

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TEORES DE IODO NA DIETA E FUNÇÃO DA TIREÓIDE EM GATOS

PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA

2011



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TEORES DE IODO NA DIETA E FUNÇÃO DA TIREÓIDE EM GATOS

PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA

Seropédica, RJ

2011



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TEORES DE IODO NA DIETA E FUNÇÃO DA TIREÓIDE EM GATOS

PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA

Sob a orientação da Professora

Rita de Cássia Campbell Machado Botteon

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, área de concentração Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

PRISCILA CARDIM DE OLIVEIRA

Dissertação submetida com requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências** pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, área de concentração Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ____/____/____.

Rita de Cássia Campbell Machado Botteon, Dra., UFRRJ
(Orientadora)

Aulus Cavalieri Carciofi, Dr., Unesp - Jaboticabal

Heloisa Justem Moreira de Souza, Dra., UFRRJ

“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado.”

Roberto Shinyashiki

AGRADECIMENTOS

Uma energia misteriosa coloca em nossas vidas pessoas inesperadas. Muitas vezes diferentes do nosso estilo de ser e por isso nos faz crescer e amadurecer. Durante estes 2 anos de pós-graduação tive apoio de amigos e colegas e a eles faço este agradecimento.

Não posso esquecer, dos que já estão em minha vida desde sempre, minha família, minha super mãe Joyce, meu “paidrasto” Raul e minha irmã Amanda que sempre foram um alicerce para meu crescimento pessoal. A eles um agradecimento eterno, nossa jornada ainda continua.

Ao meu marido Cristiano e meu filho Lucas, duas pessoas que entraram em minha vida há seis anos, mas parece que já faziam parte dela há muito tempo. A eles agradeço os melhores momentos da minha vida.

A minha orientadora professora Rita Botteon uma pessoa cheia de energia e que não perde a motivação nunca, nem nos momentos mais difíceis, agradeço pela paciência e pela compreensão durante estes 2 anos de trabalho. Ao professor Paulo Botteon pela semente plantada em minha cabeça que cresceu dando como fruto este trabalho.

Aos profissionais, Cristiano Veiga, Gilberto Costa e Suzana Limeira por terem passado comigo os momentos da parte prática deste trabalho. Aos colegas do Laboratório de Parasitologia, Prof. Fabio Scott, Taís, Fabrício e Pedro. Aos laboratórios BET e CQA pelas análises e apoio técnico.

Aos amigos Bruno e Gabriela portos seguros em meus momentos de Rural.

Aos animais que participaram deste estudo.

Aos veterinários, residentes e funcionários do Hospital Veterinário que fizeram das quintas feiras excelentes dias para meu crescimento profissional.

BIOGRAFIA

Nascida no Rio de Janeiro no dia 13 de Fevereiro de 1979, filha de Henio Duarte de Oliveira e Joyce Maria de Nazareth Cardim. Estudou nos Colégio Leblon (maternal e 1º ano) e Princesa Isabel (2º ano). Ingressou na Universidade Estácio de Sá em 2000 para o curso de Medicina Veterinária, onde foi monitora das Disciplinas de Clínica I e II (Pequenos Animais) e bolsista de iniciação científica no laboratório de Hepatites Virais da Fiocruz / Rio de Janeiro. Gradou-se no ano de 2005. Em 2006 e 2007 realizou residência em Clínica de Pequenos Animais (R1 e R2) na Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro. Após a residência dedicou-se aos atendimentos na área de Endocrinologia seu maior interesse na Clínica de Pequenos Animais. Sob este tema em 2009 ingressou no Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, concluindo em 2011 o curso de mestrado.

RESUMO

OLIVEIRA, P.C. **Teores de iodo na dieta e função da tireóide em gatos.** 2011. 113p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

O excesso de iodo, bem como sua deficiência, pode provocar disfunção da tireóide na dependência da dose de iodo e das condições prévias da glândula. Considerando o pressuposto de que as dietas comerciais para gatos contêm quantidades de iodo além das necessidades da espécie, foi proposta desse estudo avaliar os teores de iodo em dietas comerciais secas e úmidas para gatos adultos em relação as exigências da espécie e os aspectos morfométricos e funcionais da glândula tireóide de 20 gatos adultos alimentados com ração contendo 2,8 mg/I/kg/MS. Em 29 amostras de ração para gatos adultos, comercializadas no Rio de Janeiro os teores de iodo variaram entre 2,7 e 3,4 mg/kg/MS nas rações secas e de 2,9 a 4,0 mg/kg/MS nas rações úmidas. As médias entre rações secas e úmidas foram superiores e o consumo diário estimado ficou acima das estimativas recentes para gatos adultos (NRC, 2006). No exame ultrassonográfico o volume glandular total médio da tireoide foi igual a 0,143 cm³ sendo maior na tireóide esquerda (0,075 cm³), comparativamente à direita (0,068 cm³). As concentrações de tiroxina total (T4) e triiodotironina total (T3) nos 20 gatos estudados que variaram entre 0,62 e 1,51 µg/dl, com média de 1,056 ± 1,77 µg/dl para o T4 e de 0,10 a 0,45 ng/ml para T3 foram baixas em relação aos valores de referência. As alterações no hemograma e bioquímica sérica não foram significativas para descrever as alterações tireóideas, bem como não foram consistentes para diferenciar da condição de eutireóide doente. A hipótese de que ingestão excessiva diária de iodo pode contribuir para o desenvolvimento de hipertireoidismo não foi corroborada pelos valores de T4 e T3 total e achados ultrassonográficos, visto que no hipertireoidismo as glândulas tireóides estariam hipertróficas e os valores de T4 e T3 elevados.

Palavras-chave: tireóide, doença metabólica, iodo, dieta

ABSTRACT

OLIVEIRA, P.C. **Availability of iodine in the diet for cats and function of thyroid feeding in cats.** 2011. 113p. Dissertation (Magister of Science in Veterinary Medicine). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

The excess of iodine and its deficiency can cause thyroid dysfunction depending on the dose of iodine and of the preconditions of the gland. Given the assumption that commercial diets for cats contain amounts of iodine beyond the minimum needs of the species, this study was proposed to evaluate the content of iodine in wet and dry commercial diets for adult cats in relation to requirements for species and morphometric aspects and functional thyroid gland in cats fed high levels of iodine. In 29 samples of food for adult cats, marketed in Rio de Janeiro iodine levels ranged between 2.7 and 3.4 mg / kg / MS in dry food and 2.9 to 4.0 mg / kg / MS in wet food. The means between wet and dry rations were higher and the estimated daily consumption was above the recent estimates for adult cats (NRC, 2006). Ultrasound examination in the mean total glandular volume was equal to 0.143 cm³ being greater in the left thyroid (0.075 cm³) compared to the right (0.068 cm³). The concentrations of total thyroxine (T4) and total triiodothyronine (T3) in 20 cats studied varied between 0.62 and 1.51 mg / dl, with an average of 1.056 ± 1.77 mg / dl for T4 and 0, 10 to 0.45 ng / ml for T3 were low compared to the baseline. Changes in blood count and serum biochemistry were not significant to describe the changes secondary to thyroid iodine excess, and were not consistent in differentiating the condition of euthyroid sick. The hypothesis that excessive intake of iodine daily can contribute to the development of hyperthyroidism was not supported by the values of T4 and total T3 and sonographic findings, whereas in hyperthyroidism the thyroid glands were hypertrophic and the values of T4 and T3 were higher.

Key Words: thyroid disease, metabolic disease, iodine diet

LISTA DE TABELAS

- Tabela 01:** Médias e valores percentuais de proteína bruta (PB), estrato etéreo (EE), carboidrato (CH), fibra bruta (FB), matéria mineral (MM), umidade e estrativo não nitrogenado (ENN) em 16 marcas / sabores de rações secas para gatos e valores máximos e mínimos estabelecidos pela Instrução Normativa 09 de 09 de julho de 2003 (BRASIL, 2003). 52
- Tabela 02:** Médias e valores percentuais de proteína bruta (PB), estrato etéreo (EE), carboidrato (CH), fibra bruta (FB), matéria mineral (MM), umidade e estrativo não nitrogenado (ENN) em 13 marcas / sabores de rações úmidas para gatos e valores máximos e mínimos estabelecidos pela Instrução Normativa 09 de 09 de julho de 2003 (BRASIL, 2003). 53
- Tabela 03:** Energia metabolizável (EM), concentração de iodo (mg/kg)*, iodo em 1000 kcal em 16 marcas de rações secas para gatos adultos. 56
- Tabela 04:** Energia metabolizável (EM), concentração de iodo (mg/kg)*, valores de iodo por 1000 Kcal e estimativa de ingestão em 250 Kcal/dia em 13 marcas de rações úmidas para gatos adultos. 57
- Tabela 05:** Média, desvio padrão, variância e amplitude de variação (máximos e mínimos) do comprimento, largura, altura e volumes das tireóides direita e esquerda mensurados por ultrassonografia modo B em 20 gatos.. 66
- Tabela 06:** Valores médios, desvio padrão, máximos e mínimos de T4 Total e T3 Total mensurados por radioimunoensaio e quimioluminescência, em 20 gatos adultos. 71
- Tabela 07:** Média e desvio padrão (DP) dos parâmetros hematológicos e intervalos de referência de 20 gatos adultos. 76
- Tabela 08:** Médias, desvio padrão e valores máximos e mínimos dos valores séricos de uréia, creatinina e das enzimas alaninamainotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) em 20 gatos adultos. 80

LISTA DE QUADROS

Quadro 01: Características de composição e qualidade; valores nutricionais para alimentos completos para gatos adultos segundo a Instrução Normativa Nº 09, de 9 de Julho de 2003 (BRASIL, 2003).	50
Quadro 02: Valores médios de iodo por kg de matéria seca (I/kg/MS) em 16 amostras comerciais de rações secas e 13 de rações úmidas para gatos adultos em relação aos requerimentos estabelecidos.	59
Quadro 03: Conteúdo médio de iodo (mg/kg/MS) em dietas comerciais para gatos adultos (4 kg de peso vivo) em relação ao consumo sugerido para rações secas (150g/dia) e úmidas (350g/dia) e estimativa de consumo em 250 kcal em relação ao consumo sugerido pelo NRC (2006).	60
Quadro 04: Valores de referência para T3 e T4 Total em gatos	73

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01:** Apresentação esquemática da síntese de hormônios tireoidianos. 15
- Figura 02:** Acondicionamento de amostras de rações secas e úmidas para gatos adultos conforme enviadas para análise do teor de iodo. 49
- Figura 03:** Posicionamento para realização do exame ultrassonográfico e tricotomia da região ventral do pescoço para avaliação das glândulas tireóides em gatos. 59
- Figura 04:** Posicionamento do gato à direita do operador e localização das glândulas tireóides durante o exame ultrassonográfico. 60
- Figura 05:** Valores médios de iodo por kg de matéria seca e ingestão estimada em 250 kcal e segundo sugestão de consumo contida nas embalagens de 16 amostras de rações secas (150g/dia) e 13 rações úmidas (350g/dia) para gatos adultos. 62
- Figura 06:** Valores médios de iodo (mg/kg/MS) em 16 amostras de rações secas e 13 rações úmidas para gatos adultos e requisitos estabelecidos pelo NRC (2006), AAFCO (2008) e Wedekind et al. (2010). 62
- Figura 07:** Comprimento, altura e largura das glândulas tireóides esquerdas e direitas de 20 gatos adultos. 68
- Figura 08:** Imagem ultrassonográfica em modo B demonstrando corte longitudinal do lobo esquerdo da glândula tireóide do gato de microchip número 397315. Nota-se a mensuração do comprimento do lobo da glândula tireóide, da região mais rostral à região mais caudal, entre os marcadores (calipers) em +. 69
- Figura 09:** Imagem ultrassonográfica em modo B demonstrando corte transversal do lobo esquerdo da glândula tireóide do gato de microchip número 397315. Notam-se as mensurações de altura entre os marcadores (calipers) em X e largura do lobo da glândula tireóide entre os marcadores (calipers) em +. 69
- Figura 10:** Valores séricos de T4 total em ng/dl, determinado por radioimunoensaio e linha de tendência em 20 gatos adultos. 72

Figura 11: Valores séricos de T3 Total em ng/dl, determinado por quimioluminescência e linha de tendência em 20 gatos adultos. 73

APÊNDICES

Apêndice 01: Valores mensurados por ultrassonografia modo B para o comprimento, largura, altura e volume das tireóides direita e esquerda de 20 gatos adultos. 106

Apêndice 02: Valores mensurados de T4 total (radioimunoensaio), T3 total (quimioluminescência), uréia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA) por espectrofotometria em 20 gatos adultos. 107

Apêndice 03: Valores de hemácias (He), hemoglobina (Hb), volume globular (VG), volume globular médio (VGM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), plaquetas (plaq) e proteínas plasmáticas totais (PPT) em 20 gatos adultos. 108

Apêndice 04: Leucometria global e específica: leucócitos totais (Leuc), mielócitos (Mie), metamielócitos (Met), bastões (Bast), neutrófilos segmentados (Seg), linfócitos (Lin), eosinófilos (Eos) e basófilos (Baso) em 20 gatos adultos. 109

LISTA DE ABREVIATURAS

AAFCO	Association of American Feed Control Officials
AMPc	A adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DIT	Diiodotirosina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DUOx	Dual oxidase
EE	Extrato Etéreo
EM	Energia Metabolizável
ENN	Extrato Não Nitrogenado
ERT3	Elementos de Reconhecimento de T3
FB	Fibra Bruta
GTL	Globulina Ligadora de Tiroxina
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HRE	Elementos de Reconhecimento Hormonal
HT	Hormônio Tireoidiano
I	Iodo
IN 09/2003	Instrução Normativa 09 de 09 de julho de 2003
IRC	Insuficiência Renal Crônica
MIT	Monoiodotirosina
MM	Matéria Mineral
MS	Matéria Seca
NIS	Sodium Iodide Symporter
NRC	National Research Council
NTI	Non- Thyroidal illness – Doença não tireoidiana
PB	Proteína Bruta
RNA _m	Mensageiro Ácido Ribonucleico
R-T3	Receptor de T3
T3	Triiodotironina
T3r	Triiodotironina (T3) reversa
T4	Tiroxina
TBG	Globulina Ligadora de Hormônio Tireóideo

Tg	Tireoglobulina
TgAA	Anticorpo Anti-tireoglobulina
TGB	Thyroid Binding Globulin
ThOX	Oxidase Tireóidea
TPO	Tireoperoxidase
TR	Receptores de Hormônios da Tireóide
TRH	Hormônio Liberador de Tireotrofina
TSH	Hormônio Tireoestimulante
TSHc	Hormônio Estimulador da Tireóide canino
TSHR	Receptor para TSH

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	03
2.1. O Iodo	03
2.1.1. Propriedades químicas	03
2.1.2. Histórico	03
2.1.3. Função	05
2.1.4. Metabolismo	05
2.2. A Glândula Tireóide	06
2.2.1. Função	06
2.2.2. História	06
2.2.3. Anatomia	08
2.2.4. Desenvolvimento embrionário	09
2.2.5. Histologia	09
2.3. Hôrmônios Tireoidianos	10
2.3.1. Fisiologia	10
2.3.2. Biossíntese dos hormônios tireoidianos	11
A) Captação	11
B) Formação	12
C) Oxidação	12
D) Liberação	14
2.3.3. Mecanismos de ação dos Hormônios Tireoidianos	16
2.3.4. Função dos Hormônios Tireoidianos	17
2.3.5. Catabolismo dos Hormônios Tireoidianos	18
2.4. Regulação Tireoidiana	19
2.5. Iodo em Dietas Comerciais para Gatos	23

2.5.1. Iodo e o hipertireoidismo felino	23
2.5.2. Requerimento de iodo para felinos	25
2.5.3. Exigências nutricionais de gatos	29
2.6. Síndromes Clínicas Associadas à Disfunção da Tireóide	32
2.6.1. Hipertireoidismo	32
A) Prevalência	32
B) Etiologia / Fatores de Risco	33
C) Sintomas Clínicos	34
D) Diagnóstico	36
E) Exames laboratoriais	37
2.6.2. Hipotireoidismo	39
A) Etiologia	40
B) Sintomas clínicos	42
C) Diagnóstico	42
D) Teste endócrino	43
2.6.3. Síndrome do Eutiroidieu Doente	45
3 MATERIAL E MÉTODOS	48
4. CAPÍTULO 1: TEORES DE IODO NA DIETA DE GATOS	48
4.1. MATERIAL E MÉTODO	48
4.1.1. Teores de Iodo em Rações Comerciais de Gatos	48
4.1.2. Estimativa de consumo de iodo	49
4.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.2.1. Avaliação Nutricional e Disponibilidade de Iodo em Rações Comerciais	50
4.2.1.1 Nutrientes declarados nos rótulos	50
4.2.1.2. Teores de iodo em rações secas e úmidas	54

4.2.1.3. Estimativa de consumo de iodo com base nos valores analisados	57
5. CAPÍTULO 2: AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE GATOS COM BAIXOS VALORES DE T3 E T4	61
5.1. MATERIAL E MÉTODO	61
5.1.2 Avaliações anátomo-sonográficas das glândulas tireoides	61
5.1.3. Determinação do T4, T3 e Exames Complementares	64
5.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
5.2.1. Avaliações Ultrassonográficas das Glândulas Tireóides	66
5.2.2. Tiroxina Total (T4 Total) e Triiodotironina (T3 Total)	70
5.2.3. Exames Complementares	75
5.2.3.1. Hemograma	75
5.2.3.2. Bioquímica sérica	78
6. CONCLUSÕES	81
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
8. APÊNDICES	106

1 INTRODUÇÃO

A nutrição, em termos de quantidade e qualidade do alimento tem um papel fundamental sobre a saúde dos animais. Uma vida saudável está intimamente relacionada com a qualidade da alimentação, sendo essencial uma dieta equilibrada, que atenda as exigências nutricionais de energia, proteínas, vitaminas e minerais. Deve-se levar em consideração que todos os elementos ditos essenciais à saúde e à vida podem também causar danos à saúde quando ingeridos em doses elevadas.

Organismos superiores possuem mecanismos homeostáticos que podem manter as concentrações dos minerais em seus locais ativos, dentro de estreito limite fisiológico, apesar de altas e baixas disponibilidades na dieta. O grau do controle homeostático varia de um elemento para outro, mas a ingestão contínua de dietas deficientes ou desequilibradas dificulta a manutenção de concentrações ótimas de minerais nos tecidos. Nessas circunstâncias, defeitos bioquímicos podem desenvolver-se, as funções fisiológicas são afetadas e desordens estruturais podem surgir, as quais variam segundo os distintos elementos e suas funções, com o grau, a intensidade e a duração da deficiência ou desequilíbrio, e também com fatores individuais como idade, sexo e espécie envolvida.

A densidade energética da dieta deve ser suficientemente alta para permitir que os cães e gatos obtenham calorias suficientes para manter o balanço energético. Sendo a energia o fator principal que determina a quantidade de alimento consumido diariamente e, portanto, a ingestão dos demais nutrientes, o teor energético dos alimentos pode favorecer o consumo de nutrientes acima ou abaixo das exigências nutricionais.

A disfunção na glândula tireóide é uma anormalidade endócrina, de frequência variável entre as espécies animais que tem sido associada a várias desordens clínicas.

O excesso de iodo, bem como sua deficiência, pode provocar disfunção da glândula tireóide. O suplemento de iodo é importante para adequada função da glândula, mas, o excesso, pode bloquear as características funcionais e desencadear alteração na atividade tireodiana. Compostos exógenos que contenham iodo ou iodeto são de particular interesse. Os indivíduos podem responder a quantidades excessivas de iodo suprimindo ou acelerando a produção de hormônio. Dependendo da dose de iodo e das condições prévias da glândula, o excesso de iodo pode promover o hipotireoidismo ao induzir o bloqueio da biossíntese ou causar problemas na secreção dos hormônios tireóideanos. Nagataki (1974) sugeriu que esse efeito depende não apenas da quantidade e tempo de exposição ao iodo, mas também do estado funcional da glândula tireóide e do potencial genético individual e da espécie. Assim,

na maioria dos animais domésticos, existe uma ampla margem de segurança entre a quantidade de iodo exigida e o nível máximo tolerado.

Atualmente, há uma indefinição no que diz respeito à exigência de iodo para gatos adultos. O NRC (2006) propôs o subsídio de 87,5 µg de iodo por dia para um gato de 4 kg, mediante ingestão diária de 250 kcal de uma dieta contendo 350 µg/I/1000 kcal de energia metabolizável.

Considerando o pressuposto de que as dietas comerciais para gatos contêm quantidades de iodo além das necessidades mínimas da espécie, é proposta desse estudo avaliar os teores de iodo em dietas comerciais secas e úmidas para gatos adultos, avaliar a adequação do consumo de iodo, os aspectos morfométricos e funcionais da glândula tireóide de gatos submetidos a dieta continuada com valores elevados de iodo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. O Iodo (I)

2.1.1. Propriedades químicas e distribuição

O iodo, elemento químico de símbolo I, pertencente ao grupo dos halogênios é amplamente distribuído na natureza, porém em quantidades muito pequenas e sempre associado a outros elementos formando iodetos ou iodatos onde em raras ocasiões é o principal elemento constituinte de tais substâncias.

O iodo presente no solo, no ar e na água se torna um componente de plantas e animais usados para alimentação. As plantas variam muito em teor de iodo, dependendo da espécie, teor de iodo do solo, aplicação de fertilizantes, e por fim das condições climáticas (NRC, 1980). Normalmente, a água não contribui com uma proporção significativa do consumo diário de iodo, já que mais de 90% deste provém dos alimentos (KIMURA, 2008).

Alimentos e subprodutos de origem animal em geral apresentam maiores quantidades de iodo do que alimentos vegetais. No entanto, a maior fonte de iodo é a água do mar onde é encontrado em proporções que variam entre 1 e 50 mg/kg, refletindo o teor de iodo das rochas e dos solos da região. Assim, os produtos derivados do ambiente marinho são ricos em iodo, em especial, a farinha de carne de peixe marinho que pode conter de 300 a 3000 ppm de iodo (KIMURA, 2008).

2.1.2. Histórico

O iodo é um dos elementos mais antigos com relação ao reconhecimento de sua importância nas funções orgânicas em humanos e animais. Acredita-se que os chineses, muitos séculos antes de Cristo, haviam aprendido que determinados produtos marinhos exerciam efeitos benéficos sobre a tireóide. Algas foram adicionadas à dieta durante a época de Hipócrates (460-370 AC) para o tratamento do bócio.

Ansótegui e Segura (2010) revisaram diferentes aspectos relacionados ao iodo. Um breve resumo das informações relatadas por estes autores: Descoberto em 1811 pelo químico francês Bernard Courtois, foi estudado por Gay-Lussac e Humphry Davy e, em 1813, batizado de iodo - do grego *ioeides*, que significa "violeta", em alusão à coloração do vapor por ele liberado. Já em 1816 o iodo era utilizado no tratamento do bócio, mas a conexão entre a

deficiência de iodo e o bócio foi estabelecida somente em 1820 por Jean Francois Coindet, que em 1850, partindo da observação de casos de toxidade enfatizou sobre a importância da dosagem correta. Os efeitos de doses elevadas de iodo foram descritos por Theodore Kocher em 1912. O método de iodação de sais para prevenção do bócio foi sugerido inicialmente em 1831. O uso de iodo no sal como meio de prevenção do bócio foi inicialmente recomendado por Koestl, que começou sua utilização em 1895 na Áustria.

Ainda segundo Ansótegui e Segura (2010) nos primórdios de 1900, o iodo foi reconhecido como um componente essencial de uma molécula de proteína sintetizada pela tireóide. Em 1914, Kendall isolou a tiroxina a partir do tecido da tireóide. O uso de iodo como medida profilática de bócio foi iniciado em 1924. Desde então, alguns países adotaram como medida profilática, o uso obrigatório de sal iodado. O papel do iodo na função da tireóide e a manifestação da deficiência de iodo para várias espécies foram descritos e revisados por Evvard (1928), Riggs (1952) e Berson (1956).

A adição de iodo no sal alimentar tem sido o método de preferência e difundido pelo Programa de Erradicação da Deficiência de Iodo da Organização Mundial da Saúde. Apesar da intensa campanha de erradicação da carência de iodo estima-se que ainda hoje cerca de 11% da população mundial tenha insuficiência de iodo, e que somente 86,6% dos domicílios tenham acesso à iodação do sal. No Brasil, os Distúrbios por Deficiência de Iodo (DDI) foram detectados como problema de saúde pública na década de 50, quando cerca de 20% da população apresentava bócio. Com o propósito de reduzir essas altas prevalências, o governo federal adotou a iodação do sal. Após cerca de 5 décadas de intervenção, houve uma significativa e gradativa redução na prevalência de bócio no país, atualmente em torno de 1,4% (PRETEL, 2008).

Em 2005, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional para Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo - Pró-Iodo, por meio da portaria 2.362, de 1º de dezembro, com o propósito de organizar as seguintes linhas de ação destinadas a eliminação virtual dos DDI: monitoramento do teor de iodo do sal para consumo humano; monitoramento da iodação do sal; atualização dos parâmetros legais dos teores de iodo do sal destinado ao consumo humano; e implementação contínua de estratégias de informação, educação, comunicação e mobilização social. A execução destas ações é acompanhada anualmente pela CIPCDDI (Portaria do MS nº 520, de 06 de abril de 2005).

O monitoramento do teor de iodo do sal para consumo humano, realizado no âmbito das indústrias produtoras, vem sendo gerenciado pela ANVISA desde 1999. O propósito é garantir a adição de iodo dentro dos padrões estabelecidos pelas Boas Práticas de Fabricação

(BPF) e pela Resolução – RDC nº 130 da ANVISA, de 26 de maio de 2003. Segundo essa resolução, todo sal destinado ao consumo humano deve apresentar a faixa de iodo no valor de 20 a 60 ppm. Os resultados do monitoramento sistemático do teor de iodo no sal mostram uma tendência de adequação dos produtos. Em 2009, 99% dos estabelecimentos fiscalizados apresentavam sal em acordo com a legislação (BRASIL, 2011).

2.1.3. Função

O iodo é um elemento essencial para os animais e o único elemento mineral cuja deficiência leva a uma anomalia clínica específica e de fácil reconhecimento: o bócio ou hiperplasia da glândula tireóide.

A deficiência de iodo em humanos é uma das enfermidades mais preponderantes, e que ocorre em quase todos os países do mundo. Por outro lado, o excesso de iodo na alimentação também prejudica o funcionamento da tireóide podendo levar ao bócio ou tireoidite crônica auto-imune, uma inflamação da tireóide que produz um hipertireoidismo temporário frequentemente seguido por um hipotireoidismo (CHASTAIN; GANJAN, 1986).

A ingestão de iodo é indispensável para a síntese de tirosina e de triiodotironina, comumente denominados T4 e T3, os dois hormônios tireoidianos essenciais para a manutenção do metabolismo normal em todas as células. A carência persistente de ingestão de iodo e conseqüente falta de hormônios tireoidianos durante o período fetal ocasiona um quadro severo de déficit do crescimento e do desenvolvimento neurológico, denominado cretinismo (CHASTAIN; GANJAN, 1986).

2.1.4. Metabolismo do iodo

Na água e alimentos, o iodo encontra-se principalmente na forma inorgânica sendo reduzido a iodeto (I⁻) pela flora intestinal, e sua absorção, para a corrente sanguínea, ocorre ao longo de todo o trato gastrointestinal. Também é absorvido pelos pulmões, e através da pele na aplicação de compostos orgânicos (CHASTAIN; GANJAN, 1986; STABENFELDT, 1992).

