com tirotoxicose induzida. **Veterinária em Foco**. Canoas, v.7, n.1. p.11-17, 2009.

WAKELING, J. *et al.* Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. **J Small Anim Pract**, v. 49, p. 287–294, 2008.

WATSON, S. G. *et al.* Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. **Journal of Endocrinology**. V.186, p.523-537, 2005.

WILLIAMS, T. L.; PEAK, K. J.; BRODBELT, D.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Survival and the Development of Azotemia after Treatment of Hyperthyroid Cats. **Journal Veterinary Intern Medicine**. v.24, p.863–869, 2010.

ZACHOS G, SPANDIDOS DA. Expression of ras proto-oncogenes: regulation and implications in the development of human tumors. **Crit Rev Oncol Hematol** 1997;26:65-75.