Em seguida, o iodeto circula no plasma ligado às proteínas plasmáticas (embora alguns de forma livre), sendo rapidamente distribuído por todo o plasma, e transportado para a glândula tireóide. O iodeto é ativamente removido do plasma pelas células foliculares tireoidianas, e a relação de iodo na tireóide e plasma normalmente permanece em 25:1.

Aproximadamente 80% do iodo presente no corpo dos mamíferos é encontrado na glândula tireóide, mas pode haver acúmulo em outros tecidos, como músculo e fígado quando ocorre um consumo excessivo do elemento. A concentração de iodo inorgânico no plasma é menos de 1 µg/100 ml e constitui apenas 10 a 20% da concentração total (ENGELKING, 2010).

A excreção do iodo pode ocorrer pelo suor, fezes e leite, mas estas vias de excreção só se verificam em situações extraordinárias. O excesso de iodo é excretado primariamente na urina. Em regiões tropicais as perdas de iodo pelo suor são significativas, principalmente em dietas com baixo teor de iodo. Animais em lactação secretam grandes quantidades no leite variando com o nível nutricional e a etapa de lactação. Verifica-se para o iodo que não há um limiar de excreção renal (VOUGHT et al., 1963).

O *turnover* do iodo da glândula tireóide é muito lento, cerca de 1% ao dia; em contrapartida, o *clearance* renal do iodo é de 30-40% ml/minuto, sendo resultante da filtração glomerular e da reabsorção tubular passiva. Mesmo que haja o aumento da carga de iodo no filtrado glomerular, não existe um transporte máximo para a reabsorção. Assim, a concentração de iodo em amostra aleatória de urina é diretamente relacionada com a ingestão diária (VOUGHT et al., 1963; VOUGHT, 1965).

A concentração de iodo na urina pela correlação com a quantidade ingerida é o método utilizado na avaliação do estado nutricional de iodo na população (KIMURA, 2008).

2.2. A Glândula Tireóide

2.2.1. Funções

A tireóide é a maior glândula endócrina no corpo e sua função principal é a produção dos hormônios: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Além das células foliculares que produzem os hormônios T3 e T4, a tireóide possui células C ou parafoliculares que são responsáveis pela produção de calcitonina um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo (INGBAR, 1985; FELDMAN; NELSON, 2004).

2.2.2. História

Existem referências de que os antigos chineses e egípcios tratavam o bócio, empiricamente, incluindo na alimentação algas marinhas ou tireóides de carneiros; entretanto, somente após 1810 começou-se a verificar que a tireóide tinha função mais importante no

organismo do que servir como um órgão de lubrificação da laringe ou um "shunt" vascular para proteger o cérebro, ou ainda, para preencher o espaço vazio em torno da laringe (ROSENTHAL, 1975).

Segundo Resende (2004) há controvérsias quanto à denominação como tireóide ou tiróide. A primeira citação foi feita por Galeno, que descreveu a cartilagem que recobre a laringe, a que denominou *kóndros thyreoidés*, de *thyreós*, escudo e *eidés*, semelhante, mas não se referiu à glândula. A tireóide foi dissecada, identificada e descrita em detalhes por Andreas Vesalius em 1543, grafando *thyroide* em seu livro *Adenographia*, escrito em latim. Aparentemente, assim a chamou por sua localização topográfica junto à cartilagem descrita por Galeno (*ad latera cartilaginum thyroidis*) e não pela sua forma. Foi Thomas Warthon quem a nomeou como *glandulae thyroidae* em 1656.

Despaigne (2004) sobre os antecedentes históricos das doenças da tireóide reportou que em 1815 Davy relacionou a eficácia das algas e outros produtos marinhos no tratamento do bócio à presença de iodo (I). Na primeira metade do século XIX, Parry e Graves descreveram uma doença, caracterizada por aumento da sudorese, taquicardia e tremores, relacionando-a à tireóide. Em 1888 Gull descreveu o quadro clínico relacionado ao hipotireoidismo primário. Em 1877, Theodore Billroth escreveu que o iodo, enquanto benéfico nos primeiros estágios de bócio, foi ineficaz para a doença estabelecida.

Segundo Rosenthal (1975) a relação existente entre iodo e tireóide foi descrita por Baumann em 1896 que demonstrou a presença de iodo em combinação orgânica como um constituinte normal da glândula tireóide, e chamou esta substância de iodotironina. Em 1899, Oswald isolou a tireoglobulina (TG) e, em 1900, Gley e Bourcet identificaram, no sangue, uma forma organificada de iodo, ligada as proteínas plasmáticas.

A fórmula empírica de tiroxina foi determinada em 1926 por Harrington, que estimou que 40% do total de iodo presente na tireóide está contido na tiroxina. Sua síntese foi obtida no ano seguinte, por Harrington e Barger (LEOUTSAKOS, 2004).

De 1835 a 1840, os clássicos trabalhos de Graves e Basedow, esclareceram o hipertireoidismo, o qual passou a ser conhecido por doença de Graves/Basedow. Apenas em 1952 foi identificado, por Gross e Pitt-Rivers, o segundo hormônio tireóideano, a triiodotironina (GROSS; PITT-RIVERS, 1952).

2.2.3. Anatomia

Na maioria dos mamíferos, a glândula tireóide são estruturas pares, alongadas, de coloração vermelho-escuro ou bege, conectadas por um istmo estreito (STABENFELDT, 1992; JONES; HUNT; KING, 2000; DICKSON, 1996, BIRCHARD, 2006) fixadas na porção proximal da traquéia, caudalmente à laringe sobre o primeiro ou segundo anel traqueal (VENZKE, 1986; DUKES, 1999; CUNNINGHAM, 1999; PADGETT, 2002).

Os lobos tireoidianos têm forma achatada e elipsoidal e o lobo esquerdo é levemente caudal ao direito. Os lobos normais não são palpáveis, pois são planos e encontram-se ventrolaterais à traquéia e dorsais às bordas mediais dos músculos esternotireóideo e esternoióideo (FERGUSON; FREEDMAN, 2006). Porém no hipotireoidismo são aumentadas e neste caso palpáveis (FERGUSON; FREEDMAN, 2006).

Pequenas quantidades de tecido tireoidiano ectópico também se encontram na área cervical e no mediastino (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2006).

Nos gatos adultos, as tireóides têm aproximadamente 2,0 cm de comprimento e 0,2 a 0,3 cm de largura (FOSSUM et al., 2001; WISTER; et al., 2005; DICKIE, 2006; FERGUSON; FREEDMAN, 2006; KEALY; et al.,2011). Os pólos caudais de cada lobo são finos e freqüentemente pontiagudos. Um istmo estreito de tecido conjuntivo fibroso conectando os pólos caudais de cada lobo pode estar presente ou não. A presença ou ausência de um istmo pode estar ligada à dieta do gato (VENZKE, 1986; SCHALLER,1999).

O suprimento sanguíneo principal de cada lobo se processa pela artéria tireoidiana cranial, um ramo da artéria carótida comum. A artéria tireoidiana caudal é ausente no gato. A drenagem venosa da tireóide ocorre pelas veias tireoidianas cranial e caudal, que desembocam na jugular (KIMURA, 2008).

Pequenos vasos sanguíneos podem estar localizados na superfície da cápsula e entre a cápsula e o parênquima da glândula (BIRCHARD, 2006).

A glândula recebe inervação parassimpática e pelas fibras nervosas simpáticas pós ganglionares (ENGELKING, 2010).

Duas glândulas paratireóides estão geralmente associadas com cada lobo da tireóide. A glândula paratireóide externa geralmente está situada na fáscia, no pólo cranial do lobo da tireóide. A glândula paratireóide interna está freqüentemente embutida no parênquima da tireóide e a localização é variável.

As glândulas paratireóides externas são muito menores que o lobo da tireóide e podem ser distinguidas do tecido tireóideo devido à coloração clara e formato esférico. Uma pequena

porcentagem de gatos apresenta tecido paratireóideo ectópico no mediastino cranial; entretanto, um estudo demonstrou que esse tecido ectópico não foi capaz de manter níveis de cálcio normais imediatamente após tireoparatireóidectomia (BIRCHARD, 2006).

2.2.4. Desenvolvimento embrionário

A tireóide é a primeira glândula endócrina que surge durante o desenvolvimento embrionário. Sua gênese tem início a partir do espessamento endodérmico (divertículo tireóideo) mediano no assoalho da faringe primitiva. Durante a primeira etapa do desenvolvimento, observa-se a diferenciação morfológica e fisiológica dos componentes do eixo neuro-endócrino que derivam do ectoderma e do endoderma primários.

As células foliculares, responsáveis pela biossíntese hormonal, derivam quase exclusivamente do primórdio tireóideo. Sua diferenciação começa quando a migração se completa. Na segunda, há um aumento das funções das diferentes regiões, e se estabelece uma interação funcional entre elas, de tal forma que, com o desenvolvimento, o sistema evolui para situação característica de controle por retro-alimentação (STABENFELDT, 1992).

2.2.5. Histologia

Esta glândula é revestida por duas cápsulas: uma formada pela fáscia do músculo tireoglossos e a outra, considerada verdadeira, mais interna, constituída por tecido conjuntivo fibroelástico (VENZKE, 1986).

A glândula tireóide possui células distribuídas em arranjo circular denominadas foliculos que representam as unidades funcionais da glândula onde ocorre o processo de biossíntese, armazenamento e secreção do hormônio tireoidiano (GRECO; STABENFELDT, 1999; KIMURA, 2008). Os foliculos que constituem 70% do tecido tireóideo são preenchidos por uma substância homogênea denominada colóide, a principal forma de armazenamento dos hormônios da tireóide (GRECO; STABENFELDT, 1999; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

Os agrupamentos de 30 a 40 foliculos formam os lóbulos cujos limites são preenchidos por tecido conjuntivo, fibras reticulares, capilares sanguíneos e vasos linfáticos (KIMURA, 2008).

Há ainda, a presença de células parafoliculares ou células C, caracterizadas pela presença de grânulos eletrodensos no citoplasma, as quais são responsáveis pela produção e

secreção do hormônio calcitonina cujo efeito se processa, sobretudo pela fixação de cálcio nos ossos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999; GRECO; STABENFELDT, 1999).

2.3 Hormônios Tireoidianos

2.3.1 Fisiologia

A tireóide é o local da síntese, armazenamento e secreção dos hormônios tireóideanos (HTs): 3,3',5,5'-tetraiodotironina (tiroxina ou T4), de 3,3',5-triiodotironina (T3), únicos compostos biologicamente ativos que contém iodo em sua estrutura, e em menor quantidade 3,3',5'-triiodotironina reversa (T3r). O total plasmático de T4 é 45 vezes maior que o de T3 (YEN, 2001) e a principal fonte de produção de T3 é 5' desiodação de T4 nos tecidos periféricos promovida pelas desiodases (NORMAN; LITWACK, 1997; YEN, 2001).

Embora a tiroxina (T4) seja o principal hormônio produzido pela glândula tireóide, atua como pré-hormônio para triiodotironina, a forma intranuclear mais ativa nos tecidos-alvo. As funções destes dois hormônios são qualitativamente as mesmas, mas diferem quanto à rapidez e à intensidade de sua ação. A triiodotironina (T3) é cerca de quatro vezes mais potente que a tiroxina, mas está presente no sangue em quantidades muito menores e persiste por um tempo muito mais curto que a tiroxina (GUYTON; HALL, 1997).

No interior da célula o mecanismo molecular do HT se dá pela ligação de T3 aos receptores nucleares específicos, cuja interação modifica a expressão gênica de diferentes genes positiva ou negativamente nas células alvo, ou ainda pela atuação direta de T3 e T4 em vias de sinalização intracelular. Os receptores nucleares medeiam a ação do hormônio ligando-se diretamente na região promotora dos genes alvos, regulando a transcrição em todos os tecidos de mamíferos (RIBEIRO et al., 1995).

A sensibilidade dos tecidos aos hormônios varia de acordo com o estágio de desenvolvimento embrionário ou da vida. Na maioria dos casos, a ação dos hormônios regula a síntese do RNA mensageiro (RNAm), que determina a tradução de uma proteína enzimática estrutural (INGBAR, 1985).

Tanto a multiplicidade das ações dos HTs, quanto a presença de seus receptores nos diversos tecidos sugere que a síntese deste hormônio é facilmente ativada ou suprimida durante o desenvolvimento embriológico (CHASTAIN; GANJAN, 1986; STABENFELDT, 1992).

A falta completa da secreção da tireóide usualmente faz com que a taxa do metabolismo basal caia 40 a 50% abaixo do valor normal, e os excessos extremos de secreção

podem fazer com que a taxa metabólica suba 60 a 100% acima do normal (GUYTON; HALL, 1997).

2.3.2 Biossíntese dos hormônios tireoidianos (HTs)

Para a biossíntese dos HTs são necessários quatro elementos: iodo, tireoglobulina (TG), tireoperoxidase (TPO) e um sistema gerador de peróxido de hidrogênio (CHASTAIN, 1993).

A) Captação do iodo

O iodo elementar (I_2) é reduzido a iodeto (I^-) no lúmen do tubo digestivo e a sua absorção, para a corrente sanguínea, ocorre ao longo de todo o trato gastrointestinal (CHASTAIN; GANJAN, 1986; STABENFELDT, 1992). Em seguida, o iodeto circula no plasma ligado a proteínas plasmáticas (embora alguns de forma livre). A primeira etapa da síntese dos HTs consiste no transporte dos iodetos do líquido extracelular para as células glandulares e os folículos da tireóide. O iodeto é ativamente removido do plasma pelas células foliculares tireoidianas por um processo de transporte ativo, a bomba de iodeto, localizada na membrana citoplasmática da região basal das células foliculares (GRECO; STABENFELDT, 1999).

O processo de captação é realizado pela proteína NIS (*sodium iodide symporter* ou co-transportadora de Na^+I^-), promovendo a entrada de iodeto extracelular contra um gradiente eletroquímico negativo devido à maior concentração de iodo no interior da célula folicular. A atividade concomitante da bomba Na^+/K^+ -ATPase mantém o gradiente elétrico negativo intracelular, que facilita o influxo de Na^+ . Na glândula normal, a bomba de iodeto concentra o iodeto por 25 a 30 vezes a sua concentração no sangue (ENGELKING, 2010).

O transporte ativo de iodo não se limita à glândula tireóide, outras como as glândulas salivares e a mucosa gástrica expressam a proteína NIS e concentram iodeto. Adicionalmente, na glândula mamária a expressão de NIS ocorre durante a fase de lactação, permitindo a concentração de iodo no leite (KIMURA, 2008). Contudo, somente as tireóides possuem as ferramentas bioquímicas necessárias para completar a biossíntese hormonal (CHASTAIN; GANJAN, 1986, CASTILLO et al., 2001).

A captação do iodeto pode ser inibida por certas drogas, como o perclorato e o tiocianato que agem competindo com o iodeto (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999; KIMURA, 2008).

A ativação do iodeto em iodo, que por sua vez combina com os radicais tirosila da tireoglobulina, pode ser bloqueada por drogas como o propiltiouracil que age inativando a peroxidase. O pertecnetato rotulado como tecnécio é utilizado para monitorar clinicamente a atividade da tireóide, sendo útil em animais com hipertireoidismo (ENGELKING, 2010).

Alguns autores demonstraram que a meia vida da proteína NIS (aproximadamente cinco dias) é diminuída em células cronicamente tratadas com altas concentrações de iodeto, sugerindo que esse procedimento possa determinar um aumento do *turnover* dessa proteína nessas células, o que reforça o efeito pós transcricional para o escape do efeito agudo de Wolff-Chaikoff (PAIRE et al., 1997; KOGAI et al., 1997; RIEDEL et al., 2003).

B) Formação e secreção da tireoglobulina

O retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi sintetizam e secretam nos folículos uma grande molécula de glicoproteína, denominada tireoglobulina (TG), que contém resíduos de tirosina. À medida que o iodeto passa pela parede apical da célula, ele se liga às estruturas anelares das tirosinas, que fazem parte da seqüência de aminoácidos da tireoglobulina. O processo biossintético é seqüencial. Em um primeiro estágio se produz a oxidação do iodo que é ativado (I^+ em I^-) e reage com os resíduos tirosila da tireoglobulina, gerando monoiodotirosina (MIT) ou diiodotirosina (DIT). A segunda etapa, denominada acoplamento, une duas moléculas de iodotirosinas para formar as iodotironinas. A união de uma molécula de MIT e uma de DIT gera a triiodotironina (T3), enquanto a união de duas moléculas de DIT forma a tetraiodotironina ou tiroxina (T4) (KIMURA, 2008).

Existem aproximadamente 27 átomos de iodo por mol de tireoglobulina, dos quais dez (37%) estão nas iodotironinas e 17 (63%) como iodotirosinas (CHASTAIN; GANJAN, 1986; STABENFELDT, 1992).

Uma enzima chave na biossíntese dos HTs é a tireoperoxidase (TPO) que catalisa a iodação dos resíduos tirosil da globulina ligadora de tiroxina (TBG) e a formação de T3 e T4 (GRECO; STABENFELDT, 1999).

C) Oxidação do iodeto

O iodeto é oxidado pela tireoxidase (TPO), em um processo catalisado pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2) como doador de oxigênio. O peróxido é gerado pela oxidase tireoidiana

DuOx (dual oxidase ou ThOx), glicoproteína igualmente localizada na membrana apical, que apresenta atividade NADPH oxidase (KIMURA, 2008).

A tirosina é parte de uma grande molécula, denominada tireoglobulina, a glicoproteína mais abundante da glândula tireóide, formada na célula folicular e secretada para a luz do folículo (CHASTAIN; GANJAN, 1986; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995; CASTILLO et al., 2001). Sua estrutura tridimensional favorece a reação de acoplamento, entre dois resíduos de diiodotironina, que formarão o T4 ou entre resíduos MIT e DIT que formarão o T3 (CHASTAIN; GANJAN, 1986; STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004).

A TPO catalisa a iodação dos resíduos tireosílicos da globulina ligadora de tiroxina (GTL) e a formação de T3 e T4. A TPO se encontra na membrana apical da célula tireóidea e possui dois sítios catalíticos diferentes, um para interagir com o iodo e oxidá-lo e outro para catalisar a reação de acoplamento das iodotirosilas e iodotironinas (CHASTAIN, 1982).

A expressão da TPO é controlada pelo hormônio tireotrófico (TSH) por um sistema dependente de 3',5' - adenosina monofosfato cíclico (AMPC) / proteína cinase (PKA) (GERARD, et al., 1989). A atividade TPO está aumentada no adenoma tóxico e no bócio difuso tóxico e é bastante variável em nódulos hipofuncionais (MOURA; ROSENTHAL; CARVALHO-GUIMARÃES, 1989).

A TPO é o principal componente do antígeno microsomal que corresponde ao alvo dos anticorpos presentes na tireoidite auto-imune, causando destruição da glândula, particularmente na tireoidite de Hashimoto (MCLACHLAN; RAPOPORT, 2000).

Há outras isoformas de TPO em tireóides normais e na doença de Graves, como a TPO2 e a TPO zanelli, o papel destas TPO menores, possivelmente produtos de clivagem da proteína ou de *splicing* alternativo do RNAm da TPO 1, ainda não foi elucidado (ZANELLI, et al., 1990; NICCOLI-SIRE, et al., 2001).

Atualmente, acredita-se que a TPO seja responsável pela catálise de três reações da biossíntese hormonal: a oxidação de íons iodo, a iodação da tireoglobulina e o acoplamento de iodotirosinas, formando iodotironinas (TAUROG, 2000; LARSEN, et al., 2003).

A síntese de HT é incomum, porque grandes quantidades de T3 e T4 são armazenadas como colóide fora das células foliculares, dentro do lúmen, ou ácinos (GRECO; STABENFELDT, 1999). Essa maneira de armazenamento é muito importante para os mamíferos que suportam grandes períodos de privação de iodo sem prejuízos imediatos à secreção hormonal. À medida que as necessidades do organismo aumentam, a secreção hormonal produzida é lançada na corrente circulatória (STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004).

D) Liberação de T3 e T4

Para que os HTs sejam liberados pela glândula tireóide, a tireoglobulina, com suas moléculas ligadas de MIT, DIT, T3 e T4, deve ser translocada para a célula folicular e os hormônios têm que ser separados da tireoglobulina (STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004). As tironinas são liberadas através da membrana celular basal; a MIT e a DIT são iodadas por uma enzima chamada iodotirosina-desalogenase, e tanto o iodeto como as moléculas de tirosina restantes são reciclados para formar novos hormônios em associação com a TG (CUNNINGHAM, 1999).

Na primeira fase, são deslocadas por fagocitose, e dentro destas organelas ocorre a proteólise da tireoglobulina e o rompimento das pontes de radicais sulfúricos que unem as subunidades da TG (FELDMAN; NELSON, 2004). MIT e DIT são desalogenados enquanto que os hormônios são liberados na circulação. Uma pequena quantidade de TG escapa a esse processo e é também enviada à circulação (CHASTAIN, 1982; STABENFELDT, 1992).

O iodo originado pela desalogenação das iodotirosinas é reutilizado pela tireóide para síntese hormonal (STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004).

Em condições fisiológicas, a reabsorção do colóide para o interior da célula folicular ocorre por pinocitose e formação de vesículas endocíticas. Em resposta ao estímulo de TSH, formam-se pseudópodos na superfície apical da célula folicular que engolfam gotículas de colóide, formando endossomos ou fagossomos com função proteolítica, com digestão de tireoglobulina e desprendimento das moléculas de T3 e T4 (KIMURA, 2008).

A maior parte da formação do T3 ocorre fora das células da glândula tireóide pela desiodação de T4. Os tecidos que tem a mais alta concentração de enzimas desiodinases são o fígado e os rins, embora o tecido muscular seja importante para a formação de T3 com base em seu peso relativo. A enzima envolvida na remoção do iodeto do anel fenólico externo de T4 na formação de T3 é chamada de 5'-monodesiodinase. Outro tipo de T3 também é formado pela remoção de uma molécula de iodo do anel fenólico interno da T4, um composto que recebe o nome de T3 reversa (T3r) que tem poucos efeitos biológicos, visto que é formado apenas pela ação de desiodação enzimática extratireóidea, e não por atividade da glândula. A T3 reversa é a forma inativa, produzida principalmente pelos tecidos periféricos (CHASTAIN, 1982; GRECO; STABENFELDT, 1999; ENGELKING, 2010).

Uma vez secretados, os hormônios lipossolúveis são transportados no sangue em associação com proteínas plasmáticas ligadoras específicas, e somente 0,03% de T4 e 0,3% de T3 estão livres. A ligação destes hormônios às proteínas plasmáticas aumenta a meia-vida e

assegura uma distribuição regular nos tecidos alvos. As proteínas exatas e suas afinidades de ligação variam entre as espécies. O carreador protéico mais importante é a globulina fixadora de tiroxina (TBG - *thyroid binding globulin*), uma glicoproteína sintetizada pelo fígado, que possui alta afinidade pelo T4, embora baixa capacidade em face de sua baixa concentração. A TBG também é um importante carreador para T3. Está presente em quantidades relativamente elevadas em primatas e grandes animais domésticos, mas em quantidades inferiores em cães e não foi encontrada nos felinos.

Durante a gestação, o estrogênio estimula a síntese hepática de TBG e diminui sua depuração (KIMURA, 2008). Portanto, o hormônio tireoidiano plasmático total está, em geral, aumentado na circulação materna. No entanto, T3 e T4 livres normalmente permanecem inalterados até o parto (CHASTAIN, 1982; STABENFELDT, 1992; ENGELKING, 2010).

A albumina também está envolvida no transporte de HTs; entretanto, a albumina tem baixa afinidade pelo T3 e T4, mas alta capacidade por causa de sua alta concentração no plasma. Na ausência de TBG, a albumina é o maior transportador de hormônios tireoidianos. Todas as espécies tem uma terceira proteína plasmática a pré albumina ligadora de tiroxina, que é específica para T4 e tem especificidade e capacidade intermediárias entre as da TBG e da albumina (GRECO; STABENFELDT, 1999; ENGELKING, 2010).

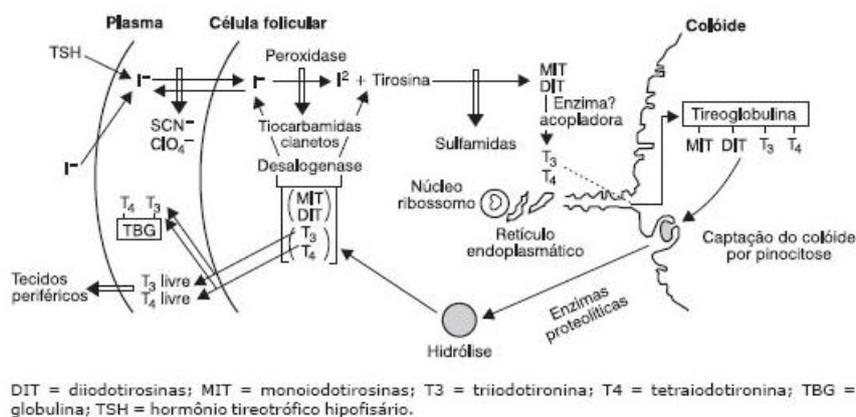


Figura 01: Apresentação esquemática da síntese de hormônios tireoidianos.

2.3.3. Mecanismos de ação dos hormônios tireoidianos

Para exercer seu efeito, os HTs necessitam entrar nas células. Por esse motivo, a magnitude das respostas celulares é totalmente dependente da concentração intracelular dos HTs, que, por sua vez, está relacionada ao transporte de T3 e T4 na membrana plasmática celular. O controle da entrada e/ou saída de HT pode alterar sua concentração no interior da célula e ser um regulador para sua ação final (RIBEIRO et al., 1996; RITCHIE et al., 2003).

A entrada e a saída do hormônio nas células ocorrem, em uma menor parcela, por difusão passiva, e outra principal por transportadores específicos que regulam a captação e o efluxo dos HTs (RIBEIRO et al., 1995; HENNEMANN et al., 2001).

Uma vez dentro da célula os HTs passam para o núcleo, onde se unem aos seus receptores nucleares específicos, os receptores do hormônio tireóideano (TRs), cuja interação modifica a expressão gênica de diferentes genes positiva ou negativamente nas células alvo, ou ainda pela atuação direta de T3 e T4 em vias de sinalização intracelular. Os TRs medeiam a ação do hormônio ligando-se diretamente na região promotora dos genes alvos, regulando a transcrição em todos os tecidos de mamíferos (RIBEIRO et al., 1995).

Os TRs pertencem à superfamília de receptores nucleares que compreende 49 genes que codificam 75 proteínas diferentes, que estão envolvidas na transdução de sinais hormonais extracelulares em respostas transcricionais (ROBINSON-RECHAVI et al., 2001).

Os membros da superfamília de receptores nucleares são fatores de transcrição dependentes do ligante e atuam por ligarem-se a seqüências específicas no DNA, denominadas elementos de reconhecimento do hormônio (HRE). Os receptores nucleares incluem os receptores para esteróides, vitamina D, retinóides, hormônios tireóideanos e prostaglandinas, além de outros receptores que não possuem ligantes conhecidos (MANGELSDORF et al., 1995a,b).

Recentemente, foram identificados quatro isoformas do receptor de T3 (R-T3): Beta 1, Beta 2, Alfa 1 e Alfa 2. Essas formas são codificadas por dois RNAm e têm variantes que geram as respectivas isoformas. As isoformas Beta 1, Beta 2 e Alfa 1 são os verdadeiros receptores de T3, enquanto que Alfa 2 não possui o domínio de união com o hormônio e por isso se tem especulado se agiria ou não como um inibidor da união do hormônio com as outras três (STABENFELDT, 1992; CASTILLO et al., 2001; FELDMAN; NELSON, 2004).

As três isoformas ativas do R-T3 apresentam três sítios de ligação: uma de união com o hormônio, a segunda de união ao DNA e outra região chamada hipervariável. A região de união com o hormônio é específica e lhe confere a característica no que se refere a sua ação.

O sítio de união com o DNA é similar em toda a sua gama de receptores nucleares e, portanto, forma uma chamada superfamília de receptores nucleares, que incluem os receptores de glicocorticóides, mineralocorticóides, estrógenos, progesterona, vitamina D3 e ácido retinóico. Esse sítio também apresenta em sua estrutura, os chamados “*dedos de zinco*” que têm quatro moléculas de aminoácidos rodeando uma molécula de zinco (CHASTAIN, 1982; STABENFELDT, 1992; CASTILLO et al., 2001; FELDMAN; NELSON, 2004).

O DNA tem regiões específicas de união que se denominam Elemento de Reconhecimento Hormonal (HRE) ou Elemento de Reconhecimento de T3 (ER-T3). Uma vez que ocorra a união ao DNA, é iniciada a transcrição dos genes dependentes, que evidenciam as ações características do hormônio. Existem ainda outras proteínas auxiliares que potencializam a ação genômica da T3 (TRAP – Proteínas Auxiliares de Triiodotironina) (CASTILLO et al., 2001; FELDMAN; NELSON, 2004).

A maior parte dos trabalhos realizados demonstra que o T4 deve desalogernar-se a T3 nos tecidos periféricos para exercer sua ação. Tem sido observado que as drogas que inibem a conversão de T4 a T3 bloqueiam o efeito da primeira. Isto leva ao conceito de que o T4 seria um pró-hormônio. Mas, tem-se encontrado também alguns efeitos diretos do T4 sugerindo que, em certas circunstâncias, esse composto também teria ações hormonais (CHASTAIN, 1982; STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004).

2.3.4 Funções dos hormônios T3 e T4

Os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) controlam todos os passos metabólicos da oxidação celular. Atuam em todos os órgãos e vias metabólicas, e são críticos para a diferenciação, o crescimento e o metabolismo celular, desempenhando importante função no crescimento e desenvolvimento normais (YEN, 2001).

Estimulam o metabolismo basal, aumentando o consumo de oxigênio e, assim, têm papel importante na manutenção da temperatura e da homeostase corporal (YEN, 2001). Assim, controlam o crescimento e o desenvolvimento, a taxa metabólica, a produção de energia, a reserva de água e sais no corpo (SHIMADA; MITAMURA; HIGASHI, 2001).

Além disso, participam da síntese e a degradação de muitos outros fatores de crescimento e hormônios, o que resulta em outros efeitos secundários (RIBEIRO et al., 1995; NORMAN; LITWACK, 1997).

2.3.5. Catabolismo dos hormônios tireoidianos

Os HTs sofrem diferentes tipos de metabolização: desalogenação, desaminação, decarboxilação e conjugação com o ácido glicurônico e com sulfato ou sulfatação (CHASTAIN, 1982).

A principal via de catabolismo dos HTs envolve a remoção de moléculas de iodeto. Exceto pela formação de T3 a partir de T4, nenhum dos derivados de tironina desiodada tem qualquer atividade metabólica significativa. As duas enzimas envolvidas na síntese de T3 e T3R, 5'-desiodinase e 5-desiodinase também estão envolvidas no catabolismo de HTs. Músculo esquelético, fígado e rins são tecidos importantes envolvidos no catabolismo de hormônios tireóideos pela desiodação. A formação de conjugados de hormônio tireóideo representa outra forma de inativação, com sulfatos e glicuronídeos produzida principalmente no fígado e nos rins. A conjugação é menos importante do que a desiodação como uma forma de metabolização de hormônios tireóideos (FELDMAN; NELSON, 2004).

Cerca de 45% da T4 são deiodinados à T3 e T3r, e 55% são excretados na bile. Pequenas quantidades são removidas pela desaminação, decarboxilação e excreção urinária. A maioria dos hormônios que aparece no filtrado glomerular é reabsorvida pelos túbulos renais (KIMURA, 2008).

Nos tecidos periféricos, os hormônios tireoidianos são desalogenados. No caso do T4, sua desalogenação na ligação 5' ou 5, pode dar lugar às moléculas de T3: a 3,3',5'T3 e a 3,3',5'T3, também chamada T3 reversa. Esta última molécula carece da ação biológica. A proporção da conversão a outra forma de T3, depende do estado metabólico do organismo. Em condições de jejum ou no diabetes é favorecida a conversão a T3r. O mesmo é observado em condições de grande estresse, como estados terminais de câncer, cirurgias e grandes queimaduras. Fármacos como os glicocorticóides são capazes de inibir a conversão de T4 em T3 (CHASTAIN, 1982; STABENFELDT, 1992).

Quando se inibe a conversão de T4 em T3, não se produzem os efeitos metabólicos atribuídos aos HTs. Isto leva a pensar que o T4 se comporta como um pré-hormônio, sendo o T3 o verdadeiro hormônio tireoidiano. Outro fator que contribui para esta tese está ligado a afinidade do T3 ao receptor nuclear, que é até dez vezes maior que a do T4 (STABENFELDT, 1992).

Tem-se descrito uma cascata de desalogenação das iodotirosinas que vão diminuindo, de forma progressiva, seu conteúdo de iodo, até que a estrutura de tironina perca todo esse elemento. Dada sua diferente afinidade pelas proteínas transportadoras, assim como as

características de sua desalogenação, a vida média sérica dos HTs é muito variável. Para o T4, a vida média é de aproximadamente oito dias, já o T3 tem uma vida média de um dia (STABENFELDT, 1992; CASTILLO et al., 2001).

Outra forma de metabolismo envolve a modificação da metade alanina das tironinas por transaminação ou por descarboxilação. As formas desiodadas e conjugadas das tironinas são eliminadas basicamente na urina. As tironinas não-metabolizadas são excretadas nas fezes pela secreção biliar. A degradação das formas conjugadas nas fezes resulta na produção de moléculas de iodeto, que são reabsorvidas como parte do chamado ciclo entero-hepático.

O TRH é um tripeptídeo composto por histidina, glutamina e prolina, sintetizado a partir de um RNAm presente nas células dos núcleos hipotalâmicos (STABENFELDT, 1992). No fígado, os HTs são conjugados com sulfato e com ácido glicurônico. Estas formas conjugadas se concentram na bile e passam ao intestino. Na luz intestinal, uma parte dos hormônios é reabsorvida pelo intestino até a circulação, constituindo o referido ciclo entero-hepático dos HTs, e outra fração é eliminada com as fezes (CHASTAIN, 1982; STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004).

2.4. Regulação Tireoidiana

A glândula tireóide está sob o controle do eixo hipotálamo-hipofise-tireóide, no modelo clássico de *feedback* negativo. Além da regulação neuroendócrina, os efeitos fisiológicos dos HTs são regulados por complexos mecanismos periféricos exercidos pela ação enzimática das selenoproteínas desiodases e da disponibilidade de iodo no organismo. A tireóide também é regulada por mecanismo intratireoidiano, denominado efeito auto-regulatório, que controla a síntese e a secreção dos HTs, e a proliferação da célula folicular tireoidiana (KIMURA, 2008).

Outros mecanismos como os mediadores dos sistemas adrenérgico e colinérgico, os fatores de crescimento, as citocinas e linfocinas também atuam na regulação da glândula. Além disso, a tireóide possui um mecanismo auto-regulatório que depende da concentração de iodo intraglandular e da formação de compostos iodados orgânicos (CHASTAIN, 1982; CASTILLO et al., 2001).

O principal modulador da função tireoidiana é o Hormônio Tireotrófico Hipofisário (TSH). Por sua vez, as células tireotrópicas ântero-hipofisárias são controladas pelos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo que produzem o Hormônio Liberador de Tireotrofina (TRH). Os HTs têm efeito inibitório sobre o hipotálamo e a hipófise,

estabelecendo assim um equilíbrio mutuamente balanceado e dinâmico denominado retroalimentação (FELDMAN; NELSON, 2004).

Como outros hormônios hipotalâmicos, o TRH chega à hipófise anterior via sistema porta hipotálamo–hipófise, interage com receptores específicos da adenohipófise estimulando a secreção de TSH nas células tireotróficas. O TRH é liberado de maneira pulsátil e a sensibilidade das células tireotróficas em responder ao TRH depende do nível de T4 circulante (KIMURA, 2008).

O TSH atua na captação do iodo de forma indireta, isto é, promovendo o aumento da proteína transportadora NIS. Quando a concentração de T4 circulante é baixa, ocorre um aumento no número de receptores de TRH no tireotrofo e consequentemente há síntese e liberação de TSH. O inverso acontece em situação de altas concentrações de HTs circulantes (KIMURA, 2008).

O iodo além de ser um elemento essencial na composição dos HTs, também influencia diversos aspectos da função e crescimento da tireóide por mecanismo auto-regulatório. Neste processo, a hormoniogênese da glândula é controlada conforme a disponibilidade de iodo na célula, mas de maneira independente do TSH. O mecanismo auto-regulatório procura manter um equilíbrio fino no estoque de HTs na glândula. Em um estado de deficiência do iodo, o transporte de iodo é aumentado, e em caso de maior disponibilidade de iodo ocorre o oposto. Esta resposta ocorre sem uma mudança detectável nos níveis de TSH, e pode ser observada também em animais hipofisectomizados. O efeito mais dramático da auto-regulação é observado em situações de excesso de iodo, sendo conhecido como efeito inibitório do iodo na glândula tireóide. Nesta situação ocorre: 1) diminuição da atividade do transportador de iodo, 2) diminuição da organificação do iodo (efeito Wolf-Chaikoff) e 3) inibição da secreção de T4 e T3 armazenados no colóide. Esses efeitos em conjunto levam à diminuição dos HTs liberados pela glândula para a circulação (KIMURA, 2008).

Estudos experimentais indicam que o iodo bloqueia a enzima DUOx, essencial na geração de H₂O₂ utilizado na organificação, e ainda, que o iodo interfere nos processos dependentes de TSH, inibindo a atividade da sinalização via AMPc no folículo. O ponto crucial do efeito inibitório parece ser a quantidade de iodo organificado no interior da glândula; por isso, assim que o patamar de iodo organificado diminui, a inibição exercida pelo processo auto-regulatório cessa. Este fenômeno é conhecido como escape ou adaptação à inibição do iodo e é observado poucos dias depois (2 a 3 dias), mesmo com a manutenção do excesso de iodo. Outro mecanismo atribuído ao escape é mostrado no modelo experimental, em que o excesso de iodo inibe a expressão gênica e protéica de NIS; em consequência

diminui acentuadamente a captação de iodo pela célula folicular, ainda que grande quantidade de iodo esteja disponível no meio extracelular (KIMURA, 2008).

Fundamentalmente, a glândula tireóide, face à carência de iodo, se adapta por incremento da captação deste halogênio, aumenta a sua massa glandular (hipertrofia - bócio), induz secreção preferencial de T3 e eleva a síntese e liberação de TSH (KNOBEL; MEDEIROS NETO, 2004).

O aumento do *pool* de iodo intratireóideo diminui o transporte de iodeto, a resposta da célula tireóidea ao TSH e a organificação do iodo. O excesso de iodeto intracelular também bloqueia a secreção hormonal e inibe a síntese de TPO (ENG et al., 1999). O bloqueio da organificação do iodo ocorre na presença de altas concentrações de iodo e corresponde ao efeito Wolff-Chaikoff (WOLFF; CHAIKOFF, 1948).

Também é sabido que se alta dose de iodeto for oferecida por um período de tempo mais prolongado ocorre um escape desse efeito. Acredita-se que a glândula tireóide sofra uma adaptação ao excesso de iodeto, retomando a normalidade da sua síntese hormonal, demonstrando a transitoriedade desse bloqueio. Foi sugerido que este mecanismo de escape decorra da diminuição do transporte de iodeto para o interior da célula folicular, de modo que o conteúdo intratireoidiano de iodo se tornaria insuficiente para sustentar o efeito de bloqueio de síntese de hormônios (WOLFF; CHAIKOFF, 1949; BRAVERMAN; INGBAR, 1963).

A diminuição da captação de iodeto e resposta tireóidea ao TSH parecem ser dependentes da formação de um intermediário iodado, ou seja, da organificação prévia do iodo. Há evidências de que este intermediário iodado seja um derivado lipídico. Entretanto, há controvérsias. O iodolípido pode ser derivado de plasmalogênios, como o 2-iodohexadecanal que representa o iodolípido mais abundante na tireóide (PEREIRA et al., 1990), ou do ácido aracdônico, como os iodoaracdonatos (PISAREV et al., 1988). Anteriormente, foi demonstrado que os iodoaldeídos inibem a geração de H₂O₂ na tireóide, e que a atividade NADPH oxidase é inibida pelo iodo-hexadecanal (OHAYON et al., 1994; PANNEELS et al., 1994).

Como a organificação do iodo encontra-se bloqueada durante o efeito Wolff-Chaikoff, a regulação das atividades TPO e NADPH oxidase pelo iodo *in vivo* merece investigação mais cuidadosa. Cardoso et al. (2001, 2002) demonstraram que a atividade geradora de H₂O₂ pela NADPH oxidase encontravam-se inibidas em pacientes com bócio difuso tóxico que receberam iodo no período pré-operatório. Todavia, nesses pacientes, a atividade TPO não estava inibida. Assim, provavelmente a inibição da biossíntese hormonal provocada pelo

aumento de iodo no tireócito é devida à inibição da geração de H_2O_2 e não da atividade TPO, como anteriormente sugerido.

Estudos em culturas primárias de tireócitos suínos corroboram os achados em humanos, demonstrando, inequivocamente, que a atividade NADPH oxidase está bloqueada na presença de iodo em altas concentrações (MORAND et al., 2003). Portanto, os dados indicam ser a oxidase tireóidea (ThOx) a enzima bloqueada durante o efeito Wolff-Chaikoff (VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004).

Independente do mecanismo intracelular acionado pelo iodeto em excesso, tanto o bloqueio da função tireoidiana, quanto o escape, parecem estar relacionados com um sistema intrínseco auto-regulatório altamente especializado, que protege a tireóide dos efeitos deletérios de doses elevadas de iodo, ao mesmo tempo em que garante o adequado suprimento de iodo para a biossíntese hormonal (WOLFF; CHAIKOFF, 1949; DOHÁN et al., 2003).

O TRH foi o primeiro fator liberador a ser identificado, purificado e sintetizado. Mais de 80% do TRH é extra-hipotalâmico, aparecendo nos centros cerebrais superiores, medula espinhal, trato gastrintestinal, retina, ilhotas pancreáticas, trato reprodutivo e placenta. Porém, a maior concentração é no hipotálamo. O TRH é um tripeptídeo (*glu-his-pro*), cuja liberação é inibida em ambientes quentes e estimulada em ambientes frios. Estresse fisiológico, fotoperíodo e estado nutricional, entre outros fatores, também controlam indiretamente a liberação de TRH (ENGELKING, 2010).

A regulação do TSH pela hipófise é controlada pelo TRH e pelos HTs, que formam a alça de *feedback* negativo. O TRH chega à hipófise anterior via sistema hipotálamo-hipófise. O TRH interage com receptores específicos da adenohipófise estimulando a secreção de TSH. O TRH é liberado de maneira pulsátil, e a sensibilidade das células tireotróficas em responder ao TRH depende do nível de T4 circulante. O TRH tem como ações principais sobre as células tireotróficas; a ativação da síntese de TSH, e sua liberação para o sangue. Além disso, o TRH ativa a síntese e a secreção da prolactina e, em situações patológicas (adenomas hipofisários), do hormônio de crescimento (CHASTAIN, 1982; STABENFELDT, 1992).

O TSH é uma glicoproteína, que contém 10% de carboidrato em sua molécula. É constituída por duas subunidades, alfa e beta. A subunidade alfa é comum às outras tropinas hipofisárias, enquanto a beta é a que confere especificidade de ação. Em condições fisiológicas, a síntese da subunidade alfa é feita em excesso quando comparada com a beta, cuja biossíntese é o fator limitante para a produção do hormônio primário. Uma vez sintetizado pelos tireotropos basofílicos da adeno hipófise o TSH é armazenado nos grânulos

secretórios e liberado à circulação, também por ação do TRH, segundo as necessidades do organismo (STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004; ENGELKING, 2010).

A vida média sérica do TSH é relativamente curta, da ordem de 10 a 15 minutos. Essa vida média é diminuída quando a molécula de TSH carece de carboidratos, especialmente o ácido siálico (STABENFELDT, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004).

O TSH mantém a estrutura, o crescimento e a atividade secretora da tireóide ao intensificar a atividade do *shunt* da hexose monofosfato (a forma reduzida do dinucleotídeo de nicotinamida-adenina-fosfato é necessária para o reaproveitamento de I⁻), da glicólise, da síntese protéica, da atividade do ciclo de ácido tricarboxílico e do consumo de oxigênio. Também reforça a captação de iodo tireoidiano a partir do plasma, aumentando, assim, a síntese de T4 e T3 (ENGELKING, 2010).

A somatostatina e a dopamina (a partir do hipotálamo) inibem a liberação de TSH, ao passo que a noradrenalina (liberada em resposta ao estresse) e a histamina estimulam a liberação TRH, a partir dos centros cerebrais superiores. A resposta hipofisária ao TRH é reduzida pelo cortisol e hormônio do crescimento, mas reforçada pelo estrogênio (ENGELKING, 2010).

2.5. Iodo em Dietas Comerciais para Gatos

2.5.1. Iodo e disfunções da tireoide em gatos

A tireotoxicose humana é causada pelo excesso de consumo de iodo (através da água, alimentos ou leite) após um período de deficiência de iodo, principalmente quando há uma alteração tireóideana concomitante, como o bócio nodular tóxico. No bócio nodular tóxico, os folículos tireóideanos afetados agem autonomicamente, sem a regulação pelo mecanismo de *feedback*, aumentando a disponibilidade de iodo como substrato e assim permitindo o aumento da produção dos HTs além do requerimento metabólico (STANBURY et al., 1998).

Em gatos, fatores nutricionais foram sugeridos como potenciais agentes indutores de hipertireoidismo (SCARLETT, 1994).

A ingestão de alimentos contendo altas concentrações de iodo é sugerida como uma possível causa para o aumento do hipertireoidismo em felinos domésticos. Também substâncias que alteram o sistema endócrino como metais pesados (ex. o mercúrio) e hidrocarboneto clorado (ex. bifenil policlorado) foram detectados em alimentos enlatados

comerciais de cães e gatos (BOYER et al., 1978) e podem estar envolvidas na gênese do hipertireoidismo.

O hipertireoidismo felino assemelha-se a tireotoxicose induzida pelo iodo em humanos e coelhos. Gatos sem doença tireoidiana subjacente toleram uma maior quantidade de iodo adicionada em sua dieta (até 5000 μ g iodo por dia), enquanto que aqueles alimentados da mesma forma, mas com doença tireoidiana e/ou deficiência de iodo tem demonstrado sinais clínicos de hipertireoidismo (WEBSTER; CHESNEY, 1928; SCOTT, 1964; BRAVERMAN; UTIGER, 1996; HAY; MORRIS, 1996; ROTI; BRAVERMAN, 1997).

O papel do iodo no hipertireoidismo felino não está bem esclarecido. A deficiência ou o excesso de iodo têm sido sugeridos por diferentes autores como um importante fator de desenvolvimento de disfunção tireoidiana, em especial hipertireoidismo mediante dieta contendo níveis elevados desse elemento (TARTTELIN; FORD, 1994).

Casos de hipotireoidismo foram relatados em felinos, incluindo leões e gatos domésticos alimentados com dietas compostas apenas por carne e com baixo teor de iodo (RATCLIFFE, 1956; GREAVES; SCOTT; SCOTT, 1959; FIENNES; GRAHAM-JONES, 1960).

A função da tireóide no gato, quando avaliada pela mensuração das concentrações séricas de T4 livre, é agudamente responsiva as mudanças na ingestão de iodo (KYLE et al., 1994). Há evidências de que a alta ingestão de iodo possa eventualmente levar ao hipertireoidismo, particularmente se a ingestão excessiva for seguida de um período de deficiência (STUDER; GERBER, 1991).

O iodo presente em alimentos comerciais para gatos variou amplamente, e as maiores variações ocorreram nos alimentos enlatados que podem conter até dez vezes mais iodo que as reações secas (MUMMA et al., 1986).

O primeiro estudo epidemiológico (SCARLETT; MOISE; RAYL, 1988) revelou associação entre o hipertireoidismo em gatos e o consumo de alimentos enlatados. Posteriormente foi evidenciado que o consumo de alimentos enlatados aumentou de 2 a 3 vezes o risco de desenvolvimento de hipertireoidismo (KASS et al., 1999).

Em um estudo realizado por Johnson et al. (1992) observou-se que a concentração de iodo de 23 diferentes tipos de alimentos enlatados para gatos disponíveis na Nova Zelândia variou enormemente, de valores abaixo de 0,37 μ mol/Kg a 41,8 μ mol/Kg. Em 5 tipos diferentes de ração seca os teores variaram de 5,06 μ mol/Kg a 7,0 μ mol/Kg.

No mesmo período, Ranz et al. (1992) avaliaram o conteúdo de iodo em 92 rações comerciais para felinos na Inglaterra. Adicionalmente o teor de matéria seca (MS) e a energia

metabolizável (EM) foram calculados. As variações de iodo nos alimentos comerciais foram de 30 vezes, variando de um mínimo de 218 ao máximo de 6356 µg/iodo/kg/MS.

Martin et al. (2000), observaram associação entre idade e a preferência por certos sabores de alimentos enlatados, como peixe e fígado, com o aumento de hipertireoidismo em gatos. Os autores destacaram que rações contendo peixe em sua formulação podem conter as mais altas concentrações de iodo.

Edinboro et al. (2004), concluíram que o aumento da prevalência para o hipertireoidismo não é somente o resultado do aumento da idade da população de felinos e que o uso de alimentos enlatados pode estar envolvido na etiologia da doença.

Olczak et al. (2005) enfatizaram a possibilidade de que repetidas flutuações ou ciclos de altas e baixas concentrações na ingestão de iodo possam ativar a tireóide, eventualmente levando a hiperplasia, alterações adenomatosas e hipertireoidismo. Destacaram ainda que é improvável que a constante ingestão excessiva de iodo seja a única causa do hipertireoidismo, uma vez que o iodo não seria responsável por protelar ou progredir o curso natural da doença. Contudo, uma vez que se tenha desenvolvido um nódulo tireóideano que secreta autonomicamente, a suplementação com iodo pode então exacerbar ou causar tireotoxicose progressiva e permanente.

2.5.2. Necessidades de iodo

Em humanos a necessidade de iodo na dieta é de 150 a 200 µg/dia. Quantidades menores que 50 µg/dia levam à carência deste elemento, com conseqüente hipofunção tireoidiana. Por outro lado, quantidades maiores que 1.000 µg/dia podem levar à maior prevalência de doenças tireoidianas autoimunes (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2004).

No Brasil, a exigência da adição de pequenas quantidades de iodo no sal para consumo humano é uma das estratégias Programa Nacional para Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo - Pró-Iodo, criado por meio da Portaria n.º 2.362, publicada em 01 de Dezembro de 2005.

De acordo com a Resolução RDC nº 130 de, 26 de maio de 2003, somente será considerado próprio para consumo humano o sal que contiver teor igual ou superior a 20 mg até o limite máximo de 60 mg de iodo por kg de produto.

O monitoramento da segurança e do controle da etapa de iodação do sal ocorre por meio da realização de inspeções sanitárias nos estabelecimentos beneficiadores e pelo monitoramento do teor de iodo em amostras de sal. Dados da Agência Nacional de Vigilância

Sanitária indicam que em 2009 e 2010, mais de 95% do sal comercializado no país apresentava teor de iodo satisfatório (ANVISA, 2009).

A responsabilidade da regulamentação das rações para cães e gatos é do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento prevista no Decreto nº 76.986 de 6 de janeiro de 1976, que regulamentou a Lei nº 6.198, de 26 de dezembro de 1974, que dispõe sobre a inspeção e a fiscalização dos produtos destinados à alimentação animal. A Instrução Normativa Nº 09, publicada em 09 de julho de 2003 fixa e identifica as características mínimas de qualidade a que devem obedecer os alimentos completos e os especiais destinados a cães e gatos (BRASIL, 2003).

Quanto aos minerais, a legislação estabelece apenas os limites máximos e mínimos de cálcio e fósforo, não sendo estabelecidos limites para o iodo apesar de sua relevância na saúde humana e animal, no que se refere a deficiência e excessos.

Praticamente todas as dietas comerciais para gatos são suplementadas com iodo principalmente na forma de sal iodado, sal marinho, iodeto de potássio, iodeto de cálcio, e menos comumente ethylenediamine dihydriodide (COFFMAN, 1997), contudo não há legislação ou regras para controle dos teores de iodo nas dietas comerciais para cães e gatos no Brasil.

Em 1964 a suplementação de iodo necessária para prevenir disfunção da tireóide foi estabelecida em 150 a 400µg de iodo/dia. Nas décadas de 1970 a 1980 o NRC estabeleceu que a exigência para gatos adultos seria de 140-400 µg/kg de matéria seca (MS) e no mínimo de 350 µg/kg/MS para filhotes (NRC, 1986).

O *Feline Nutrition Expert Subcommittee of the Association of American Feed Control Officials* (AAFCO, 1999) definiu o nível mínimo de 350 µg de iodo por kg peso seco de uma dieta de 4.000 kcal/g para gatos em qualquer etapa da vida (crescimento, reprodutiva, manutenção).

Em 2006 o NRC atualizou as recomendações de iodo para cães e gatos com suplementação definida sobre a ingestão de 250 kcal de uma dieta contendo 350µg/I/1.000 kcal. As quantidades recomendadas para gatos pelo novo NRC (87,5 µg/dia) foram baseadas em três estudos (SCOTT et al., 1961; SMITH, 1996; RANZ et al., 2002), os quais segundo Wedekin et al. (2010) não atenderam aos critérios necessários para definir as necessidades nutricionais desse elemento.

Wedekin et al. (2010) avaliaram que o estudo de Scott et al. (1961) não foi conduzido com o objetivo de ser utilizado como parâmetro de exigência. A dieta utilizada foi deficiente em cálcio, vitamina A e desequilibrada na relação Ca:P. Assim, a dieta empregada contraria o

pressuposto que idealmente, a dieta utilizada na definição de necessidades de nutrientes deve variar apenas quanto ao nutriente em questão e deve satisfazer ou exceder as exigências mínimas para os demais nutrientes.

Ao analisarem os estudos que fundamentaram a definição dos requerimentos de iodo para gatos, Wedekin et al. (2010) destacaram a importância de que a dieta seja nutricionalmente equilibrada de forma a evitar interações negativas que podem aumentar a estimativa de exigência para o nutriente a ser avaliado.

No estudo de Smith (1996) a captação de iodo foi usada para definir as deficiências e/ou consumos. Embora a utilização do iodo marcado seja uma medida adequada para avaliação da função da tireóide, Wedekin et al. (2010) sugeriram que uma interpretação subjetiva dos dados cinéticos foi utilizada para prever a deficiência e a adequação. Parâmetros importantes como a excreção urinária e fecal dentre outros não foram avaliados, e todas as outras medidas do estudo (hormônio da tireóide, histologia da tireóide, ausência de sinais clínicos) sugeriram estado eutireóideo. Assim, nenhuma evidência foi encontrada para fundamentar as exigências de iodo para gatos adultos.

Também os estudos de Ranz et al. (2002) foram impróprios para estimar as necessidades de nutrientes segundo Wedekin et al. (2010). Primeiramente porque o tempo (7 dias) não foi suficiente para permitir a depleção e as adaptações homeostáticas visto que para alguns nutrientes, vários meses podem ser necessários para alterações da homeostase.

Recentemente, Wedekin et al. (2010) avaliaram por um período de 12 meses, 42 gatos eutireóideos com diferentes níveis de iodo suplementar (0,27 a 8,8 mg/I/kg) na dieta basal (0,23 mg/kg) com o objetivo de quantificar o requisito mínimo deste nutriente para gatos adultos e sugeriram uma exigência de iodo para gatos adultos em torno de 460 µg/kg/MS (0,46 mg/kg/MS), considerado o valor abaixo do qual não ocorreram alterações clínicas ou hormonais indicativas de disfunção tireoidea. Teores elevados (acima de 6,9 mg/kg) resultaram em redução dos valores séricos de T4 total e T3 total sugerindo efeito inibitório da atividade da tireóide mediante consumo prolongado de altas doses de iodo, contrariando a maioria dos trabalhos anteriores em que o excesso de iodo fora associado ao hipertireoidismo em gatos. A estimativa de requisito para gatos adultos calculada em 0,46 mg/I/kg foi menor que 1,4 mg/kg recomendada pelo NRC (2006) e não está em concordância com a exigência de outras espécies. Para cães, os níveis recomendados pelo NRC (2006) correspondem a 1,54 mg/kg de ração.

Análise do teor de iodo em alimentos comerciais para gatos em diferentes estudos (MUMMA et al., 1986; JOHNSON et al., 1992; RANZ et al., 2003) indica uma ampla variação e não conformidade com os requerimentos sugeridos em diferentes momentos.

Em um estudo, realizado em meados dos anos 1980 (MUMMA et al., 1986), os teores de iodo variaram entre 1,1 e 23,6 $\mu\text{mol/kg/MS}$ (0,27 e 5,9 mg/kg/MS). Em sete dos 13 alimentos comerciais analisados o teor de iodo ultrapassou as recomendações máximas.

Em um estudo realizado por Johnson et al. (1992) em que foram avaliadas as concentrações de iodo de 23 tipos de alimentos para gatos disponíveis na Nova Zelândia duas variedades de alimentos enlatados continham iodo em concentrações que excederam em muito o limite superior das concentrações recomendadas para gatos adultos na época, enquanto que em seis amostras o teor foi inferior ao limite de detecção (21.200 $\mu\text{g/kg}$).

Estudos foram realizados com o objetivo de avaliar o efeito de níveis baixos, médios e altos de iodo (TARTTELIN et al., 1992) e posteriormente com níveis baixos e altos de iodo/kg/MS (KYLE et al., 1994).

No primeiro estudo (TARTTELIN, et al., 1992), quando as dietas eram trocadas em intervalos de 15 dias, a concentração do T4 livre respondia inversamente a concentração de iodo, porém quando apenas duas concentrações de iodo foram oferecidas por um período de cinco meses, não houve diferença significativa nos níveis de T4 livre (KYLE, et al., 1994).

Em um ensaio de alimentação baseado na captação de iodo radioativo pela tireóide conduzido durante nove meses, 520 $\mu\text{g/I/kg}$ de alimento mostrou-se deficiente; 1.570 $\mu\text{g/iodo/kg}$ foi marginalmente suficiente, e 2.440 $\mu\text{g/iodo/kg}$ foi adequada para a função tireoidiana. Os níveis de T4 permaneceram dentro do intervalo de referência para todos os gatos com os diferentes níveis dietéticos de iodo (SMITH, 1996).

Na Alemanha foi realizado um estudo de 54 dias no qual a suplementação de iodo foi aumentada a cada sete dias, com variações de 40,8 a 190,8 μg de iodo/kg na dieta (RANZ et al., 2003). A excreção urinária e fecal de iodo foi determinada e os níveis de T4 total, T4 livre, T3 total e T3 livre diminuía de forma mais significativa com a maior concentração de iodo.

A principal hipótese é que na deficiência de iodo a estimulação crônica da tireóide para produzir hormônios leva à hipertrofia, eventual hiperplasia nodular e hipertireoidismo (DELANGE, et al., 1996).

Gatos filhotes alimentados apenas com coração bovino, que apresenta baixos níveis de iodo, desenvolveram hiperplasia seguida de atrofia da tireóide. Suplementação de 100 μg de

iodo/dia foi suficiente para prevenir a hiperplasia (ROBERTS; SCOTT, 1961; SCOTT; GREAVES; SCOTT, 1961).

No Brasil, a conformidade no que se refere aos teores de nutrientes informados no rótulo dos alimentos para cães e gatos não permite avaliar os níveis de iodo. Na literatura nacional não foi evidenciado nenhum artigo relatando a concentração de iodo em rações para gatos.

Em estudo recente (DONATI, 2010) em que foram analisados os teores de iodo em 56 amostras de rações secas para cães evidenciou teores abaixo de 0,07 mg/kg (8,92%), bem como níveis superiores a 3,0 mg/kg (5,36%) e um maior número de amostras com iodo entre 0,20 e 0,75 mg/kg (32,14%) ou com variação entre 0,75 e 1,5 mg/kg (30,36%) da ração. Das amostras analisadas 45,95% continham menos de 0,5 mg/kg, teores abaixo de 1/3 dos recomendados pelo NRC (2006) ou AAFCO (2008).

2.5.3. Exigências nutricionais de gatos

Carciofi et al. (2006) demonstraram diferenças importantes na composição nutricional declarada nos rótulos de alimentos econômicos, *standard* e *super-premium* e inadequações na composição nutricional (proteínas, fibra bruta, matéria mineral e extrato etéreo) dos produtos.

Conforme já destacado, não foram identificados estudos científicos analíticos de composição nutricional e adequação aos requisitos mínimos e máximos em rações de gatos. No entanto, em 2001 as dúvidas dos consumidores motivaram uma análise realizada pelo Inmetro em amostras de 22 marcas, sendo 11 para cães e 11 para gatos¹. O resultado mostrou que a tendência da qualidade dos produtos era boa, já que, à exceção de uma marca de ração para gato, todas as demais atendiam aos limites estabelecidos na legislação vigente na época. As não conformidades diziam respeito às informações das embalagens e foram constatadas em 50% das amostras.

Uma das premissas do Programa de Análise de Produtos é a repetição periódica de análises, com o intuito de verificar se houve alteração na tendência da qualidade dos setores produtivos. Nesse contexto, o Inmetro coordenou uma segunda análise em 2005, desta vez em amostras de 20 marcas de ração para cães e 11 rações para gatos, contando com auxílio técnico do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e da Associação Nacional dos Fabricantes de Alimentos para Animais de Estimação (Anfal Pet). Os ensaios

¹ <http://www.inmetro.gov.br/consumidor/produtos/racao2.asp#marcas>

permitiram constatar que 100% das amostras analisadas foram consideradas conformes à legislação específica de rações para cães e gatos. No entanto, 03 amostras de ração para cães e 03 amostras de ração para gatos foram consideradas não conformes ao Código de Proteção e Defesa do Consumidor, no que diz respeito à informação na embalagem do produto. Em todas a não conformidade foi relacionada ao cálcio, em níveis superiores aos limites declarados na embalagem e acima do máximo recomendado pela AAFCO (2008).

O valor energético dos alimentos, bem como os requisitos de energia de cães e gatos, até agora tem sido expressos em termos de Densidade Energética (DE) ou EM (NRC, 2006; AAFCO, 2008; FEDIAF, 2008).

Sobre a base de μmol de iodo/kcal de EM, a quantidade de iodo consumida diariamente por um gato pode ser estimada a partir dos seus requerimentos de energia diária, utilizando-se as instruções contidas no rótulo dos alimentos (BRASIL, 2003).

A Instrução Normativa 09/2003 do Ministério da Agricultura (BRASIL, 2003), recomenda para o cálculo da estimativa da EM dos alimentos pet a utilização da equação de Atwater, assumindo coeficiente de digestibilidade aparente constante para cada fração analisada, independente da qualidade e composição da ração. Segundo esta equação matemática cada grama de carboidrato, proteína e gordura da ração geram respectivamente 3,5 kcal, 3,5 kcal e 8,5 kcal.

Os fatores de Atwater são imprecisos para dietas com baixo teor de gordura e alto teor de fibras (LOU et al., 2009). Existem outras equações matemáticas propostas para estimar a EM dos alimentos para cães e gatos, baseadas na estimativa da digestibilidade aparente da energia pelo conteúdo de fibra bruta presente na matéria seca, as quais melhoram a precisão da predição (KIENZLE, 2002).

Apenas uma parte da energia está disponível e útil para o animal. Alguma energia é perdida nas fezes, urina, gases, e em forma de calor. O primeiro ponto a ser considerado na biodisponibilidade de energia dos alimentos é a digestibilidade. Quando as perdas de energia fecal são descontadas da EB, o conteúdo de energia digestível (ED) aparente dos alimentos é obtido. Inúmeros fatores afetam a digestibilidade dos alimentos (SHIELDS, 1993).

Não só a espécie, mas também raça, sexo, idade, atividade, estado fisiológico, saúde e as características individuais podem afetar a digestibilidade que varia também com composição de nutrientes. Digestibilidade de gorduras é geralmente maior do que a das proteínas. Carboidratos do conteúdo de células vegetais geralmente apresentam digestibilidade intermediária, enquanto os carboidratos da parede celular não estão disponíveis para as enzimas digestivas do intestino delgado de cães e gatos, embora possa, em

certa medida, ser fermentado no intestino grosso. A energia potencial que um alimento pode fornecer após a oxidação completa da matéria orgânica é conhecida como energia bruta (EB). A quantidade de energia depende da proporção de gordura, proteínas e carboidratos, que, em média, têm um teor de EB de 9,4; 5,7 e 4,1 kcal/g, respectivamente (NRC, 2006).

Visto que a densidade de energia (DE) da dieta determina a quantidade de alimento a ser fornecida ou ingerida e, conseqüentemente, a concentração de outros nutrientes (aminoácidos, minerais, vitaminas), os métodos que utilizam a EM pela estimativa da digestibilidade aparente parecem mais adequados para atendimento das necessidades dos animais (CASTRILLO; HERVERA; BAUCCELLS, 2009).

Bazolli; Carciofi e Vasconcelos (2004) realizaram um experimento com o objetivo de determinar *in vivo* a EM de alimentos *Premium* e *Super Premium* para cães e a comparação com a estimativa da EM pelas equações matemáticas utilizando o fator de Atwater modificado e a proposta por Kienzle (2002). A EM na matéria original obtida no ensaio *in vivo* foi de 3.018 kcal/kg e 3.974 kcal/kg para o alimento *Premium* e *Super Premium*, respectivamente. A EM calculada pela equação de Atwater modificada, considerando os valores de proteína bruta (PB), extrato etéreo (EE) e extrativo não nitrogenado (ENN) declarados nos rótulos foi de 2.990 kcal/kg e 3.440 kcal/kg para o alimento *Premium* e *Super Premium*, respectivamente. A EM estimada por meio da equação proposta por Kienzle (2002), utilizando os valores declarados foi de 3.103 kcal/kg e 3.435 kcal/kg para o alimento *Premium* e *Super Premium*, respectivamente.

Os autores concluíram que os fatores de Atwater modificado e de Kienzle (2002) foram satisfatórios para a estimativa da EM através da declaração de conteúdo dos rótulos para o alimento *Premium*, mas com subestimação do valor para o alimento *Super Premium*. Como conseqüência o fornecimento do alimento *Super Premium* pode levar à ingestão de energia maior do que a necessária, ocasionando obesidade.

Para estimativa da quantidade de nutrientes consumida pelo requerimento diário de energia e informações contidas nos rótulos das embalagens considera-se requerimento diário de energia, definido pela constante K multiplicada pela energia requerida em repouso ($70 \text{ BW}^{3/4}$) onde BW é o peso em kg e a constante para manutenção de gatos adultos é 1,3 (GROSS, et al., 2000). Assim, para um gato adulto de 4,0 kg, o requerimento diário de energia é 257,4 kcal/dia (EDINBORO; SCOTT-MONCRIEFF; GLICKMAN, 2010).

2.6. Síndromes Clínicas Associadas à Disfunção da Tireóide

2.6.1. Hipertireoidismo

O primeiro diagnóstico definitivo de hipertireoidismo em gatos segundo Peterson e Ward (2007) foi realizado por Peterson em 1979 em Nova Iorque. Desde então, a incidência da doença tem aumentado, atingindo proporções epidêmicas (EDIMBORO et al., 2004), em parte devido ao desenvolvimento na capacidade de diagnóstico, mas também devido a um aumento de ocorrência (PETERSON; WARD, 2007), ou ainda decorrente do envelhecimento da população felina e do aumento do conhecimento da doença (MOONEY, 2010).

A) Prevalência

A incidência de hipertireoidismo em gatos varia em diferentes países, sendo atualmente a endocrinopatia mais comum em felinos de meia idade a idosos, na América do Norte, Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia (DE WET et al., 2009). Mais recentemente, os investigadores no Japão também relataram um número crescente de casos (MOONEY, 2010).

Edimboro et al. (2004) observaram que em 20 anos a prevalência aumentou de 0,06% para 0,3% e a prevalência por consulta foi de 2,1%.

Mooney (2010) refere-se a estudos em que a incidência entre os gatos mais velhos é de 8,9% no Japão, 11,4% na Alemanha e 17,4% no Reino Unido. No entanto, a doença parece ser muito menos comum em países como Espanha e Hong Kong (WAKELING et al., 2009; DE WET et al., 2009).

Embora sejam cada vez mais frequentes os estudos experimentais (CARDOSO et al., 2005; COSTA et al., 2006; CUNHA, 2007), no Brasil ainda existem poucos casos relatados (HAIPEK et al., 2004; CARLOS; ALBUQUERQUE, 2005; CUNHA et al., 2007) e estudos epidemiológicos do hipertireoidismo em gatos (FARIA, 2009). Acredita-se que essa baixa incidência de casos diagnosticados esteja relacionada ao aumento recente da população felina nos centros urbanos, à baixa procura pelos serviços veterinários e ao pouco conhecimento, dessa doença em felinos no Brasil.

B) Etiologia / Fatores de Risco

Até o momento, o fator subjacente responsável pela disfunção da tireóide permanece obscuro e provavelmente o hipertireoidismo é multifatorial. Numerosos estudos têm indicado fatores de risco ambientais (toxinas bociogênicas) e nutricionais (iodo na dieta), que podem desempenhar um papel etiopatológico importante (PETERSON; WARD, 2007). Fatores imunológicos também podem influenciar em sua patogênese (LURYE, 2006).

Segundo Peterson et al. (1983) o aumento bilateral da glândula tireóide ocorre em 70% dos gatos com hipertireoidismo. Como não há conexão entre os dois lobos tireoidianos, postula-se que fatores circulantes como imunoglobulinas, iodo, toxinas ou agentes bociogênicos possam interagir, causando a afecção tireoideana no gato.

Diets contendo quantidades excessivas ou deficientes em iodo ou contendo grandes quantidades de selênio têm sido implicadas na gênese do hipertireoidismo em gatos. Dieta de gatos composta exclusiva ou principalmente de comida enlatada tem sido frequentemente relacionada ao hipertireoidismo felino, com destaque para certas variedades de alimentos enlatados à base de peixe, fígado, miúdos ou sabores (EDIMBORO et al., 2010).

A concentração de iodo contido na comida enlatada é extremamente variável (MOONEY, 2002). Gatos que se alimentam de ração enlatada e aqueles que usam granulado sanitário têm um aumento significativo no risco de desenvolver hipertireoidismo (MARTIN et al.; 2000; EDINBORO et al., 2004).

Também são implicados como causas prováveis os produtos usados no revestimento das latas, que utiliza o bisfenol em seu processo. Estes compostos são metabolizados por glucoronidação para sua eliminação e esse metabolismo é particularmente lento na espécie felina (MOONEY, 2002; EDINBORO et al., 2004). Outros fatores listados incluem isoflavonas de soja, comuns em alimentos comerciais para gatos, inseticidas, herbicidas, fertilizantes e produtos químicos (EDIMBORO et al., 2004).

Dada a variedade de anormalidades e associações descritas é provável que mais de um fator esteja contribuindo para o seu desenvolvimento e patogênese. Também é importante destacar, que muitos dos fatores de risco também estão presentes em áreas onde o hipertireoidismo é relativamente incomum. Isto enfatiza a complexidade do problema e a importância de estudos para identificar a(s) causa(s) de hipertireoidismo em gatos.

Não há predisposição evidente entre raças, no entanto, vários estudos têm demonstrado que os gatos Siameses e Himalaia tem um menor risco de contrair a doença

(MOONEY, 2010), sugerindo um possível componente genético ou hereditário, pelo menos em algumas raças.

Estudos recentes têm evidenciado maior predisposição do sexo masculino (PETERSON; WARD, 2007).

A idade de apresentação varia entre 4 e 23 anos, com média de 13 anos, mas é raro em animais mais jovens (menos de 5%) (BOYD, 2004), embora tenha sido relatada em um gato de 8 meses (GUNN-MOORE, 2005).

C) Sintomas Clínicos

As alterações clínicas de hipertireoidismo são progressivas e mais da metade dos gatos apresentam essas alterações em seis meses a um ano antes de serem encaminhados ao veterinário. Isso ocorre devido à apresentação clínica inicial (aumento do apetite e hiperatividade) ser confundida com um estado saudável. A demora em diagnosticar a tireopatia pode levar ao estágio avançado da doença (FELDMAN; NELSON, 2004).

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 da afinidade aos receptores beta-adrenérgicos na superfície celular (FELDMAN; NELSON, 2004; CARDOSO et al., 2005).

A maioria dos gatos apresenta uma variedade de sintomas clínicos refletindo múltiplas disfunções nos órgãos, embora em alguns gatos um único sintoma clínico possa predominar. Os sintomas variam de leve a intenso, dependendo da duração do problema, da possibilidade de o gato lidar com o excesso do hormônio tireoidiano e da presença ou ausência de anormalidades concomitantes com outros órgãos. A doença é progressiva e insidiosa, e os sintomas, quando leves, podem ser considerados, por parte dos proprietários, como parte do processo normal de envelhecimento (MOONEY; PETERSON, 2009).

A apresentação clínica clássica inclui taquicardia, hiperatividade, emaciação progressiva, polifagia, diarreia, êmese, poliúria e polidipsia (GUNN-MOORE, 2005; BIRCHARD, 2006).

O estado hipermetabólico resulta em um aumento da contração e do consumo do oxigênio pelo miocárdio, do débito cardíaco e do gasto de energia, levando a uma hipertrofia cardíaca compensatória (SALISBURY, 1991). Na ausculta cardíaca pode-se evidenciar taquicardia, ritmo de galope, sopro sistólico e arritmia (PETERSON et al., 1983), que, após a correção do estado hipertireóideo, normalmente regridem (OLSON, 2001).

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 autoregulação da pressão sanguínea glomerular e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (OLSON, 2001). A hipertensão não é resolvida de imediato após a normalização de T4 total e quando esta for de moderada a severa pode ser tratada com atenolol ou algum inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) até que a pressão arterial normalize (TREPANIER, 2006).

A perda de peso ocorre em 90% dos casos e é secundária ao aumento do metabolismo basal, que requer maior demanda calórica e acarreta em uma ingestão maior de alimentos, levando à polifagia (FELDMAN; NELSON, 2004; CARDOSO et al., 2005).

Em casos avançados, pode ocorrer anorexia, devido à severa perda de peso, fraqueza e perda de massa muscular pelo catabolismo protéico (FELDMAN; NELSON, 2004).

O aumento da frequência de defecação e a diarreia são secundários à hipermotilidade intestinal, à polifagia e à má absorção, sendo geralmente acompanhados de esteatorréia (PETERSON et al., 1983). O vômito pode resultar da ação direta do hormônio tireóideo na zona quimiorreceptora bulbar (“zona de gatilho”) ou da distensão gástrica aguda, decorrente da grande quantidade de alimento ingerida rapidamente (FELDMAN; NELSON, 2004).

O hipertireoidismo aumenta a taxa de filtração glomerular, podendo ocorrer poliúria e polidipsia que mascararam uma insuficiência renal crônica (IRC) concomitante (LANGSTON; REINE, 2006).

Mayer-Roenne et al. (2007) relataram que o hipertireoidismo predispõe ao desenvolvimento de infecção do trato urinário (ITU). Provavelmente não existe envolvimento da IRC em sua patogênese, pois não há uma relação da ITU com a proteinúria e tampouco com a baixa densidade urinária.

A astenia muscular, que ocorre em menos de 15% dos casos, pode ocorrer devido à hipocalemia e/ou à deficiência de tiamina (vitamina B1) que são induzidas pela tireotoxicose (FELDMAN; NELSON, 2004). A hipocalemia, presente em 32% dos gatos hipertireóides, ocorre devido à elevação dos hormônios da tireóide e liberação de catecolaminas, estimulando o movimento do potássio do espaço extracelular para o intracelular (NAAN et al., 2006).

Problemas dermatológicos ocorrem em 40% dos gatos, podendo apresentar alopecia pelo excesso de lambedura e/ou à avulsão pilar, devido à intolerância ao calor ou pêlos emaranhados em razão da ausência de auto-higienização, em casos de apatia (FELDMAN; NELSON, 2004).

Em alguns casos os gatos podem se apresentar com apatia ou depressão e anorexia, em vez de hiperatividade e polifagia. Em gatos, o hipertireoidismo apático também tem sido associado com insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, doenças não tireoidianas concomitantes e graves, como insuficiência renal ou neoplasia, podem ser fatores complicantes. É importante investigar outras doenças nos gatos com apatia, pois estas podem alterar a escolha do tratamento ou o eventual prognóstico (MOONEY; PETERSON, 2009).

D) Diagnóstico

Deve-se investigar a ocorrência de hipertireoidismo em todos os felinos de meia idade ou idosos que apresentem histórico de perda de peso, principalmente quando for evidenciada polifagia (GUNN-MOORE, 2005).

O diagnóstico é normalmente realizado usando-se a combinação de sinais clínicos, palpação da tireóide, testes laboratoriais ou de imagem (PETERSON, 2006). Os testes de função tireoidiana específica são sempre necessários para confirmar o diagnóstico (MOONEY; PETERSON, 2009).

Uma variedade de procedimentos é recomendada para a investigação do hipertireoidismo. A maioria é útil para dar suporte ao diagnóstico, mas podem ser particularmente úteis se doenças concomitantes são suspeitas, e um rigoroso prognóstico é exigido (MOONEY; PETERSON, 2009).

O exame físico geralmente revela uma má condição clínica, uma pelagem opaca e um aumento palpável da glândula tireóide (GUNN-MOORE, 2005; FERGUSON; FREEDMAN, 2006). Norsworthy et al. (2002a) caracterizaram as glândulas tireóides por tamanho, utilizando escores de zero a seis, sendo zero não palpável, e 1, 2, 3, 4, 5 e 6, as glândulas palpáveis com 0,5 cm; 0,75 cm; 1,0 cm; 1,5 cm; 2,0 cm e 2,5 cm, respectivamente. Esses autores relataram o aumento do hormônio tiroxina a partir do escore quatro.

Ferguson e Freedman (2006) recomendaram o acompanhamento semestral em gatos com lobos classificados de 1 a 3 e tratamento em gatos com lobos classificados acima de 4.

O achado de um ou mais lobos tireóideos aumentados no exame físico não pode definir se o animal é hipertireóideo, pois o aumento da tireóide ocasionalmente pode ser encontrado em gatos sem alterações clínicas e sem evidência laboratorial da doença (NORSWORTHY et al., 2002b). Apesar de alguns gatos com aumento da tireóide permanecerem eutireóideos por longos períodos de tempo, muitos eventualmente desenvolvem o hipertireoidismo (PETERSON, 2006).

E) Exames laboratoriais

A alteração hematológica mais freqüente é a eritrocitose, ocorrendo em 47% dos gatos hipertireóideos. Essa alteração é ocasionada pelo elevado consumo de oxigênio e pelo estímulo beta adrenérgico sobre a medula óssea, elevando a eritropoese (MOONEY, 2001).

O aumento das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase) ocorre em 90% dos casos. No entanto, estas retornam para os valores de referência após o tratamento. Esse aumento ocorre provavelmente em decorrência da má nutrição, da insuficiência cardíaca congestiva, da anóxia hepática e do efeito tóxico direto dos hormônios tireoidianos no fígado (MOONEY, 2001).

Freqüentemente, evidencia-se azotemia e hiperfosfatemia (PETERSON et al., 1983). Nenhuma nefropatia específica é atribuída ao hipertireoidismo. No entanto, acredita-se que o aumento da pressão do capilar glomerular e da proteinúria em gatos com hipertireoidismo possa contribuir para a progressão da doença renal (LANGSTON; REINE, 2006).

A mensuração de T4 total é comumente a mais utilizada para confirmar o diagnóstico de hipertireoidismo em gatos (MOONEY, 1996, PETERSON et al., 2001). Quando o seu valor está aumentado, o resultado é extremamente específico para o diagnóstico de hipertireoidismo felino (PETERSON, 2006).

A maioria dos felinos hipertireóideos apresenta uma elevação na concentração do T4 total circulante, de até 20 vezes o limite superior do intervalo de referência (MOONEY; PETERSON, 2009). No entanto, um resultado dentro da normalidade não descarta o hipertireoidismo, uma vez que podem ocorrer flutuações circadianas dos valores séricos de T3 e T4 ou diminuição nas concentrações de T4 total no decorrer de enfermidades concomitantes não tireoidianas, tais como nefropatia, diabetes, neoplasia, hepatopatia e outras afecções crônicas (SALISBURY, 1991; PETERSON et al., 2001).

Flutuações nos níveis de hormônios da tireóide podem tornar o diagnóstico difícil em alguns gatos (PETERSON et al., 1987; BROOME; FELDMAN; TURREL, 1988; FOX; BROUSSARD; PETERSON, 1999; PETERSON, 2006). No entanto, a dificuldade diagnóstica ocorre principalmente nos casos de hipertireoidismo leve (mínimos sinais clínicos e valores de T4 discretamente acima dos valores de referência), nos quais a concentração de T4 pode flutuar dentro e fora dos valores normais (FELDMAN; NELSON, 2004).

Se houver suspeita de hipertireoidismo em um gato com valores de T4 e T3 dentro da normalidade, o T4 deve ser repetido dentro de no mínimo uma a duas semanas. Além disso,

doenças não tireóideas devem ser descartadas (FOX; BROUSSARD; PETERSON, 1999; PETERSON, 2006;). Se o valor de T4 persistir dentro de um valor normal e o hipertireoidismo ainda for suspeitado, deve-se considerar o teste de supressão por T3 ou teste de estimulação do TRH (BROUSSARD; PETERSON; FOX, 1995; PETERSON, 2006; FOX; BROUSSARD; PETERSON, 1999).

A determinação de T4 livre por diálise é um teste diagnóstico bastante útil em gatos com suspeita de hipertireoidismo e concentração de T4 total dentro dos valores de referência. É importante salientar que somente a alta concentração de T4 livre não pode determinar o diagnóstico definitivo, já que entre 6 e 12% dos casos pode haver falso positivo devido à alta sensibilidade deste (MOONEY, 1996; PETERSON et al., 2001).

A mensuração de T4 livre deverá ser avaliada sempre em conjunto com T4 total para evitar falsos positivos (PETERSON, 2006). Embora a determinação de T4 livre seja o mais sensível teste de diagnóstico para o hipertireoidismo, há alguns argumentos válidos contra sua utilização como substituto para o T4 total estimado. A diálise de equilíbrio é a técnica mais utilizada, mas é mais cara (MOONEY; PETERSON, 2009).

Um valor de T4 total médio a levemente elevado associado ao valor elevado de T4 livre é consistente com hipertireoidismo, mas um T4 total baixo associado ao valor elevado de T4 livre é associado à doença não tireoidiana (MOONEY, 2001).

O hipertireoidismo deve ser considerado em gatos com insuficiência renal crônica (IRC) e bócio que estejam apresentando T4 total e T4 livre no limite superior dos valores de referência, pois a IRC pode suprimir a concentração de tiroxina, podendo resultar em inabilidade de diagnosticar hipertireoidismo leve a moderado (LANGSTON; REINE, 2006).

Diferentes laboratórios apresentam distintos valores de referência para os HTs. Valores compatíveis com o diagnóstico de hipertireoidismo excedem 5,0 µg/dL (64,35 nmol/L).

Uma pequena porcentagem de gatos normais apresenta valores entre 2,0 e 5,0 µg/dL (25,74 - 64,35 nmol/L). No entanto, gatos hipertireóideos podem ter concentrações séricas de T4 dentro deste mesmo intervalo. Por esta razão, gatos com valores entre 2,0 e 5,0 µg/dL (25,74-64,35 nmol/L) devem ser considerados suspeitos uma vez que gatos normais, hipertireóideos e hipertireóideos com doenças não tireoidianas significativas podem apresentar valores dentro desta referência. Quando o valor de T4 total estiver dentro destes valores suspeitos, a decisão de prosseguir no diagnóstico de hipertireoidismo está na dependência do histórico, achados em exame físico e índice de suspeita da doença (FELDMAN; NELSON, 2004).

O mapeamento da tireóide com radionucleotídeo (Tecnécio-99) fornece uma fotografia de todo o tecido tireóideo funcional, permitindo o delineamento e a localização de áreas da tireóide funcionais e não funcionais (MOONEY, 2001; PETERSON, 2006). Tal exame é utilizado em gatos com apresentação clínica compatível com hipertireoidismo e concentrações séricas de T4 normais e para identificar presença de tecido tireóideo ectópico em gatos com sinais clínicos de hipertireoidismo e hipertiroxinemia, mas com ausência de nódulos palpáveis (MOONEY, 2001). Este método é considerado o melhor meio de contraste de imagem na rotina diagnóstica dessa enfermidade em gatos (PETERSON, 2006), porém tem uso limitado devido ao alto custo e à necessidade de equipamento computadorizado sofisticado (MOONEY, 2001; PETERSON, 2006).

O exame ultrassonográfico é uma boa ferramenta diagnóstica por ser pouco invasivo e de custo razoável. A ultrassonografia da tireóide é útil para verificar massa palpável na região cervical ventral (adenomas e carcionomas), bem como tecidos tireóideos ectópicos localizados na região cervical caudal ou dentro do mediastino cranial (WISNER; MATTOON; NYLAND, 2005).

No gato, o tamanho é semelhante ao de uma ervilha, medindo 2 cm no eixo maior (comprimento) e 0,2 - 0,3 cm de largura (WISTER; et al., 2005; KEALY; et al., 2011). Ecograficamente a glândula é definida como uma estrutura de contornos definidos, parênquima homogêneo e ecogenicidade mediana (CARVALHO, 2004), normalmente, inferior à da adventícia que a circunda e superior à musculatura cervical (CARVALHO, 2004; KEALY; MCALLISTER, 2005; DE MARCO; LARSSON, 2006).

Nos adenomas, principal causa de hipertireoidismo felino, as glândulas estão aumentadas e hipoecóicas, com ecotextura tanto homogênea quanto mista, e discretos infiltrados nodulares e aumento generalizado da glândula são observados. Algumas vezes podem ser observados cistos, que parecem estruturas anecóicas com septo hiperecócico (KEALY et al., 2011).

2.6.2. Hipotireoidismo

O hipotireoidismo se caracteriza por uma anormalidade estrutural e/ou funcional na glândula, que determina uma deficiência na produção dos hormônios tireoidianos, comum em cães e rara em gatos (FELDMAN; NELSON, 2004).

A) Etiologia

O hipotireoidismo iatrogênico normalmente resulta do tratamento do hipertireoidismo e é muito mais comum do que o de ocorrência natural. Ocorre após tireodectomias bilaterais, tratamentos com iodo radioativo e overdose de drogas anti tireóideas. A maioria destes gatos desenvolve apenas um decréscimo nas atividades (letargia) e ganho de peso como sintoma. O que para o proprietário parece melhora dos sinais hiperativos e emagrecimento resultante do hipertireoidismo. A reposição hormonal normalmente não é necessária a menos que o animal se torne extremamente apático, anorético ou sintomas dermatológicos comecem a aparecer (FELDMAN; NELSON, 2004).

O hipotireoidismo primário em gatos adultos não é muito documentado. Em 1993, Rand e colaboradores descreveram um caso de tireoidite linfocítica e sinais clínicos compatíveis.

Estudos histológicos de tireóides felinas revelaram alterações consistentes com o hipotireoidismo natural, incluindo: atrofia, tireoidite linfocítica, amiloidose, cistos ultimobranchial, cistos foliculares e bócio. Estas alterações sugerem que o hipotireoidismo deveria ser mais reconhecido na clínica de felinos, porém uma correlação entre os achados histológicos e clínicos não foram realizados neste estudo (FELDMAN; NELSON, 1987).

O hipotireoidismo congênito causando nanismo é mais comum do que o primário em gatos adultos. Casos de hipotireoidismo congênito incluem defeitos na biossíntese hormonal mais notadamente na organificação do iodo (STOLLEMA et al., 1991; JONES et al., 1992) e disgenesia da tireóide (PETERSON, 1989).

O hipotireoidismo congênito é bastante raro nos animais. Possivelmente a verdadeira incidência seja maior do que o relatado, uma vez que muitos filhotes afetados morrem nos primeiros dias de vida. A maioria dos casos decorre de hipoplasia ou disgenesia, ou disormonogênese. Tipicamente o hipotireoidismo congênito causa nanismo desproporcional, ajudando a distingui-lo do nanismo hipofisário, no qual o animal apresenta deficiência de hormônio do crescimento. Se houver suspeita de hipotireoidismo congênito, a interpretação dos valores para filhotes são maiores do que para os adultos. Filhotes de até 3 meses tem valores de T4 circulantes 2 a 5 vezes superiores aos adultos (DIXON, 2009).

O hipotireoidismo primário decorrente da atrofia glandular idiopática, ocorre quando a glândula é substituída por tecido adiposo, sendo talvez um estágio final da tireoidite linfocítica (CHASTAIN, 1997, 1999). Não existe infiltração inflamatória e sua causa é desconhecida, podendo ser uma doença degenerativa primária (GRAVES, 1998, IHLE, 1997).

A atrofia está relacionada a doenças auto-imunes da glândula tireóide (WEETMAN, 2004), dentre as quais destaca-se a tireoidite crônica linfocítica auto-imune como causa mais comum de hipotireoidismo em humanos (LINDSAY; TOFT, 1997).

Do ponto de vista clínico, a tireoidite crônica auto-imune apresenta-se principalmente sob duas formas: a forma atrófica e a forma com bócio ou tireoidite de Hashimoto (NORDMEYER; SHAFEH; HECKMANN, 1990). Na tireoidite crônica auto-imune atrófica a glândula é pequena, com infiltrado linfocítico e fibrose substituindo o parênquima glandular (MULLER et al., 1985; YOSHIDA et al., 1985; DAYAN; DANIELS, 1996).

Por definição, pacientes com a forma atrófica da tireoidite crônica apresentam volume glandular reduzido (DAYAN; DANIELS, 1996). Tipicamente, considera-se o parênquima tireoidiano hipocogênico quando seus níveis de ecos são menores do que nas glândulas submandibulares, ou aproximam-se àqueles dos músculos pré-tireoidianos (YOSHIDA et al., 1985; MÜLLER et al., 1985). A diminuição da ecogenicidade é provocada, provavelmente, pela redução da interface celular-coloidal dominante da tireóide, que representa o fator essencial na reflexão do som (MULLER et al., 1985). A redução da ecogenicidade indica alta probabilidade (93%) de diagnóstico de doenças auto-imunes da glândula tireóide (HAYASHI et al., 1986; PEDERSEN et al., 2000), sendo a hipocogenicidade ultra-sonográfica mais eficaz do que os anticorpos antitireóide para predizer o desenvolvimento de hipotireoidismo em humanos (RAGO et al., 2001).

As evidências de correlação entre os achados citopatológicos (infiltrado linfocítico) e a redução da ecogenicidade foram obtidas com auxílio da punção aspirativa por agulha fina. Esta técnica foi empregada para avaliar a área ocupada por infiltração linfocítica e fibrose de pacientes com tireoidite crônica auto-imune e observou-se forte correlação entre a presença difusa de infiltrado linfocítico e fibrose com a redução da ecogenicidade tireoidiana (YOSHIDA et al., 1985).

Outras causas menos comuns para o hipotireoidismo primário podem ser congênitas (deficiência de iodo, disgenesia ou agenesia da tireóide), neoplásicas e ou tireóidectomia em tumores tireóideanos, intoxicação pelo uso de drogas ou terapia com iodo radioativo.

O hipotireoidismo secundário, decorrente de uma deficiência de TSH, ocorre em menos de 5% dos casos (WHITE, 1997, WOLFSHEIMER, 1996).

O hipotireoidismo terciário ocorre pela deficiência na secreção de TRH o que provoca uma secreção insuficiente de TSH e atrofia folicular secundária da tireóide, ou ainda por neoplasia (WHITE, 1997, WOLFSHEIMER, 1996).

O aparecimento do hipotireoidismo foi associado ao excesso de iodo nas dietas comerciais, que prejudicaria a biossíntese dos hormônios tireoidianos. A diminuição da secreção dos hormônios tireoidianos resulta em baixos níveis plasmáticos de T4 e T3 e um aumento do TSH circulante. A diminuição da secreção dos hormônios é esclarecida por ação inibitória do iodo na formação do AMPc, e esta diminuição deve-se ao bloqueio da suplementação de H₂O₂ (CASTILLO et al., 2001a).

Em cães e gatos o hipotireoidismo é descrito como raro. A estimativa da prevalência do hipotireoidismo varia entre os estudos, mas o verdadeiro valor provavelmente situa-se entre 0,2 e 0,6% da população canina. A incidência de hipotireoidismo em gatos é evidentemente baixa. A causa mais comum de hipotireoidismo adquirido em gatos é a tireoidectomia bilateral realizada como tratamento para hipotireoidismo. Mesmo neste caso, o hipotireoidismo é, com frequência, de ocorrência temporária, devido à incidência de tecido tireoidiano acessório e, eventualmente, de hiperplasia compensatória (PANCIERA; CHASTAIN, 1997).

B) Sintomas clínicos

Os sinais clínicos mais comuns associados ao hipotireoidismo em gatos são letargia, inapetência e obesidade. Inapetência e letargia podem se agravar. Os sinais dermatológicos são bastante variados e em decorrência da falta de higienização do gato. Normalmente o pelo se torna seco, opaco, facilmente epilado e quase não repila. Alopecia nas pinas, pontos de pressão e na fase lateral e dorsal da base da cauda (PETERSON, 1989, RAND et al., 1993, SCOTT et al., 2001). Alopecia simétrica bilateral ou assimétrica, envolvendo a lateral do pescoço, tórax e abdomen pode ocorrer. Mixedema facial foi descrito em um gato com hipotireoidismo já adulto (RAND et al., 1993). Os sinais do hipotireoidismo congênito são similares ao dos cães, aparentam normais ao nascimento, mas tem falha no crescimento, cabeças grandes, pescoços largos e membros pequenos, outros achados incluem: letargia, deficiência mental, constipação, hipotermia, bradicardia e retenção dos dentes decíduos (FELDMAN; NELSON, 2004).

C) Diagnóstico

Antes de qualquer revisão dos vários testes disponíveis, é imperativo que três questões importantes sejam levadas em consideração. O hipotireoidismo é um diagnóstico clínico, não

apenas laboratorial. Os testes laboratoriais devem ser utilizados para sustentar ou refutar uma suspeita clínica, mas não podem ser utilizados de forma isolada. Nenhum dos atuais testes endócrinos é 100% preciso e não se deve subestimar a influência dos medicamentos comumente utilizados e das doenças não tireoidianas (NTi, non-thyroidal illness) sobre a glândula tireóide e os resultados do teste da tireóide (DIXON, 2009).

Há uma série de anormalidades bioquímicas e hematológicas associadas ao hipotireoidismo em seres humanos e também em cães. Estas incluem, mais comumente, hiperlipidemias e anemia (PANCIERA, 1994). No entanto, em razão da elevada incidência de anormalidades semelhantes em cães com NTi, o valor preditivo da maioria dos parâmetros de rotina do hipotireoidismo é relativamente baixo. O principal valor dos exames bioquímicos e hematológicos é principalmente ajudar na exclusão de NTi (DIXON et al., 1999).

D) Testes endócrinos

O T4 basal sérico tem sido, tradicionalmente, o principal elemento para o diagnóstico do hipotireoidismo e continua sendo uma excelente linha de teste diagnóstico (DIXON, 2009).

No hipotireoidismo primário canino, existe perda do *feedback* de regulação normal sobre a síntese e a secreção de hormônio tireoestimulante canino (TSHc) na hipófise. Como a grande maioria dos cães hipotireóides apresenta o hipotireoidismo primário, o aumento da circulação de TSHc é esperado. Existem evidências de que o TSHc costuma aumentar na fase inicial da disfunção tireoidiana, pois a glândula epifisária tenta compensar a progressiva falha da glândula tireóide (DIXON; MOONEY, 1999). Porém, a determinação do TSHc circulante isoladamente não é recomendada, pois apresenta sensibilidade e especificidade diagnóstica de aproximadamente 80% (PETERSON et al., 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998; DIXON, MOONEY, 1999). É, portanto, geralmente recomendado como teste de primeira escolha, juntamente com a determinação do T4 total. A especificidade combinada com uma diminuição do T4 total e um aumento do TSHc é maior que 95% (DIXON, 2009).

T4 livre é a fração metabolicamente ativa do T4 e representa a fração do hormônio que está disponível para os tecidos. Teoricamente, sua determinação deve fornecer o estado mais preciso do *status* da tireóide. O método utilizado para determinação do T4 livre é bastante importante. A diálise de equilíbrio é considerada um verdadeiro método de determinação e o procedimento é feito em duas fases. O teste demora mais tempo para ser concluído e é mais caro do que os métodos de análise de hormônio total (DIXON, 2009).

A especificidade do T4 livre é maior que 90% (DIXON, MOONEY, 1999), consideravelmente melhor do que o T4 total (menos provável de falso positivo). A sensibilidade é de 80%, que é inferior ao correspondente para T4 total (DIXON, 2009). Não há dúvidas que o T4 livre é também influenciado por certas drogas e NTi, embora em menor escala do que o T4 total. As concentrações de T4 livre só são alteradas por doenças graves e uso de drogas como fenobarbitais e glicocorticóide (DIXON, 2009).

A acurácia diagnóstica do T3 total é baixa e não oferece vantagens reais. Conseqüentemente, a determinação de T3 total raramente é necessária. O mau desempenho do diagnóstico de T3 total presumivelmente reflete o fato de que apenas aproximadamente metade da fração circulante é secretada diretamente da glândula tireóide, sendo o restante produzido pela desiodação do T4 nos tecidos periféricos. Esse processo é inibido por NTi e as sobreposições de valores de T3 em cães com hipotireoidismo e naqueles com NTi são, portanto, mais acentuadas ao que acontece com o T4 total (DIXON, 2009).

Outros testes dinâmicos da função da tireóide têm caído em desuso com o advento dos testes de TSHc e T4 livre.

O desenvolvimento de anticorpos contra o tecido normal tireoidiano, incluindo a tireoglobulina (TgAA), é um achado em cães com tireoidite linfocítica. O desenvolvimento de TgAA é causado por inflamação e destruição da glândula, com a conseqüente exposição dos seus componentes antigênicos. Nos últimos anos um método canino específico para estimar a TgAA tornou-se comercialmente disponível. Contudo nem todos os cães com hipotireoidismo apresentam tireoidite linfocítica e, mais de 1/3 dos cães hipotireóideos apresentam resultado positivo de TgAA (NACHREINER et al., 1998; DIXON, MOONEY, 1999 a) e eventualmente se tornam negativos (DIXON, MOONEY, 1999a).

A identificação de TgAA não fornece informação sobre a função tireoidiana. Uma vantagem é que não é afetado pelo tratamento concomitante com outras drogas (DIXON, 2009).

A análise da prevalência de TgAA demonstrou variações consideráveis entre raças e a idade dos animais (NACHREINER et al., 2002). Os resultados positivos apresentam pico em cães entre 4 e 6 anos, o que implica em menor valor do teste em animais mais velhos. O nível de anticorpos diminuiu posteriormente em razão da regressão do tecido tireoidiano e estímulo antigênico diminuído. Determinadas raças são super representadas pela tireoidite linfocítica entre elas: Setter inglês, Dálmata, Basenji, Old English Sheep Dog (DIXON, 2009).

O método de radioimunoensaio usado para determinação do T4 total em cães pode também ser usado para avaliação funcional da tireóide em gatos. O valor de referência varia entre laboratórios e diferentes autores.

Valores entre 1,0 e 4,0 µg/dL ou 10 e 40 ng/mL podem ser considerados normais segundo Singh et al. (1997) e Feldman e Nelson (2004). Para confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo ambos os autores consideram concentrações de T4 menores que 0,5 µg/dl ou 5 ng/ml, destacando que apenas uma dosagem baixa de T4 não confirma o diagnóstico.

Doenças não tireoidianas crônicas e drogas (glicocorticóides) podem falsamente baixar os níveis de T4. Portanto a interpretação do exame deve ser associada ao histórico, sinais clínicos e exame físico, e o conjunto das informações dá ao clínico uma suspeita para o hipotireoidismo ou estado de eutireóideo doente (FELDMAN; NELSON, 2004).

A mensuração do T3 não é utilizada na rotina clínica principalmente porque o T4 é eficaz no diagnóstico do hipertireoidismo e o T3 não identifica o hipotireoidismo. Presumivelmente os problemas para diferenciar os eutireóideos doentes dos hipotireóideos são comuns a cães e gatos. O T3 é um identificador de função tireoidiana de valor preditivo fraco, porque a maioria do T3 circulante é produzido pela desidatação do T4 em sítios extra tireoidianos (FELDMAN; NELSON, 2004).

Atualmente não há um teste específico para o TSH felino. Estudos com TSH canino podem ser úteis para avaliar a função da glândula em gatos suspeitos de hipotireoidismo, mas não são específicos e os resultados não exatos. Testes para detecção da tireoglobulina (TG) e anticorpos contra T3 e T4 não foram reportados para gatos e não estão disponíveis (FELDMAN; NELSON, 2004).

Alguns fatores podem interferir sobre os resultados das dosagens hormonais em gatos. Os efeitos da idade, sexo, raça sobre o T4 e T3 ainda é controverso (FELDMAN; NELSON, 2004). Uma variação diurna parece não ocorrer de forma tão relevante no gato, portanto o horário da coleta não interfere significativamente sobre o resultado (HOENING, FERGUNSON, 1983).

2.6.3. Síndrome do eutireóideo doente

O eixo hipotálamo-hipófise-tireóide é influenciado por estresse agudo e crônico e doenças crônicas graves (CHOPRA et al., 1983). As condições de liberação anormal dos HTs em pacientes criticamente doentes, na ausência de disfunção primária do eixo

hipotálamo-hipófise-tireóide tem sido denominada "síndrome do eutireóideo doente" (ESS). Uma designação alternativa é "síndrome da doença não-tireoidiana", ou NTIS.

Esses doentes, habitualmente em eutireoidismo clínico, mostram, quase sempre, valores baixos de triiodotironina total (T3), normais de tiroxina total (T4) e elevados de triiodotironina reversa total (T3r) e TSH normal (BOELEN et al., 2004; KIMURA et al., 2005; ABOZENA et al., 2008).

A diminuição dos HTs resulta da diminuição da secreção do TSH secundário à supressão do hipotálamo e da hipófise, do declínio da síntese do T4 pela diminuição da concentração ou da afinidade da proteína ligadora e pela inibição da deiodinação do T4 em T3, ou ainda, da combinação destes fatores. O significado fisiopatológico completo dessa diminuição da conversão periférica de T4 em T3, além da definição do real estado tireoidiano desses pacientes, são questões que ainda permanecem em aberto (WAR; MACIEL, 1999).

Por mais de três décadas, a interpretação destas mudanças tem sido debatida. Muitos observadores questionam se a mudança no nível dos HTs representa um hipotireoidismo verdadeiro, ou se é uma resposta benéfica.

Baixos níveis de T3 e T4 são fortes preditores de desfecho fatal. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são pouco conhecidos. No entanto, diversas alterações no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos são observadas nesta síndrome, destacando-se a redução da conversão de T4 em T3 (DAMIANI; DAMIANI, 2011).

Vários autores têm observado uma estreita relação entre as variações dos níveis dos HTs com a evolução clínica e correlação dos valores hormonais com o prognóstico (KAPTEIN et al., 1982; MACIEL et al., 1983; BRENT; HERSHMAN, 1986; LO PRESTI et al., 1989). Assim, a queda significativa dos valores de T4 estaria associada a uma evolução pior, enquanto que os doentes que apresentam T4 estável, geralmente, evoluem bem (WAR; MACIEL, 1999).

Geralmente o tipo e magnitude nas alterações dos HTs não são únicos para uma doença específica, mas refletem a severidade da doença ou o estado catabólico. Na doença leve, isso envolve apenas uma redução de triiodotironina (T3). No entanto, como a gravidade e a duração do aumento da doença, há uma queda em ambos os HTs T3 e tiroxina (T4) no soro sem elevação de TSH (KAPTEIN, 1988).

Atribui-se a queda do T3 a um fenômeno adaptativo de proteção do organismo agredido contra a depleção protéica. A queda do T4 ocorre, em virtude da competição, pela TG, entre o T4 e outras substâncias que atuam concomitantemente no sistema imunológico durante estados críticos na evolução de um paciente com uma doença grave (CHOPRA et al.,

1982; GUPTA 1986). Outro elemento favorável à teoria que a SDGE é um fenômeno adaptativo deriva do trabalho que demonstra que a reposição com T4 não melhora o prognóstico dos pacientes com doença sistêmica grave (BRENT; HERSHMAN, 1986).

Muitas vezes, este grupo de doentes apresenta não apenas diminuição de T3, mas também de T4. Quanto mais grave o estado do doente, menor o valor do T3 e do T4 circulantes, o que reflete, provavelmente, uma resposta imuno-endocrinológica ampla à doença ou à agressão (DAMIANI; DAMIANI, 2011).

Esta relação inversa é tão consistente que Ward e Maciel (1997) em estudo sobre o valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves, de acordo com dados de outros trabalhos da literatura sugeriram que os valores finais do T4 e do T3 deveriam ser utilizados como indicadores prognósticos no auxílio às decisões de conduta num paciente grave.

Doenças não tireoidianas causando a síndrome do eutireóideo doente já foram relatadas em gatos (MOONEY et al., 1996, PETERSON et al., 2001). As principais doenças relacionadas incluem: diabetes melitus, doenças gastrointestinais, doenças hepáticas, insuficiência renal e neoplasias. A influência das drogas não foi elucidada, embora glicocorticóides, e drogas antitireóideas possam efetivamente levar a este falso declínio dos Hts. Porém até que se prove o contrário, todas as drogas incriminadas na síndrome em humanos e cães também podem estar envolvidas na síndrome em felinos (FELDMAN; NELSON, 2004).

Segundo Peterson e Gamble (1988) na Leucemia Felina (FeLV) e na Imunodeficiência Felina (FIV) quando o animal for apenas portador assintomático é improvável a interferência nos níveis dos HTs, visto que o grau de declínio dos valores de T4 em gatos se relaciona mais com a gravidade, que com o tipo de doença.

Com o objetivo de determinar se os eixos hormonais são alterados em gatos infectados com o FIV e se o tratamento com zidovudina normaliza esses eixos, foi conduzido um estudo em que 20 gatos infectados com o FIV e em estágios similares da doença foram avaliados por seis meses. Um estudo transversal em que os 20 gatos foram divididos em dois grupos, sendo 10 tratados com Zidovudina (ZDV: 5 mg/kg/d, PO,q12h,por seis meses) e 10 não tratados. ACTH foi encontrado em concentração significativamente mais baixa ($p < 0,0001$) no grupo tratado enquanto o cortisol não diferiu significativa entre os dois grupos. Os níveis de T4 total e T4 livre apresentaram valores elevados em indivíduos não tratados ($p < 0,001$) em comparação com gatos tratados. O T3 não apresentou diferença significativa entre os dois grupos (GOMÉZ et al., 2011).

3. MATERIAL E MÉTODOS

De acordo com as diretrizes da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, este projeto foi submetido para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFRRJ (Protocolo nº 23083.011.000/2011-00), e seguiu os preceitos do Bem-estar Animal, assim como a legislação vigente para o uso de animais em pesquisa (Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008).

4. CAPÍTULO 1: TEORES DE IODO NA DIETA DE GATOS

4.1 MATERIAL E MÉTODOS

4.1.1. Teores de Iodo em Rações Comerciais de Gatos

Foram determinadas as concentrações de iodo (mg/kg) em 29 amostras das principais marcas de rações comerciais para gatos adultos, fabricadas por sete empresas, sendo 16 rações secas e 13 úmidas de diferentes sabores, comercializadas nas cidades do Rio de Janeiro, Seropédica e Resende e compradas no varejo em cinco lojas agropecuárias e Pet Shops.

Para análise as amostras de aproximadamente 500g foram encaminhadas, identificadas por letras (Seca - S ou úmida - U) e números (S1 a S16 e U1 a U13) em embalagens plásticas tipo zip lock® (rações secas) e nas próprias latas do alimento úmido (Figura 02) ao Laboratório do Centro de Qualidade Analítica (CQA)² em Campinas, São Paulo e analisadas quanto aos teores de iodo pelo método oficial de acordo com a AOAC (Official Methods of AOAC International, 18th edition, Official Method 920.202).

² CQA – Campinas: credenciado pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, ANVISA e INMETRO.



Figura 02: Acondicionamento de amostras de rações secas e úmidas para gatos adultos conforme enviadas para análise do teor de iodo.

4.1.2 Estimativa de consumo de iodo

A estimativa do consumo de iodo foi calculada com base nas recomendações de consumo por peso corporal, conforme constante no rótulo dos produtos e recomendações do NRC (2006) em relação ao teor de iodo analisado nas rações.

Os resultados foram utilizados para verificar se os teores de iodo das rações estão adequados às exigências nutricionais ou recomendações para gatos adultos, por cálculos de estimativas de consumo comparados com os valores descritos na literatura.

Para cálculo da ingestão diária considerou-se os valores de umidade, cinzas (matéria mineral), lipídios e proteína bruta, informados nos rótulos em atenção ao que estabelece o Regulamento Técnico sobre fixação de padrões de identidade e qualidade de alimentos, completos e alimentos especiais destinados a cães e gatos - Instrução Normativa Nº 09, de 9 de Julho de 2003 (BRASIL, 2003)³, item 3, Características de composição e qualidade; 3.1. Valores nutricionais para alimentos completos; 3.1.4. Para gatos adultos (Quadro 01).

³ Instrução Normativa n.º 09 de 09 de julho de 2003. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. Disponível em: www.jusbrasil.com.br/diarios/607021/dou-secao-1-09-07-2003-pg-12.

Quadro 01: Características de composição e qualidade; valores nutricionais para alimentos completos para gatos adultos segundo a Instrução Normativa Nº 9, de 9 de Julho de 2003 (BRASIL, 2003).

Níveis de garantia (%)	Tipo de alimento		
	Seco	Semi-úmido	Úmido
Umidade (máx.)	12,0	30,0	84,0
Proteína bruta (mín.)	24,0	19,0	4,4
Extrato etéreo* (mín.)	8,0	6,5	1,5
Matéria fibrosa (máx.)	5,0	4,0	2,0
Matéria mineral (máx.)	12,0	10,0	2,5
Cálcio (máx.)	2,4	2,0	0,4
Fósforo (mín.)	0,6	0,5	0,1

* A determinação de extrato etéreo deve ser submetida anteriormente à hidrólise ácida.

A Energia Metabolizável (EM) calculada de acordo com a fórmula a seguir:

EM igual (proteína (g) vezes 3,5**) mais (gordura (g) vezes 8,5***) mais (Extrato Não Nitrogenado vezes 3,5****), onde:

**proteína (g) igual g/kg dos níveis de garantia (Ex.: Proteína Bruta (mínimo) 25% igual 250 g/kg do produto);

*** gordura (g) igual g/kg dos níveis de no rótulo (Ex: Extrato Etéreo (máximo) 9,0% igual 90 g/kg do produto);

**** Extrativo Não Nitrogenado (%) - obtido pela diferença matemática dos níveis de garantia no rótulo, ou seja: [100 menos (% umidade mais % proteína bruta mais % gordura mais % fibra bruta mais % matéria mineral)].

4.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.2.1. Avaliação Nutricional e Disponibilidade de Iodo em Rações Comerciais

4.2.1.1. Nutrientes declarados nos rótulos

Quanto às características mínimas de qualidade a que devem obedecer os alimentos destinados a cães e gatos no Brasil os valores percentuais médios de proteína bruta (PB), extrato etéreo (EE), fibra bruta (FB), matéria mineral (MM), umidade e extrativo não nitrogenado (ENN) informados nos rótulos estavam de acordo com o que estabelece a IN 09/2003 (BRASIL, 2003) para rações secas (Tabela 01) e úmidas (Tabela 02) para gatos adultos. Destaca-se que os níveis de garantia informados para MM (máximo 2,5%) e PB (mínimo de 8,0%) para as rações úmidas foram coincidentes com os limites estabelecidos.

Individualmente, duas amostras de rações secas apresentaram valores informados em desacordo com a legislação. Em uma, os níveis de garantia de EE e FB estavam abaixo e acima dos valores de referência, respectivamente. Em outra, também a FB informada era

superior aos 5% estabelecidos pela legislação. Para as rações úmidas, todos os parâmetros estavam de acordo com o estabelecido.

Carciofi et al. (2006) demonstraram diferenças importantes na composição declarada nos rótulos de alimentos econômicos, *standard* e *super-premium* destinados a cães e inadequações na composição nutricional dos produtos. Os mesmos parâmetros (proteínas, fibra bruta, matéria mineral e extrato etéreo) avaliados por Donati (2010) estavam em conformidade com os níveis informados na embalagem e com o que estabelece a IN 09/2003 para rações de cães adultos.

Carpim e Oliveira (2009), avaliando a qualidade nutricional de 18 rações comerciais secas para cães adultos comercializadas em Rio Verde – GO, verificaram que das dez amostras de ração tipo *premium* analisadas, duas (20%) apresentaram teores de cinzas superiores a 12%. As oito amostras do tipo econômico analisadas apresentaram teores de umidade, cinzas, lipídios e proteína em conformidade com os limites permitidos pela legislação atual (BRASIL, 2003).

Silva; Barros e Souza (2010) ao avaliarem a qualidade nutricional de rações secas para cães adultos dos tipos combate, *premium* e *super premium* comercializadas em Lajeado – RS, em comparação com os valores indicados nos rótulos e limites estabelecidos pela legislação brasileira, identificaram que 100% das rações estavam em conformidade com os valores indicados nos rótulos, porém os teores de proteína e lipídios diferiram acentuadamente entre os três tipos de rações avaliados.

Tabela 01: Médias e valores percentuais de proteína bruta (PB), estrato etéreo (EE), carboidrato (CH), fibra bruta (FB), matéria mineral (MM), umidade e extrativo não nitrogenado (ENN) em 16 marcas / sabores de rações secas para gatos e valores máximos e mínimos estabelecidos pela Instrução Normativa 09 de 09 de julho de 2003 (BRASIL, 2003).

Amostra	PB %	EE %	FB %	MM %	ENN%*	Umidade %
S1	30	10	4	10	34	12
S2	30	10	4	10	34	12
S3	30	9	4,5	11,5	33	12
S4	30	9	4,5	11,5	33	12
S5	31	7B	6A	8,5	35,5	12
S6	31	9	3,5	8,5	36	12
S7	30	9	4	8,5	36,5	12
S8	30	9	4	8,5	36,5	12
S9	31	12,8	2	7,5	41,1	5,6
S10	31,8	12,8	1,8	6,9	41,1	5,6
S11	30	10	4	9	37	10
S12	26	8	5	12	37	12
S13	31	12	3,5	8	35,5	10
S14	36	15	2,5	7,5	27	12
S15	32	13	7,4A	8,1	29,5	10
S16	30	12	4	9	33	12
Média	30,6	10,5	4,0	9,1	35,0	10,8
Base MS	34	12,5	5	10	39	
IN 09/2003	Mín. 24	Mín. 8,0	Máx. 5,0	Máx. 12	-	Máx. 12

* Extrativo Não Nitrogenado (%) - obtido pela diferença matemática dos níveis de garantia impressos no rótulo, ou seja: [100 menos (% umidade mais % proteína bruta mais % gordura mais % fibra bruta mais % matéria mineral)].

B – Baixo, inferior ao limite mínimo estabelecido; A – alto, acima do limite máximo estabelecido.

Tabela 02: Médias e valores percentuais de proteína bruta (PB), estrato etéreo (EE), carboidrato (CH), fibra bruta (FB), matéria mineral (MM), umidade e extrativo não nitrogenado (ENN) em 13 marcas / sabores de rações úmidas para gatos e valores máximos e mínimos estabelecidos pela Instrução Normativa 09 de 09 de julho de 2003 (BRASIL, 2003).

Amostra	PB %	EE %	FB %	MM%	ENN %	Umidade %
U1	8	2	1,5	2,5	2	84
U2	7,5	2	2	2,5	2	84
U3	8	2	1,5	2,5	2	84
U4	8	2	1,5	2,5	2	84
U5	8	2	1,5	2,5	2	84
U6	8	2	1,5	2,5	2	84
U7	8	2	1,5	2,5	6	80
U8	8	3	1,5	2,5	5	80
U9	8	3	1,5	2,5	5	80
U10	8	3	1,5	2,5	5	80
U11	8	3	1,5	2,5	5	80
U12	8	3	1,5	2,5	5	80
U13	8	3	1,5	2,5	5	80
Média	8,0	2,5	1,5	2,5	3,7	81,8
Base MS	4,4	1,4	0,8	1,4	1,9	
IN 09/2003	Mín. 4,4	Mín. 1,5	Máx. 2,0	Máx. 2,5	-	Máx. 84

*Extrativo Não Nitrogenado (%) - obtido pela diferença matemática dos níveis de garantia impressos no rótulo, ou seja: [100 menos (% umidade mais % proteína bruta mais % gordura mais % fibra bruta mais % matéria mineral)].

Para rações de gatos não foram identificados estudos científicos analíticos de composição nutricional e adequação aos requisitos mínimos. No entanto, em análise realizada pelo Inmetro (2001) em 11 amostras de rações para gatos adultos, à exceção de uma marca, todas as demais atendiam aos limites estabelecidos na legislação vigente à época. Em uma segunda análise (2005), 100% das amostras foram consideradas conformes à legislação específica e três foram consideradas não conformes ao Código de Proteção e Defesa do

Consumidor, no que diz respeito aos bvalores de cálcio, em níveis superiores aos limites declarados na embalagem e acima do máximo estabelecido pela IN 09/2003.

Em concordância com os resultados obtidos nas análises realizadas pelo Inmetro (2005), também neste estudo duas amostras (marcas) de rações secas (10%) estavam não conformes no que se refere aos níveis de garantia declarados nos rótulos e limites mínimos e máximos estabelecidos pela legislação. Conforme evidenciado na Tabela 01, a não conformidade se refere aos teores de fibra bruta e estrato etéreo, acima e abaixo dos limites estabelecidos, respectivamente em uma e duas amostras.

Os alimentos secos têm em média 10,8% de umidade, logo possuem 89,2% de MS. Então, o nível médio de proteína de 30,6% deve ser convertido, pela divisão da proteína (30,6%) pela MS (89,2%) e 34% é a quantidade média de proteína em base de MS dos alimentos secos analisados. Os mesmos valores corrigidos para FB, EE, CH e MM correspondem a 5%, 12,5%, 39% e 10%, respectivamente.

Os alimentos enlatados com 81,8% de umidade em média (18,2% de MS) e 8% de proteína, tem 44% de proteína na MS. Os mesmos valores corrigidos para FB, EE, CH e MM correspondem a 8%, 14%, 19% e 14%, respectivamente, ou seja, mais proteína, mais fibra, mais gordura e mais carboidratos por kg de MS que a dieta seca. Logo as dietas úmidas possuem igualmente uma densidade energética (DE) maior.

4.2.1.2 Teores de iodo em rações secas e úmidas

Os gatos tendem a alimentar-se o suficiente para satisfazer suas necessidades de energia. A quantidade de alimentos que um gato deve comer diariamente para satisfazer as suas necessidades de energia varia em função da densidade energética do alimento e do peso corporal. Genericamente 257 kcal por dia são suficientes para atender às necessidades nutricionais de gatos adultos pesando em média 4 kg (EDINBORO; SCOTT-MONCRIEFF; GLICKMAN, 2010).

Neste estudo a EM foi calculada utilizando a equação de Atwater modificada conforme recomenda a IN 09/2003. Os cálculos foram realizados pressupondo os valores estabelecidos na equação de Atwater, sendo 3,5, 8,5 e 3,5 kcal/g de proteína, carboidrato e gordura (ENN), respectivamente.

Considerando que a composição nutricional informada nos rótulos era correta, a EM para dietas secas e úmidas variou de 2.511 a 4.250 e 3.400 a 4.250, respectivamente.

A escolha de um bom alimento é essencial para manutenção da saúde dos animais, pois através de uma nutrição adequada é possível prevenir, retardar e tratar diversas doenças (CASE et al., 1998). Assim, as informações do rótulo, são essenciais para uma compra segura, visto que os animais podem apresentar doenças decorrentes do consumo de rações com nutrientes deficientes, em excesso ou desbalanceadas.

Destaca-se que em geral os requisitos de nutrientes são estabelecidos para uma dieta com 3,5 a 4,0 kcal/g de MS (3.500 a 4.000 kcal/kg da dieta). Conforme relatado por diversos autores observou-se neste estudo dietas com EM em níveis acima e abaixo desses valores (CARCIOFI et al., 2006; ALVARADO et al., 2008; CARPIM; OLIVEIRA, 2009; SILVA; BARROS; SOUZA, 2010), o que na prática resulta em ingestão de quantidades diferenciadas de alimentos.

A análise do teor de iodo em 29 amostras de ração para gatos adultos (Tabela 03), comercializadas no Rio de Janeiro não evidenciou uma variação tão ampla como descrito por Johnson et al. (1992), Ranz et al. (1992) e Martin et al. (2000).

Os teores de iodo variaram entre 2,7 e 3,4 mg/kg/MS nas rações secas e de 2,9 a 4,0 mg/kg/MS nas rações úmidas com médias de 2,95 e 3,4 mg/kg/MS para rações secas e úmidas respectivamente, com diferença significativa a 99% de confiança ($p=0,00086$).

Das amostras analisadas oito (27,6%) especificavam na embalagem o nível de garantia (máximo) de iodo, sendo uma seca (2,0 mg/kg da dieta) e sete úmidas (0,04mg/kg da dieta). Todas não conformes visto que os valores obtidos foram superiores aos declarados.

Os dados são relevantes visto que há mais de uma década o excesso alimentar de iodo foi sugerido como a causa da progressão do hipertireoidismo em gatos (MUMMA et al., 1986; SCARLETT; MOISE; RAYL, 1988; KASS et al., 1999; MARTIN et al., 2000; MOONEY, 2002; MARTIN et al.; 2000; EDINBORO et al., 2004).

Tabela 03: Energia metabolizável (EM), concentração de iodo (mg/kg)* e iodo em 1000 kcal em 16 marcas de rações secas para gatos adultos.

Amostra	Energia Metabolizável*		Iodo	
	kcal/kg/ração	kcal/kg/MS	mg/kg	mg/1000 kcal
S1	3090	3511	2,7	0,77
S2	3090	3511	2,8	0,80
S3	2970	3375	2,9	0,86
S4	2970	3375	3,1	0,92
S5	2923	3322	3,1	0,93
S6	3110	3534	3,2	0,91
S7	3093	3093	2,9	0,83
S8	3093	3515	3,4	0,97
S9	3612	3826	2,6	0,68
S10	3638	3854	3,1	0,80
S11	3195	3550	2,7	0,76
S12	2885	3278	3,0	0,92
S13	3348	3720	2,8	0,75
S14	3480	3867	3,0	0,78
S15	3256	3618	2,7	0,75
S16	3225	3665	2,8	0,76
Média	3186	3565	2,93	0,82

* EM (Kcal/kg) = ((% PB X 3,5) + (% ENN X 3,5) + (% EE X 8,5))x10

Tabela 04: Energia metabolizável (EM), concentração de iodo (mg/kg)*, iodo por 1000 Kcal e estimativa de ingestão em 250 Kcal/dia em 13 marcas de rações úmidas para gatos adultos.

Amostra	Energia Metabolizável*		Iodo	
	kcal/kg/ração	Kg/MS	mg/kg	mg/1000 kcal
U1	520	3250	3,2	0,98
U2	503	3144	3,7	1,18
U3	520	3250	4,0	1,23
U4	520	3250	2,9	0,89
U5	520	3250	3,5	1,08
U6	520	3250	3,8	1,17
U7	660	4125	3,2	0,78
U8	710	3550	3,0	0,85
U9	710	3550	3,6	1,01
U10	710	3550	3,4	0,96
U11	710	3550	3,2	0,90
U12	710	3550	3,7	1,04
U13	710	3550	3,1	0,87
Média	617	3448	3,4	1,00

* EM (Kcal/kg) = ((% PB X 3,5) + (% ENN X 3,5) + (% EE X 8,5))x10

4.2.1.3. Estimativa de consumo de iodo com base nos valores analisados

A análise do teor de iodo em alimentos comerciais para gatos em diferentes países indica uma ampla variação e não conformidade com os requerimentos sugeridos em diferentes momentos (EDINBORO; SCOTT-MONCRIEFF; GLICKMAN, 2010).

Quanto ao atendimento às exigências de consumo atualmente, há uma divergência no que diz respeito aos requerimentos de iodo para gatos adultos. Recentemente Wedekind et al. (2010) sugeriram uma exigência em torno de 460 µg/kg/MS (0,46 mg/kg/MS) para gatos adultos, sendo este valor acima do sugerido pela AAFCO (2008) e menor que a exigência estabelecida pelo NRC (2006).

O NRC atual estabelece os requisitos nutricionais com base na EM dos componentes da dieta. Assim, a exigência de iodo foi estabelecida em 87,5 µg/dia considerando a ingestão

de 250 kcal/dia de uma dieta contendo 350 µg/I/1000 kcal ou 1,4 µg/4000 kcal (kg/ MS). A exigência de 350 µg de iodo por kg de MS sugerida pelo AAFCO (2008) é quatro vezes menor que a recomendação mínima atual do NRC. Também a nova sugestão de Wedekind et al. (2010) é um terço da recomendação do atual NRC.

Na literatura nacional não foi evidenciado nenhum artigo relatando a concentração de iodo em rações comerciais para gatos. Contudo um estudo recente (DONATI, 2010) em que foram analisados os teores de iodo em 56 amostras de rações secas para cães evidenciou teores muito baixos (menos de 0,07 mg/kg), e elevados de iodo (mais que 3,0 mg/kg). Destas, 45,95% continham teores abaixo de 30% dos recomendados pelo NRC (2006) para cães.

Neste estudo, em que foram avaliadas dietas secas e úmidas para gatos adultos, os valores obtidos (Tabelas 03 e 04) ficaram dentro dos limites relatados por Mumma et al. (1986) (0,27 a 5,9 mg/kg/MS) e Johnson et al. (1992) tanto em rações úmidas (menos de 0,09 mg/kg a 10,45 mg/kg) quanto secas (1,26 mg/kg a 1,75 mg/kg), bem como nos limites encontrados por Ranz et al. (2002) cujas concentrações variaram de 0,22 a 6,4 mg de iodo/kg de ração úmida e 0,47 a 3,2 mg de iodo/kg na ração seca.

Considerando que as recomendações de suplementação de iodo são atualmente definidas em µg/1000 kcal de EM (NRC, 2006), em 1000 kcal as rações secas e úmidas neste estudo apresentaram em média 0,82 mg e 1,0 mg de iodo, respectivamente. Para rações úmidas, o teor de iodo em 1000 Kcal (base na MS) foi aproximadamente semelhante ao iodo da ração seca, confirmando que dietas úmidas para gatos contêm mais iodo que dietas secas.

As médias entre rações secas (2,93 mg/I/kg/MS) e úmidas (3,4 mg/I/kg/MS) foram superiores as estimativas recentes do NRC (2006) para gatos (350mg/I/1000 kcal EM) e igualmente superiores aos requerimentos mínimos estabelecidos pelo NRC (2006) para cães, aves, suínos e ratos, respectivamente 0,70, 0,35, 0,14 e 0,15 mg/kg da dieta.

Quanto aos teores sugeridos por kg/MS, as rações secas, em média apresentaram o dobro e seis vezes mais iodo que as recomendações do NRC (2006) e Wedekind et al. (2010), respectivamente. Conforme evidenciado no Quadro 02 as rações úmidas apresentaram proporções próximas, porém superiores às rações secas quando comparadas aos requerimentos sugeridos pelos mesmos autores.

O consumo diário estimado em 250 kcal dos produtos indica ingestão elevada de iodo em todas as rações avaliadas e estimativas divergentes da presumida em função do consumo recomendado nos rótulos (150 g por dia para rações secas e 350g por dia para rações úmidas) (Figura 05).

Quadro 02: Valores médios de iodo por kg de matéria seca (I/kg/MS) em 16 amostras comerciais de rações secas e 13 de rações úmidas para gatos adultos em relação aos requerimentos estabelecidos.

	Ração seca	Ração úmida
Valores médios analisados	2,9 I/kg/MS	3,4 I/kg/MS
NRC (2006) - 1,4 mg/I/kg	2,1 +	2,4 +
AAFCO (2008) – 0,35 mg/I/kg	8,2 +	9,7 +
Wedekind et al. (2010) - 0,46 mg/I/kg	6,4 +	7,4 +

As recomendações mais recentes do NRC (2006) sugerem que um gato de 4 kg teria uma ingestão de 87,5 µg de iodo por dia (0,087 mg) se consumisse um alimento contendo 350 µg iodo/1000 kcal o que corresponde a 0,0219 mg/I/kg/dia. Quando analisados os teores de iodo em relação ao consumo sugerido pelos fabricantes (150g/dia para rações secas e 350g/dia para rações úmidas), e consumo estimado em 250 kcal/dia, houve uma discordância quanto à ingestão presumida de iodo (Figura 06).

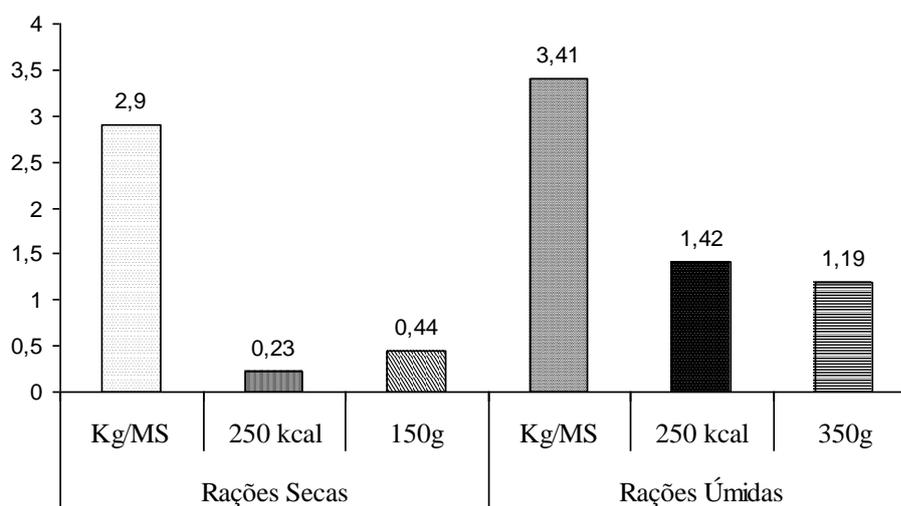


Figura 03: Valores médios de iodo por kg de matéria seca (Kg/MS) e ingestão estimada em 250 kcal e e segundo sugestão de consumo contida nas embalagens de 16 amostras de rações secas (150g/dia) e 13 rações úmidas (350g/dia) para gatos adultos.

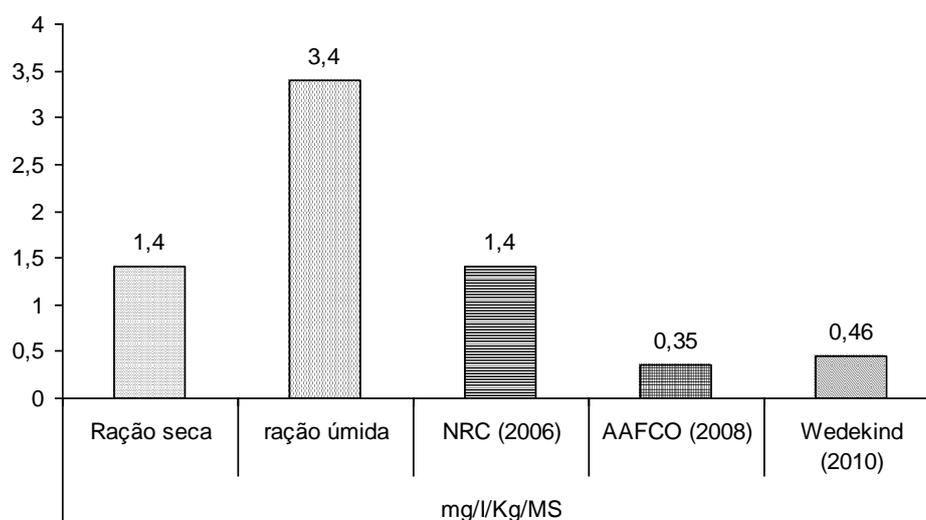


Figura 04: Valores médios de iodo (mg/kg/MS) em 16 amostras de rações secas e 13 rações úmidas para gatos adultos e requisitos estabelecidos pelo NRC (2006), AAFCO (2008) e Wedekind et al. (2010).

A ingestão em termos de recomendação do fabricante e na base de 250 kcal/dia para as dietas analisadas seria superior aos requerimentos estabelecidos (Quadro 03), sendo que nas dietas úmidas as estimativas são de 2,97 a 13,6 vezes superiores ao estabelecido pelo NRC (2006), considerando, respectivamente o consumo estimado em 250 kcal/dia e sugerido na embalagem (350g/dia).

Quadro 03: Conteúdo médio de iodo (mg/kg/MS) em dietas comerciais para gatos adultos (4 kg de peso vivo) em relação ao consumo sugerido para rações secas (150g/dia) e úmidas (350g/dia) e estimativa de consumo em 250 kcal em relação ao consumo sugerido pelo NRC (2006).

NRC (2006)*	Secas			Úmidas		
	Kg/MS	250 kcal	150g	Kg/MS	250 kcal	350g
87,5µg/dia (0,0875mg)	2,9	0,23	0,44	3,41	1,42	1,19
	-	2,63	5,03	-	16,23	13,60

*Ingestão diária de 250g de dieta contendo 350mg de iodo em 1000 kcal.

5. CAPÍTULO 2: AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE GATOS COM BAIXOS VALORES DE T3 E T4

5.1. MATERIAL E MÉTODO

5.1.2 Avaliações anátomo-sonográficas das glândulas tireóides

Após avaliação clínica geral 20 gatos, machos e fêmeas, de 2 a 6 anos de idade, sem raça definida, em bom estado geral, sem sinais clínicos de enfermidades infecciosas e metabólicas, e especialmente que não apresentavam qualquer sintomatologia clínica sistêmica condizente com disfunções da tireóide (hipo ou hipertireoidismo) foram avaliados quanto aos aspectos anatômicos, morfométricos e estruturais da tireóide (lobos direito e esquerdo) por ultrassonografia.

Os gatos foram alimentados por pelo menos dois anos com a mesma ração seca⁴ contendo 2,8 mg de iodo por kg de matéria seca (I/kg/MS).

Os gatos eram procedentes do gatil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) do Instituto de Veterinária (IV) da UFRRJ onde ficavam confinados em boxes de aproximadamente 1,50 m x 0,50 m, com um animal, por box. Água e ração seca³ industrializada (PB 30%, EE 12%, CH 33%, FB 4%, MM 9%, Umidade 12%, ENN 33%, EM/kg/MS 2898, iodo 2,8 mg/kg) fornecida *ad libitum*.

Estes gatos foram utilizados anteriormente em testes clínicos para avaliação da eficácia de drogas antiparasitárias diversas, contudo não estavam em experimentação no momento da avaliação.

Embora seja descrito que o exame ultrassonográfico das glândulas tireóideas em pequenos animais pode ser realizado com o animal contido manualmente e posicionado em decúbito dorsal e com o pescoço estendido (CARVALHO, 2004; TAEYMANS et al., 2005; DICKIE, 2006; TAEYMANS et al., 2007), em gatos é recomendada a sedação, para segurança do operador e viabilidade do exame (WISNER; NYLAND, 1998).

Para sedação foi utilizado por via intramuscular (IM) o benzodiazepínico Cloridrato de Midazolam⁵ (0,2 a 0,5 mg/kg) e a anestesia dissociativa foi realizada com Ketamina⁶ na dosagem de 5 mg/kg administrada em dose única.

⁴ Classe Dubom

⁵ Dormonid[®] - Roche

⁶ Cetamin[®] - Sintec

Para o exame os animais foram submetidos à tricotomia da área ventral do pescoço e região laríngea. A região ventral foi apoiada dorsalmente sobre um rolo de pano para melhor posicionamento das tireóides (Figura 04). Após a tricotomia os animais foram contidos manualmente e posicionados em decúbito dorsal, à direita do operador (Figura 04).



Figura 05: Posicionamento para realização do exame ultrassonográfico e tricotomia da região ventral do pescoço para avaliação das glândulas tireóides em gatos..



Figura 06: Posicionamento do gato à direita do operador e localização das glândulas tireóides durante o exame ultrassonográfico.

O exame foi realizado com o aparelho ultrassonográfico da marca SonoSite modelo Titan, com transdutor linear de banda larga com frequência de 7 a 10 MHz, no modo bidimensional (Modo-B).

Realizou-se palpação da região ventral do pescoço para a identificação da cartilagem cricóide e localização dos lobos da tireóide, lateralmente à traquéia. O transdutor foi posicionado na região caudo-ventral do pescoço, no sentido longitudinal, sobre os primeiros anéis traqueais e foram realizados planos de varredura longitudinais, entre a traquéia e a artéria carótida esquerda, até a identificação do lobo esquerdo. Posteriormente rotacionou-se o transdutor em 90° para realização de planos de varredura transversais (TAEYMANS et al., 2007a).

Foram obtidas imagens em cortes longitudinal e transversal para aquisição de dados referentes aos contornos, dimensões, ecotextura e ecogenicidade das glândulas direita e esquerda. Inicialmente foram avaliadas as características do parênquima tireóideo, realizando-se as medidas posteriormente.

Para definir a ecogenicidade, fez-se a comparação com as estruturas colaterais, considerando-se o lobo hiperecogênico, isoecogênico ou hipoecogênico. Para a avaliação do contorno, observou-se a ecogenicidade de sua cápsula, comparando-a às estruturas adjacentes, considerando-se a definição dos contornos. A ecotextura foi definida avaliando-se o parênquima do lobo, classificando-a como homogênea ou heterogênea.

Para definir as dimensões, os lobos foram medidos, em milímetros (mm), nos planos longitudinal, para comprimento, e transversal, para altura e largura.

Para determinação do volume total da glândula, usou-se a equação: Volume total glandular (cm³) = VTD + VTE, onde: Volume tireóide direita (VTD cm³) = comprimento (cm) x largura (cm) x espessura (cm) x $\pi/6$; Volume tireóide esquerda (VTE cm³) = comprimento (cm) x largura (cm) x espessura (cm) x (3,1416)/6.

Tal fórmula, destinada à determinação de volumes de formas elípticas, têm sido, amplamente, empregada em medicina humana para cálculo do volume tireoidiano (BROWN; SPENCER, 1978; CASTILLO et al., 1997).

Cada lobo tireóideo foi observado individualmente e dados obtidos devidamente arquivados no próprio aparelho e posteriormente transferidos para uma planilha do Excel. Os valores mensurados foram avaliados pelo Test T para comparação dos lobos direito e esquerdo. A seguir os valores de comprimento, largura, altura e volume foram comparados com dados obtidos da literatura.

5.1.3. Determinação do T4, T3 e Exames Complementares

Para avaliação dos níveis de Tiroxina sérica (T4 Total) os gatos foram submetidos a jejum alimentar de aproximadamente 12 horas.

Amostras de aproximadamente 5 mL de sangue foram obtidas pela manhã entre (09:00 e 10:00 horas), todas no mesmo dia, para minimizar interferências climáticas nas dosagens dos hormônios tireoidianos (TUCKOVA et al., 1995; OOHASHI et al., 2001), por punção da veia jugular utilizando-se seringas de 5,0 ml e agulha calibre 25x8 mm.

O sangue foi acondicionado em frascos a vácuo tipo vacutainer[®] com anticoagulante (Etilenodiaminotetracetato de sódio – 1mg/mL de sangue) e em frascos siliconizados sem anticoagulante.

Amostras com EDTA foram imediatamente refrigeradas e encaminhadas para realização de hemograma completo em aparelho eletrônico⁷. Os índices hematimétricos (volume corpuscular médio - VCM e concentração de hemoglobina corpuscular média - CHCM) foram calculados pelo próprio aparelho. A leucometria específica foi obtida em contador eletrônico⁷ e reavaliada individualmente em esfregaço corado em superfície de lâmina corada por solução pancrômica e analisada em microscopia óptica com objetiva de imersão, segundo Jain (1993). Para resultados divergentes da leucometria específica, considerou-se aquela obtida por microscopia óptica. Os valores de referência foram informados pelo laboratório e baseados no Manual Merck (2011).

As amostras sem anticoagulante foram mantidas em temperatura ambiente pelo tempo necessário para coagulação e retração do coágulo e em seguida centrifugadas (3.000 rpm por 5 minutos) para obtenção do soro que foi armazenado em frascos tipo eppendorf[®] em alíquotas de 1,0 mL.

Uma alíquota foi congelada a 20 °C negativos e posteriormente encaminhada em gelo seco para determinação das concentrações dos hormônios tireoidianos T4 total T3 no Laboratório BET⁸, no Rio de Janeiro pela técnica de radioimunoensaio e quimioluminescência respectivamente.

Para determinação do T4 total utilizou-se um kit¹⁴ de fase sólida marcado com I125 designado para o doseamento quantitativo da tiroxina total circulante. A leitura foi realizada em contador eletrônico¹⁵. O T3 Total¹⁶ foi mensurado por imunoensaio competitivo de fase

⁷ Bio Systems

⁸ BET - Avenida Borges de Medeiros 2225, Lagoa - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - 22470-000, Tel/Fax (21) 2512-3326 • (21) 2540-6940. bet@betlabs.com.br - www.betlabs.com.br

sólida, de enzimas químico-luminosas para doseamento da triiodotironina circulante, sendo este processo realizado em Analisador Immulite. O coeficiente de variação aceito entre as duplicatas foi de no máximo 5%.

A segunda alíquota foi encaminhada sob refrigeração para o Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária para análises bioquímicas.

As concentrações de uréia⁹, creatinina¹⁰, fosfatase alcalina¹¹, ALT e AST¹² foram determinadas em espectrofotômetro automático¹³ utilizando-se kits comerciais, segundo especificação do fabricante. As amostras foram analisadas em duplicata utilizando-se as médias de cada parâmetro para os animais individualmente.

Os resultados foram analisados por meio de análise descritiva. Foi feita uma estimativa dos limites de confiança para a média dos valores da concentração de T₄ total utilizando-se a Distribuição *t* (*Student*) e comparados com valores descritos como normais para a espécie.

⁹ Uréia por método cinético – UV automatizado / Bio Systems

¹⁰ Creatinina através de ensaio colorimétrico Bio Systems

¹¹ Fosfatase Alcalina por método cinético – UV automatizado / Bio Systems

¹² TGO cinético, UV automatizado / Bio Systems / TGP cinético, UV automatizado / Bio Systems

¹³ Espectrofotômetro Bio System Modelo A15

¹⁴ Coat-A-Count (Siemens)

¹⁵ Gamma Gambyl CR DPC

¹⁶ Siemens

5.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.2.1. Avaliações Ultrassonográficas das Glândulas Tireóides

A média dos valores mensurados para as variáveis comprimento, largura e altura das glândulas tireóides, em cm e volume, em cm³, representados na Tabela 05 e os valores individuais (Apêndice 1) indicam mensurações semelhantes entre lobos direitos e esquerdos que não diferiram significativamente a 95% de confiança pelo Test T.

Tabela 05: Média, desvio padrão, variância e amplitude de variação (máximos e mínimos) do comprimento, largura, altura e volumes das tireóides direita e esquerda mensurados por ultrassonografia modo B em 20 gatos adultos.

	Comprimento		Altura		Largura		Volume	
	mm		Mm		mm		mm ³	
	E	D	E	D	E	D	E	D
Média	1,548	1,514	0,232	0,227	0,382	0,365	0,075	0,068
DP	0,253	0,216	0,049	0,065	0,056	0,064	0,032	0,032
Variância	0,064	0,047	0,002	0,004	0,003	0,004	0,001	0,001
Mínimo	1,090	1,110	0,150	0,120	0,280	0,250	0,024	0,024
Máximo	1,890	1,840	0,300	0,370	0,470	0,490	0,124	0,142
Test T	0,378		0,706		0,311		0,332	

As tireóides foram visualizadas com ecogenicidade hiperecogênica (12/20 direita e esquerda), isoecogênica (6/20 esquerda; 7/20 direita) ou hipoecogênica (1/20 direita e esquerda) em relação à musculatura adjacente, e de contornos regulares (17/20) ou irregulares (3/20). A ecogenicidade foi diferente entre as glândulas em apenas um gato (isoecóica, esquerda e hiperecócica, direita) e contornos irregulares em ambas.

As glândulas apresentaram-se predominantemente hiperecogênicas (60%), com ecotextura homogênea e contornos regulares em 85% dos gatos. Os resultados evidenciam que a maioria das imagens da tireóide direita e esquerda foram normais de acordo com Wisner et al. (1991), Wisner e Nyland (1998), Wister et al. (2005) e Kealy et al. (2011).

Ao confrontar os valores das dimensões encontrados com dados da literatura constatou-se a escassez de estudos referentes a morfologia e anatomia da tireóide em gatos tanto normais quanto com disfunção da tireóide.

De forma genérica é descrito que no gato, a tireóide mede entre 2,0 cm no eixo maior (comprimento) e 0,2 a 0,3 cm no eixo menor (largura) (FOSSUM et al., 2001; WISTER; et al., 2005; DICKIE, 2006; FERGUSON; FREEDMAN, 2006; KEALY; et al., 2011).

Quanto ao comprimento da glândula, nove gatos apresentaram valores mensurados abaixo da média para as glândulas esquerdas (1,55 cm) e direitas (1,51 cm), sendo 1,11 cm e 1,09 cm os menores valores obtidos, para as glândulas direitas e esquerdas, respectivamente. Nenhum animal apresentou comprimento maior que 2,0 cm considerado o limite normal para gatos adultos, e todos apresentaram a largura maior ou igual a 0,2 cm, portanto acima do normal.

A altura variou na glândula esquerda entre 0,15 e 0,30 cm e na direita entre 0,12 e 0,37 cm, mas com médias semelhantes (0,23 cm).

Na média o volume glandular total (VTG) foi igual a 0,143 cm³ sendo maior na tireóide esquerda (0,075 cm³), comparativamente à direita (0,068 cm³) variando entre 0,024 cm³ (direita e esquerda) e 0,14 cm³ (direita). Volume maior na glândula esquerda é concordante com observações de Pinheiro (2008) quanto ao volume da tireóide no cão, não tendo sido identificado nenhum artigo científico se referindo a essa variação em gatos.

Os valores médios de comprimento, altura, largura e volume das glândulas direita e esquerda estão representados na Figura 07.

Não foram evidenciadas lesões, císticas ou sólidas, ou calcificações nas glândulas examinadas.

Neste estudo as medidas de comprimento foram próximas das mensurações obtidas por tomografia computadorizada em gatos clinicamente normais (DROST; MATTOON; WEISBRODE, 2006), porém as médias de largura e altura de cada lobo da tireóide (0,2 e 0,43 cm) foram superiores para largura e inferiores para altura.

As medidas de comprimento foram também semelhantes às obtidas por Ribeiro; Crisfir e Santos (2002) ao estudarem a topografia, o tamanho (1,56 cm e 1,68 cm de comprimento para os lobos direito e esquerdo, respectivamente) e a irrigação da glândula tireóide de 35 gatos adultos, mestiços, mediante injeção arterial com solução corada de “Neoprene Látex 450”. As médias de 0,24 cm e 0,12 cm na largura, respectivamente para os lobos direito e esquerdo foram inferiores aos deste estudo.

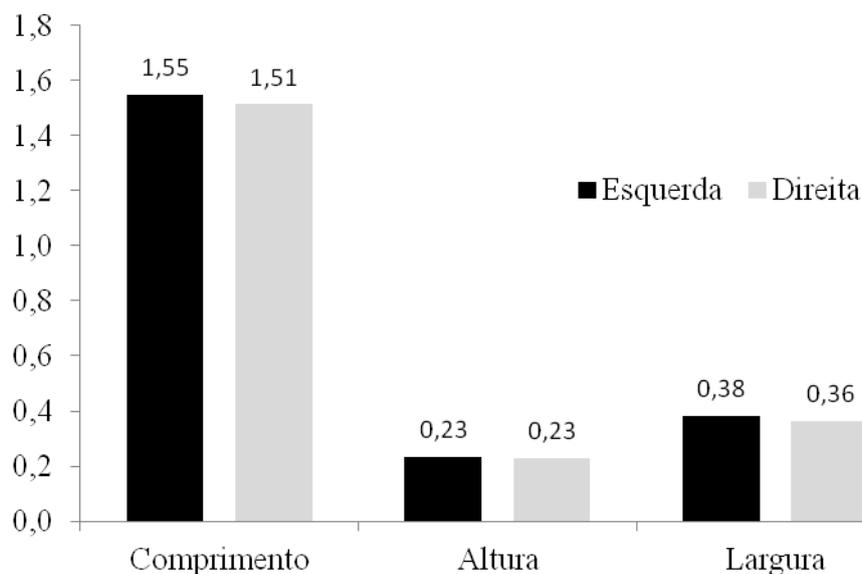


Figura 07: Comprimento, altura e largura das glândulas tireóides esquerdas e direitas de 20 gatos adultos.

O ístmo estava presente em 22% dos animais estudados por Ribeiro; Crisfir e Santos (2002) e em nenhum gato deste estudo.

Ultrassonografia de alta resolução foi avaliada como uma alternativa para examinar o tamanho e a aparência das glândulas tireóides em seis gatos normais e 14 com hipertireoidismo. O volume total da tireóide (VTG) para gatos normais foi de 169 mm^3 e o VTG para gatos com hipertireoidismo foi de 889 mm^3 , com diferença significativa na média de gatos normais e com hipertireoidismo (DROST et al., 2006). O volume total da tireóide para gatos normais foi, portanto superior ao deste estudo ($0,143 \text{ cm}^3$). As médias e os volumes individuais das glândulas tireóides em gatos, neste estudo, evidenciaram uma redução do tamanho dos lobos tireóideos e do VTG, sugerindo atrofia que pode estar relacionada ao hipotireoidismo.

De Marco e Larsson (2006) relataram VTG em cães com hipotireoidismo ($0,28 \text{ cm}^3$), correspondente a metade do valor médio do VTG dos animais hígdios ($0,54 \text{ cm}^3$). Segundo os autores a ultrassonografia cervical possibilitou evidenciar a presença de atrofia da glândula tireóide na totalidade dos casos de hipotireoidismo, demonstrando de forma inequívoca a presença de atrofia glandular em animais com hipotireoidismo da mesma em que foi evidenciado valor médio do VTG diminuído indicando atrofia glandular no presente estudo.

Nas Figuras 08 e 09 estão evidenciadas as imagens ultrassonográficas da menor e maior medida das glândulas tireóide dos gatos avaliados.



Figura 08: Imagem ultrassonográfica em modo B demonstrando corte longitudinal do lobo esquerdo da glândula tireóide do gato de microchip número 397315. Nota-se a mensuração do comprimento do lobo da glândula tireóide, da região mais rostral à região mais caudal, entre os marcadores (calipers) em +.

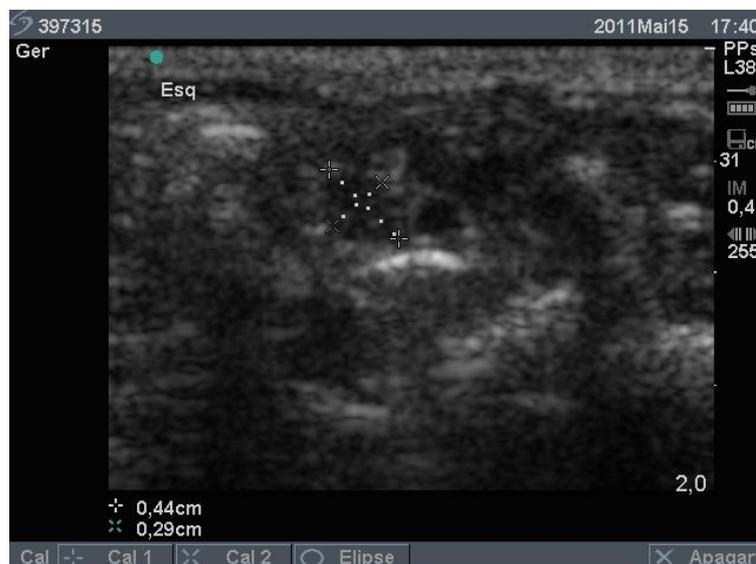


Figura 09: Imagem ultrassonográfica em modo B demonstrando corte transversal do lobo esquerdo da glândula tireóide do gato de microchip número 397315. Notam-se as mensurações de altura entre os marcadores

(calipers) em X e largura do lobo da glândula tireóide entre os marcadores (calipers) em +.

Conforme destacado por Feldman e Nelson (2004), a imagiologia por si não é eficiente para determinar o status funcional da glândula tireóide. Contudo nos quadros de hipotireoidismo o ultrassom poderá revelar redução do tamanho dos lobos tireoideanos e, alterações de ecogenicidade ou de forma, quando comparados a um lobo tireoideano normal.

Os valores preditivos da hipoecogenicidade para o diagnóstico das doenças auto-imunes da glândula tireóide (tireoidite crônica auto-imune e doença de Graves) foram estabelecidos com base em amostra de pacientes com hipoecogenicidade da tireóide. Os valores preditivos positivos e negativos de hipoecogenicidade como indicadores de doenças auto-imunes da glândula tireóide foram, respectivamente, 88,3% e 93%, demonstrando que a redução da ecogenicidade indica alta probabilidade de diagnóstico dessas doenças (PEDERSEN et al., 2000).

Segundo Chastain (1997, 1999) o hipotireoidismo primário decorrente da atrofia glandular idiopática ocorre quando a glândula é substituída por tecido adiposo, sendo talvez um estágio final da tireoidite linfocítica.

O grau de ecogenicidade foi, também, correlacionado com o diâmetro médio do lúmen folicular em estudo conduzido por Müller et al. (1985). A hipoecogenicidade foi observada em pacientes com diâmetro médio do lúmen folicular reduzido e indicou estrutura microfolicular ou sólida, nos pacientes com tireoidite crônica auto-imune (HÖFLING et al., 2008).

Neste estudo foram evidenciadas alterações da ecogenicidade das glândulas tireóides de oito animais (35%), sendo sete isoecóicas e uma hipoecóica, e três com contornos irregulares. Assim, considerando a redução do VTG e a ecogenicidade, há evidências de hipotireoidismo nos gatos estudados.

5.2.2. Tiroxina Total (T4 Total) e Triiodotironina (T3 Total)

Considerando que a dosagem de tiroxina total (T4) é o exame de triagem em felinos acima de oito anos em virtude da alta incidência de hipertireoidismo (FELDMAN; NELSON, 2004), a possibilidade de o excesso de iodo na dieta estar associado ao hipertireoidismo em gatos, e o uso de medicamentos diversos pode ocasionar redução dos HT, os valores séricos de T3 e T4 total foram avaliados com a finalidade de investigar a atividade funcional da tireóide entre os gatos estudados, os quais eram procedentes de um gatil de quimioterapia

experimental, tratados periodicamente com drogas antiparasitárias diversas e foram alimentados por pelo menos dois anos com uma dieta contendo em uma análise realizada ao final desse período, 2,8 mg/I/kg/MS, portanto passíveis de apresentarem alterações funcionais da tireoide, tanto hipo quanto hipertireoidismo.

As concentrações de tiroxina total (T4) e triiodotironina total (T3) nos 20 gatos estudados variaram entre 0,62 e 1,51 µg/dl, com média de $1,056 \pm 1,77$ µg/dl para o T4 e 0,10 e 0,45 ng/ml para T3 (Tabela 06). Os valores individuais e a linha de tendência dos valores obtidos estão representados nas figuras 10 e 11.

De acordo com os valores de referência estabelecidos pelo laboratório (BET – Rio) os níveis de T4 foram baixos em 95% dos animais, sendo oito (40%) normais de acordo com os valores de referência (1,0 a 4,0 µg/dl) descritos por Feldman e Nelson (2004), para os quais no hipotireoidismo os valores são inferiores a 0,5 µg/dl.

Os valores foram baixos quando comparados com os valores de referência estabelecidos por outros laboratórios e por pesquisadores ao estudarem o perfil hormonal em gatos normais (Quadro 03).

Como a maioria dos felinos hipertireóides apresenta uma elevação na concentração do T4 total circulante, de até 20 vezes o limite superior do intervalo de referência (MOONEY; PETERSON, 2009), descarta-se a presença de hipertireoidismo entre os gatos deste estudo.

Por outro lado, os valores de T4 para a maioria dos animais são compatíveis com hipofunção da tireóide, visto que gatos hipotireóides apresentam concentrações de T4 menores que o limite mínimo (10 µg/dl), mais comumente abaixo de 0,5 µg/dl (FELDMAN; NELSON, 2004). Na média e para a maioria dos gatos individualmente os valores de T4 total ficaram no limite mínimo da normalidade e nenhum animal chegou próximo do limite superior.

Tabela 06: Valores médios, desvio padrão, máximos e mínimos de T4 Total e T3 Total mensurados por radioimunoensaio e quimioluminescência em 20 gatos adultos.

	T4 Total (µg/ml)	T3 Total (ng/ml)
Média	1,056	0,25
Desvio padrão	0,177	0,08
Mínimo	0,73	0,1
Máximo	1,51	0,45

Os valores de T3, em média (0,25 ng/ml) igualmente ao de T4 foram baixos, comparando-se os valores descritos como fisiológicos para a espécie 0,7-1,1ng/ml (FELDMAN, NELSON, 2004).

Individualmente 15 gatos (75%) apresentaram valores séricos de T3 Total menor ou igual a 0,3 ng/ml (Figura 11) considerado o limite mínimo normal pelo laboratório, e nenhum valor acima de 0,9 ng/dl foi identificado.

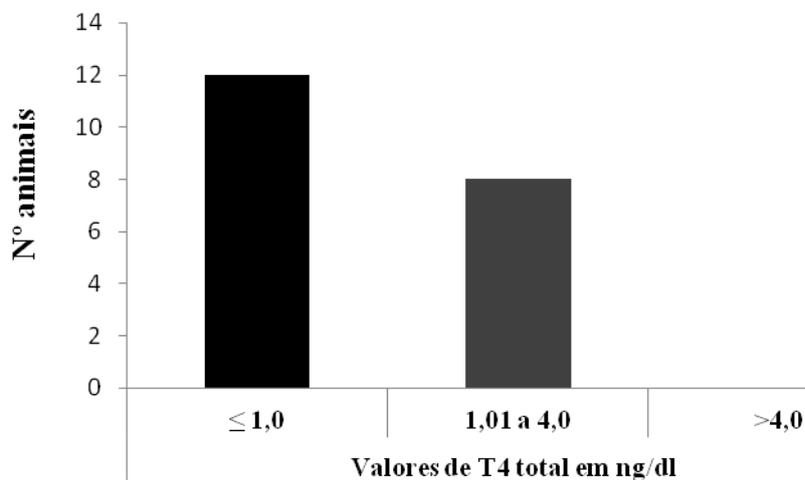


Figura 10: Valores séricos de T4 total em ng/dl, por radioimunoensaio segundo os limites de normalidade.

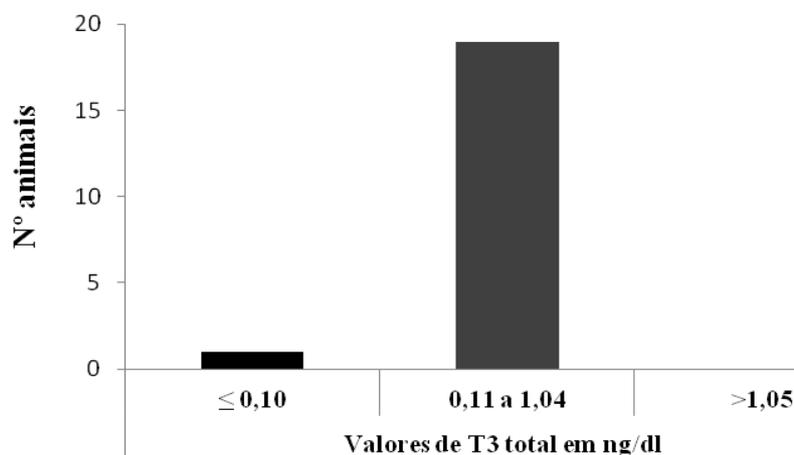


Figura 11: Valores séricos de T3 Total em ng/dl, determinado por quimioluminescência em 20 gatos adultos segundo os limites de normalidade.

A hipótese de que ingestão excessiva diária de iodo pode contribuir para o desenvolvimento de hipertireoidismo conforme sugerido inicialmente por Scarlett; Moise e Rayl (1988), Johnson et al. (1992) e Martin et al. (2000), não foi corroborada pelos valores de T4 e T3 total e achados ultrassonográficos, visto que no hipertireoidismo as glândulas tireóides estariam hipertróficas e os valores de T4 e T3 elevados.

Os valores normais de T3 total variam entre 0,16-1,9 nmol/L (0,10-1,04 ng/mL) conforme diversos autores (Quadro 04).

Quadro 04: Valores de referência para T3 e T4 Total em gatos.

FONTE	T4 Total
Laboratório BET- RJ	1,5 a 3,0 µg/dL
DVLHP - Belo Horizonte, MG*	1,2 a 4,8 µg/dL
Mori da Cunha et al. (2008)	1,4 a 3,16 µg/dL
Vieira et al. (2010)	0,75 a 3,5 µg/dl*
IDEX Laboratories, Los Angeles, Califórnia*	0,4 – 5,2 µg/dL
Universidade de Auburn, Alabama	0,7 – 5,2 µg/dL
Singh et al. (1997)	1,0 a 4,0 µg/dL
Laboratório da Universidade de Michigan	1,1 a 5,2 µg/dL
Feldman e Nelson (2004)	1,0 a 4,0 µg/dL
FONTE	T3 Total*
Peterson et al. (2001, 1997)	0,10-1,04 ng/mL
Mooney et al. (1996b)	
Refsal et al. (1991)	
Liu et al. (1984)	
Peterson et al. (1983)	
Reimers et al. (1981)	
Feldman e Nelson (2004)	0,7-1,1ng/ml

*Análise por quimioluminescência

Mori da Cunha et al. (2008) em estudo sobre o hipertireoidismo experimental em gatos obtiveram valores de tiroxina total entre 1,4 e 3,16 µg/dL antes da indução da tireotoxicose. Os valores aumentaram progressivamente até $11,72 \pm 4,26$ µg/dL aos 42 dias da

administração oral de levotiroxina sódica (150µg/kg/dia) obtidos por estes autores antes e após a indução da tireotoxicose foram superiores aos valores obtidos neste estudo, excessão para um gato em que o valor de T4 total foi de 1,51 µg/dL

Vieira et al. (2010) relataram para gatos sem disfunção da tireóide valores de 0,75 a 3,5 µg/dl de T4 total, pela técnica de quimioluminescência. Ainda que por técnicas diferentes, os valores obtidos neste estudo estão na faixa descrita pelos autores.

Neste estudo os animais não apresentavam sinais sistêmicos de disfunção da tireóide, tanto hiper quanto hipotireoidismo, e os valores abaixo dos limites fisiológicos para a espécie ou no limite inferior dos valores de referência apontam para hipofunção da glândula tireóide, corroborado pelos achados ultrassonográficos de VTG diminuído sugerindo atrofia tireóidea.

Em estudo retrospectivo do hipertireoidismo em gatos domésticos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo de 2002 a 2007 (TARANTI, 2008) a determinação hormonal realizada em 234 felinos permitiu que 26 gatos fossem diagnosticados como hipertireóideos devido aos valores de T4 total que ultrapassaram o limite de referência para a espécie. Concordando com os resultados de Taranti (2008), é descrito que no hipertireoidismo, os valores séricos de T4 total aumentam em até 20 vezes o limite superior do intervalo de referência (MOONEY; PETERSON, 2009), fato não evidenciado em nenhum dos animais deste estudo. Comparativamente, pode se excluir o hipertireoidismo proposto como hipótese inicial em função da dieta com elevado teor de iodo. Contudo a condição dos animais em gatil de quimioterapia experimental sustenta a hipótese de que medicamentos diversos podem causar hipofunção da treóide, bem como doenças não tireoideas podem estar associadas a valores reduzidos dos HT.

Diferentes autores (BROOME; FELDMAN; TURREL, 1988; SALISBURY, 1991; FOX; BROUSSARD; PETERSON, 1999; PETERSON et al., 1987; PETERSON et al., 2001; PETERSON, 2006) ressaltam que flutuações circadianas ou diminuição nas concentrações de T4 total no decorrer de enfermidades concomitantes não tireoidianas podem resultar em valores dentro da normalidade, sem que seja descartado o hipertireoidismo. Porém a dificuldade diagnóstica ocorre principalmente nos casos de hipertireoidismo leve com mínimos sinais clínicos e valores de T4 discretamente acima dos valores de referência (FELDMAN; NELSON, 2004).

Neste estudo, os valores abaixo ou no limite inferior dos intervalos de referência indicam a possibilidade da condição denominada síndrome do eutireóideo doente, em que doenças não tireoidianas crônicas e drogas (glicorticóides) podem falsamente baixar os níveis de T4 (FELDMAN; NELSON, 2004). Contudo, o conjunto das informações obtidas ao exame

físico com ausência de sinais clínicos compatíveis com doenças graves concomitantes, não corroboram a hipótese de eutireóide doente.

O efeito dietético do excesso de iodo promove o bloqueio da síntese dos hormônios tireoidianos (Efeito Wolff-Chaikoff). Nesse caso com o aumento da estimulação de TRH/TSH seria esperado um aumento da glândula (hipertrofia) em resposta ao efeito trófico do TSH. No entanto, os baixos valores séricos de T3 e T4 em associação com os achados ultrassonográficos indicando atrofia da tireóide, indicam tratar-se de um bloqueio do TSH e de sua ação trófica sobre a tireóide.

É possível que em estudos anteriores em que o excesso de iodo na dieta foi relacionado ao hipertireoidismo, os gatos tenham sido alimentados com excesso de iodo e avaliados em períodos mais curtos, ou seja, em um momento em que o alto iodo induziu ao hipertireoidismo. Sugere-se que em um tempo mais longo, a fuga do efeito Wolff-Chaikoff está relacionada à diminuição na síntese dos hormônios da tireóide que em longo prazo resulta em hipotireoidismo induzido por iodo.

Em gatos, o hipotireoidismo é muito menos comum que no cão e sua gênese menos estudada.

Como as concentrações basais dos hormônios tireoidianos totais são os principais indicativos da função tireoidiana em felinos e o valor basal de T4 e T3 total estão abaixo da normalidade na maioria dos gatos avaliados (Tabela 07), os dados deste estudo indicam hipotireoidismo, que pode estar relacionado ao iodo alimentar (2,8 mg/kg/MS, equivalente a 217 µg/250 Kcal) acima das estimativas de requerimento para gatos adultos (1,4 mg/kg/MS), doenças não tireoidianas ou efeito de medicamentos.

Os dados obtidos concordam com a hipótese de hipotireoidismo visto que nenhum animal apresentava alterações sistêmicas indicativas de doenças graves.

5.2.3. Exames Complementares

5.2.3.1. Hemograma

A avaliação hematológica revelou valores médios do hematócrito, contagem de hemácias e concentração de hemoglobina dentro dos valores normais (Tabela 07) estabelecidos para espécie (MERCK, 2011)

Enquanto a hemoglobina foi normal em todos os gatos, o volume globular (VG) que varia fisiologicamente entre 30 e 45% na espécie foi normal em 16 animais (80%). A

contagem de hemácias foi elevada em três animais ($10,15$ a $11,22 \times 10^6$ hemácias/ μL), e em nenhum a hematimetria foi menor que o limite fisiológico de 5 milhões.

O parâmetro hematimétrico VGM ou volume corpuscular médio (VCM) que mede o tamanho das hemácias ficou abaixo do limite fisiológico em dez animais, indicando hemácias microcíticas, ou de tamanhos diminuídos. O CHGM (concentração de hemoglobina corpuscular média) ou CHGM (concentração de hemoglobina globular média) que avalia a concentração de hemoglobina na hemácia foi normal em todos os animais. Assim, as alterações hematimétricas foram microcitose com normocromia.

Tabela 07: Média e desvio padrão (DP) dos parâmetros hematológicos e intervalos de referência de 20 gatos adultos.

Parâmetros	Média \pm DP	Referência	Acima	Abaixo
Volume globular %	$33,64 \pm 4,8$	30-45	0	4
Hemácias $\times 10^6/\mu\text{L}$	$8,84 \pm 1,5$	5,0 – 10	2	0
Hemoglobina g/dL	$10,94 \pm 1,5$	8,0 – 15	0	0
VGM fL	$38,33 \pm 3,0$	39 - 55	0	10
CHCM %	$32,59 \pm 1,1$	30 - 36	0	0
Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$	$100,94 \pm 96,2$	200 – 600	0	14
Leucócitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	$15,53 \pm 4,2$	5.500 - 19.500	2	0
Bastões $\times /\mu\text{L}$	0	0 - 300	0	0
Segmentados $/\mu\text{L}$	$9565,4 \pm 3900,2$	2.500 - 12.500	4	1
Linfócitos $/\mu\text{L}$	$2963,4 \pm 1821,4$	1.500 - 7.000	1	1
Monócitos $/\mu\text{L}$	$690,2 \pm 696,5$	50 - 850	4	1
Eosinófilos $/\mu\text{L}$	$242,8 \pm 1539,3$	100 – 750	17	0
Basófilos $/\mu\text{L}$	0	Raros	0	0
Proteínas Plasmáticas	$7,2 \pm 0,5$	5,4 - 7,8	1	0

Pelo conjunto das alterações na série vermelha apenas quatro animais com VG abaixo de 30%, apresentaram anemia, sendo dois com anemia do tipo microcítica normocrômica e dois com anemia normocítica normocrômica. Quanto aos tipos de anemia identificados a microcítica normocrômica é mais comumente resultado da deficiência de eritropoetina, em pacientes nefropatas crônicos (IRC). Contudo os animais não apresentavam sinais clínicos associados a insuficiência renal crônica.

Embora não evidenciadas ao exame físico, anemia normocítica normocrômica (ANN), comum a dois animais (10%) é compatível com a síndrome clínica denominada anemia de doença crônica (ADC) que se caracteriza pelo desenvolvimento de anemia leve ou moderada em pacientes que apresentam doenças infecciosas crônicas, inflamatórias ou neoplásicas (HANSEN, 1983; LEE, 1983; WEISS, 2000) por um período superior a dois meses (CANÇADO; CHIATONE, 2002).

Estes não apresentaram nenhum padrão comum nos exames hematológicos e bioquímicos. Dos dois animais com anemia microcítica normocrômica, um tinha todos os parâmetros hematológicos e bioquímicos normais e o outro uréia elevada. Dos dois gatos com ANN um apresentou também a ALT elevada.

Embora evidenciadas algumas alterações ao hemograma e bioquímica sérica, estas não foram comuns a todos os animais e portanto não foram associadas aos achados ultrassonográficos e hormonais.

A intensidade ou grau da anemia identificada está de acordo com Cartwright e Lee (1971) que consideraram a ANN ou ADC como relativamente comum, mas clinicamente sem importância porque, na maioria dos casos, caracteriza-se por anemia leve a moderada, com características clínicas, geralmente relacionadas à doença de base e não à anemia propriamente dita.

De acordo com Lopes e Cunha (2002) as proteínas plasmáticas devem ser analisadas juntamente com os demais componentes do eritrograma (número e % de hemácias por unidade de sangue, concentração de hemoglobina e índices hematimétricos). Os valores obtidos variaram entre 6,2 e 8,0, portanto normais inclusive nos animais anêmicos. Assim, os exames individuais não permitem nenhuma conclusão quanto a causa da anemia. Também os gatos com hematimetria ligeiramente elevada apresentavam proteínas plasmáticas normais.

Pelas evidências de hipofunção da tireóide, o achado hematológico mais provável seria anemia normocítica normocrômica arregenerativa (DIXON et al., 1999; PANCIERA, 1994), além de hiperlipidemia e aumento da atividade da gama-glutamilttransferase (GGT). Em razão da elevada incidência de anormalidades semelhantes em patologias não tireoidianas (NTi), o valor preditivo dos parâmetros de rotina para diagnóstico do hipotireóidismo é relativamente baixo. O principal valor dos exames bioquímicos e hematológicos é ajudar na exclusão de NTi (DIXON et al., 1999).

Segundo Feldman e Nelson (2004) as alterações hematológicas e bioquímicas em gatos com hipotireoidismo foram definidas em casos induzidos ou congênitos, em gatos com hipotireoidismo natural as alterações ainda não estão estabelecidas.

A contagem de plaquetas foi menor que o limite mínimo estabelecido para espécie em 14 animais (70%). Contudo a plaquetometria foi realizada em contador eletrônico sendo comuns os relatos de contagens baixas de plaquetas em gatos quando a contagem é realizada em equipamentos automatizados. Assim, pela ausência de sinais clínicos evidentes e outras alterações hematológicas e bioquímicas relevantes, a baixa contagem de plaquetas neste estudo parece ser um achado acidental ou estar associada a erros de coleta ou processamento das amostras.

Os animais do presente estudo apresentaram leucometria normal (18/20) ou ligeiramente aumentada (2/20), com média de $15,53 \pm 4,2$, e variando entre 9,1 e $21,4 \times 10^3$ / μ L. Este fato é corroborado pelos achados do exame clínico em que não foram evidenciados sinais de enfermidades em nenhum órgão ou sistema.

Neutrófilos segmentados são os neutrófilos jovens, lançados na corrente sanguínea em resposta a uma infecção. Neste estudo os valores de segmentados encontrados ficaram dentro dos limites da normalidade em 18 gatos (90%), e elevada em apenas dois, concordando com a contagem normal de leucócitos totais, em média e na maioria dos animais.

Bastões não foram observados. Linfócitos e monócitos foram contados em números normais, respectivamente em 18 animais e 15 animais (Tabela 08). Quanto aos monócitos, monocitose foi mais comum (4/20).

A resposta ao estresse pode ser detectada no hemograma devido às alterações em vários tipos celulares. No leucograma de estresse a resposta dos leucócitos é classicamente caracterizada pela neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia (TRALL, 2007). Alterações hematológicas condizentes com estresse foram comuns a apenas um gato, com leucometria global e parâmetros da série vermelha normais.

5.2.3.2. Bioquímica sérica

Os valores bioquímicos séricos normais para gatos adultos, segundo Meyer et al. (1995), compreendem: creatinina 0,8–1,8 mg/dl; uréia 10,0–30,0 mg/dl; fosfatase alcalina 10,0–80,0 UI/l; ALT 10,0–80,0 UI/l e AST 10,0–80,0 UI/l. Valores de referência similares são citados por Coles (1984), Wingfield et al. (1998), Bush (1999) e Nelson e Couto (2004).

As alterações bioquímicas encontradas foram relacionadas ao perfil hepático e renal, caracterizadas pelo aumento não significativo da enzima alaninaminotransferase (ALT) na média (56,9 UI/l) e individualmente em oito animais (40%), além do aumento da uréia em média (46,1 mg/dl) e individualmente em todos os animais (100%).

Na média os valores obtidos para as enzimas AST e FA, bem como para a creatinina ficaram dentro dos valores de referência. Individualmente todos os gatos foram normais quanto aos valores da AST e creatinina e dois apresentaram valores acima dos limites da normalidade para FA. Conforme evidenciado na Tabela 08 os valores máximos e mínimos obtidos para os parâmetros AST e creatinina foram normais.

Os rins eliminam os produtos indesejados do catabolismo protéico. Assim, a uréia, creatinina, ácido úrico e a amônia são eliminados e excretados na urina. A diminuição da capacidade de excreção renal origina uma elevação da uréia e de outros catabolitos do sangue. Os indicadores de disfunção renal são o aumento de nitrogênio uréico sanguíneo, uréia e creatinina plasmática (TRALL, 2007).

Case et al. (1998) afirmaram que todos os animais domésticos têm capacidade de metabolizar o excesso de proteína e sua produção é diretamente proporcional ao catabolismo diário das proteínas dietéticas e corporais. O nível elevado de uréia sanguínea nos carnívoros pode estar relacionado com o aumento de consumo dietético de proteína (MEYER et al., 1995). O nível de uréia pode também estar aumentado nos processos catabólicos e na hemorragia no interior do trato gastrointestinal.

A creatinina, formada durante o metabolismo da musculatura esquelética, não é influenciada pela dieta ou hemorragias (MEYER et al., 1995). Neste estudo, todos os animais apresentaram valores elevados de uréia, porém normais em creatinina. Pode-se sugerir que a causa desta alteração esteja relacionada ao metabolismo protéico, e não especificamente à função renal.

A fosfatase alcalina que esteve elevada em dois gatos, ambos com ALT e uréia também acima dos limites fisiológicos é útil no diagnóstico de hepatopatias degenerativas e obstrutivas no gato (COLES, 1984; MEYER et al., 1995), condições que não podem ser totalmente descartadas neste estudo.

A AST normal em todos os animais, não é específica para lesões hepáticas em gatos. No entanto, a ALT é considerada hepato-específica porque um significativo aumento em sua atividade sérica somente é observado na degeneração ou necrose hepatocelular. Uma elevação discreta tem sido observada em casos de uremia (FERREIRA NETO et al., 1978; COLES, 1984; MEYER et al., 1995) e neste estudo a ALT esteve elevada em oito animais, todos com uréia também elevada, mas com creatinina normal.

Segundo Bush (1991) embora presente no coração, nos rins, músculos e eritrócitos, a enzima oriunda destes órgãos não é capaz de fazer a ALT aumentar muito mais do que três vezes (WILLARD; TVEDTEN, TURNWALD, 1993). Na análise dos resultados obtidos,

nenhum animal apresentou valores de ALT aumentada em mais de 1,8 vezes o valor máximo estabelecido para a espécie, sendo possível a ocorrência de lesões hepáticas como congestão hepática e esteatose não evidenciadas clinicamente.

Tabela 08: Médias, desvio padrão e valores máximos e mínimos dos valores séricos de uréia, creatinina e das enzimas alaninamainotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) em 20 gatos.

	ALT	AST	FA	CREAT	URÉIA
Média	56,9	23,2	47,2	1,3	46,1
Desvio padrão	18,9	5,7	15,8	0,3	7,5
Mínimo	36	14	24	0,8	32
Máximo	100	38	83	1,8	61
Média + DP	75,8	28,9	62,9	1,6	53,6
Média – DP	38,0	17,5	31,4	1,0	38,6
Referência	(8,3-53)	(9,2-40)	(12-65)	(0,5-1,9)	(15-31)

Em gatos com hipertireoidismo frequentemente, evidencia-se azotemia (PETERSON et al., 1983) embora nenhuma nefropatia específica seja atribuída ao hipertireoidismo. Acredita-se que o aumento da pressão do capilar glomerular e da proteinúria em gatos com hipertireoidismo possa contribuir para a progressão da doença renal (LANGSTON; REINE, 2006). As duas alterações bioquímicas mais frequentes, embora discordantes dos achados ultrassonográficos e hormonais, são consistentes com hipertireoidismo.

A interpretação dos exames hematológicos e bioquímicos em associação com o histórico, sinais clínicos e exame físico, refutam a suspeita do estado de eutireoideo doente.

6 CONCLUSÕES

As rações comerciais secas e úmidas para gatos adultos comercializadas no Rio de Janeiro contêm quantidades de iodo acima dos níveis estabelecidos atualmente para espécie.

Gatos alimentados com dietas comerciais úmidas consomem proporcionalmente mais iodo que gatos alimentados com dietas comerciais secas, embora ambas apresentem níveis elevados de iodo.

Os aspectos morfométricos e a ecogenicidade da glândula tireóide dos gatos avaliados indicam atrofia condizente com disfunção tireoidiana, especificamente hipotireoidismo.

As alterações no hemograma e bioquímicas não foram significativas para descrever as alterações tireóideas bem como não foram consistentes para diferenciar da condição denominada eutireóideo doente.

Achados ultrassonográficos (atrofia) e hormônias (T4 e T3 diminuídos ou no limite mínimo) sugerem hipotireoidismo subclínico entre os gatos estudados.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAFCO. Association of American Feed Control Officials. Official publication, 135, 143,1999.
- ABOZENA, H.A.; SHOEB, S.A.; SABRY, A.A.; ISMAIL, H.A. Relating circulating thyroid hormone concentrations to serum interleukins-6 and -10 in association with non-thyroidal illnesses including chronic renal insufficiency. **Endocrine Disorders.**, v.8, n.1., p. 19-23, 2008. http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/116620080103.pdf
- ALVARADO, C.A.; HODGKINSON, S.M.; ALOMAR, D.; BOROSCHEK, D. Evaluation of the chemical composition of dry dogfoods commercialized in Chile used for growing dogs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v.60, n.1, p.218-226, 2008. <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v60n1/a30v60n1.pdf>
- ANSÓTEGUI, J.A.; SEGURA, S.A. Iodine deficiency in Spain: A circumstantially significant ingestion but with no clear public health strategy that ensures sustainability. **Anales de Pediatría** (Barcelona), v.72, n.5, p.297-301, 2010. <http://www.elsevier.es/en/revistas/anales-pediatria-37/iodine-deficiency-in-spain-a-circumstantially-significant-13150509-editorial-2010>
- ANVISA, 2009. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Programa Nacional para Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d3a3ed0046ea52e3afc4efcf6dd262ad/Relatorio_pro_Iodo_2010.pdf?MOD=AJPERES
- BAZOLLI, R.S.; CARCIOFI, A.C.; VASCONCELOS, R.S. Determinação da energia metabolizável de alimentos premium e super premium - resultados preliminares. **ZOOTEC**, 2004. Disponível em: <http://www.abz.org.br/publicacoes-tecnicas/anais-zootec/artigos-cientificos/pequenos-animais-domesticos-silvestres/23044-Determinao-energia-metabolizvel-alimentos-premium-super-premium---resultados-preliminares.html>.
- BERSON, S.A. Pathways of iodine metabolism. **American Journal of Medicine**, v.20, p.653, 1956.
- BIRCHARD, S.J. Thyroidectomy in the cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, n.1, 2006, p. 29-33.

BOELEN, A., KWAKKEL, J., PLATVOET-TER SCHIPHORST, M., BAUR, A., KÖHRLE, J., WIERSINGA, W.M. Contribution of interleukin-12 to the pathogenesis of non-thyroidal illness. **Hormonal. Metabolic. Research.** v.36, p.101–106, 2004.

BOYD, R.J. Feline hyperthyroidism, in proceeding of the 29th **World Congress of the WSAVA**, 6-9 October 2004, Rhodes, Greece, 2004.

BOYER, C.I.J.R.; ANDREWS, E. J.; DELAHUNTA, A.; BACHE, C.A.; GUTENMAN, W. H.; LISK, D. J. Accumulation of mercury and selenium in tissues of kittens fed commercial cat food. **The Cornell Veterinarian**, v. 68, n. 3, p. 365-374, 1978.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Instrução Normativa Nº 9, de 10 de abril de 2008. Diário Oficial da União de 17/04/2008 , Seção 1 , Página 28. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 130 de 26 de Maio de 2003. Disponível em: http://189.28.128.100/nutricao/docs/iodo/resolucao_diario_oficial_n_272.pdf

BRASIL. MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 520/GM DE 6 DE ABRIL DE 2005. Institui Comissão Interinstitucional para a Prevenção e o Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo e dá outras providências. http://189.28.128.100/nutricao/docs/iodo/portaria_iodo.pdf

BRAVERMAN, L.; INGBAR, S.H. Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide. **Journal Clinical Investigation**, v.42, p. 1216-1231, 1963.

BRAVERMAN, L.E .; UTIGER, R.D. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. **Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text**. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1996, p.522–24.

BRENT, G.A., HERSHMAN, J.M. Thyroxin therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and lower serum thyroxin concentration. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism** v.63, p.1-8,1986.

BROOME, M.R.; FELDMAN E.C.; TURREL, J.M. Serial determination of thyroxine concentrations in hyperthyroid cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.192, n.1, p. 49-51, 1988.

BROWN, M.C.; SPENCER, R. Thyroid gland volume estimated by use of ultrasound in addition to scintigraphy. **Acta Radiology Oncology**, v. 17, n. 4, p. 337-341, 1978.

CARCIOFI, A.C.; VASCONCELLOS, R.S.; BORGES, N.C.; MORO, J.V.; PRADA, F.; FRAGA, V.O. Composição nutricional e avaliação de rótulo de rações secas para cães comercializadas em Jaboticabal-SP. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária Zootecnia**, v.58, n.3, p.421-426, 2006.

CARDOSO, L.C.; MARTINS, D.C.; CAMPOS, D.V; SANTOS, L.M.; CORREA DA COSTA, V.M.; ROSENTHAL, D. Effects of iodine or iopanoic acid on thyroid Ca²⁺/NADPH-dependent H₂O₂-generating activity and thyroperoxidase in toxic diffuse goiters. **European Journal Endocrinology**, v.147, p.293-8, 2002.

CARDOSO, L.C.; MARTINS, D.C.; FIGUEIREDO, M.D. ; ROSENTHAL, D.; VAISMAN, M.; VIOLANTE, A.H. Ca²⁺/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dependent H₂O₂ generation is inhibited by iodine in human thyroid. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**, v.86, p.4339-43, 2001.

CARDOSO, M.J.L.; COSTA, F.S.; MUNIZ, L.M.R.; ZALITH, A.C.A.; PADOVANI, C.R.; ARAGON, F.F. Manifestações clínicas em gatos com hipertireoidismo experimental. **Archives of Veterinary Science**, v.10, n.2, p.135-144, 2005.

CARDOSO, M.J.L.; COSTA, F.S.; MUNIZ, L.M.R.; VALÉRIO, M.A.; MELUSSI, M. Hiperparatireoidismo em gatos com hipertireoidismo experimental. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária Zootecnia**, v.60, n.3, p.620-625, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v60n3/15.pdf>.

CARLOS, R.S.A.; ALBUQUERQUE, G.R. Hipertireoidismo felino: relato de caso. **Revista Clínica Veterinária**, n.57, p.56-61, 2005.

CARPIM, W.G.; OLIVEIRA, M.C. Qualidade nutricional de rações secas para cães adultos comercializadas em Rio Verde – GO. **Biotemas**, v.22, n.02, p.181-186, 2009. <http://www.biotemas.ufsc.br/volumes/pdf/volume222/181a186.pdf>

CARVALHO, C.F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004, p.236-238.

CASTILLO, V. A.; PISAREV, M. A.; LALIA, J. C., RODRIGUÉZ, M. S.; CABRINI, H. L.; MÁRQUEZ, A. G. Commercial diet induce hypothyroidism due to high iodine. Histopathological and radiological analysis. **Veterinary Quartely**, v.23, 2001.

CASTILLO, V.A.; RODRIGUEZ, M.S.; LALIA, J.C. Morphologic changes in the thyroid glands of puppies fed a high-iodine commercial diet. **Apopka: International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.1, n.1, 2003.

CASTILLO, V.A.; ZEO, G.; CASAS, G.; LALIA, J.; PISAREV, M.. Estudio Ecografico y Morfologico de la Tireóides Canina Sometida a Exceso de Yodo Dietario Durante el Crecimiento. **Proceedings of the VII Latinamerican Thyroid Congress**, Vina del Mar, Chile, abstract, p. 21. 1997.

CASTRILLO, C.; HERVERA, M.; BAUCCELLS, M.D. Methods for predicting the energy value of pet foods. **Revista. Brasileira de Zootecnia**, v.38, p.1-14, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1516-35982009001300001&lng=en&nrm=iso&tlng=en

CHASTAIN, C. B. In: HOSKINS, J.D. **Pediatria Veterinária**. Cães e gatos de 0 até 6 mese de idade. 1^oed, 1993, p. 271-294.

CHASTAIN, C.B. Canine hypothyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v,181, p.349-353, 1982.

CHASTAIN, C.B. O sistema endócrino e metabólico. In: GOLDSTON, R.T., HOSKINS, J.D. **Geriatría e gerontologia cão e gato**. 1999, p. 335.

CHASTAIN, C.B. Os sistemas endócrino e metabólico. In: HOSKINS, J.D. **Pediatria Veterinária**. 2 ed.,1997, p. 339.

CHASTAIN, C.B.; GANJAM, V.K. **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Philadelphia, W. B. Saunders Company 2^a. ed., 1986, p.548-564.

CHASTAIN, C.B.; PANCIERA D.L. In : **Tratado de medicina interna veterinária**. Afecções hipotireóideas. 4ed, v. 2, cap. 115, 1997, p. 2054-2072.

CHOPRA, I.J.; SOLOMON, D.H.; CHUA TECO, G.N.; EISENBERG, J.B. An inhibitor of the binding of thyroid hormones to serum proteins is present in extrathyroidal tissues. **Science**, v.215,p. 407-9,1982.

CHOPRA, I.J., HERSHMAN, J.M., PARDRIDGE, W.M., NICOLOFF, J.T., Thyroid function in nonthyroidal illnesses. **Animal Internal Medicine**, 98 June v.6, p.946–957, 1983.

COFFMAN, H.D. The cat food reference. **Nashua: PigDog Press**, 1997.

COLES, E.H. **Patologia clínica veterinária**.3.ed., 1984, p.566.

CRYSTAL, M. A.; NORSWORTHY, G. D. Hyperthyroidism. In: NORSWORTHY, G.D.;CRYSTAL, M.A.; GRACE, S.F.; TILLEY, L.P. (ed). **The Feline Patient**. 3. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2006, p. 146-150.

CUNHA, M.G.M.C.M. Tireóidectomia extracapsular associada ao Transplante da glândula paratireóide em um felino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, s.2, p.468-469, 2007. Trabalho apresentado no Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 28., Florianópolis, 2007.

CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia**. 2ª edição. 1999, p. 230-245.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Síndrome do doente eutireoidiano. **Revista Brasileira de Medicina**, 2011. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2883

DAYAN, C.M.; DANIELS, G.H. Chronic autoimmune thyroiditis. **The New England Journal of Medicine** , v.335, p.99–107, 1996.

DE MARCO, V. et al. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrasonografia cervical como metodologia diagnóstica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, n.6, p. 753, 2006.

DE WET, C.S., MOONEY, C.T., THOMPSON, P.N., SCHOEMAN, J.P. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong, **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11,n. 4,p. 315-321. 2009.

DELANGE F.M.; ERMANS, A.M. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. **Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, p.296–316.

DICKIE A. Imaging of the Neck. In: Mannion P et al. **Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice**. Cambridge: Wiley Blackwell, 2006, p.251-277.

DICKSON, W.M. Glândulas endócrinas. In: SWENSON, M.J.; REECE, W.O. (ed). **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,. 1996, .p. 571-602.

DIXON R.M.; REID S.W.J.; MOONEY C.T. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **The Veterinary Record** v.145, p.481-487, 1999.

DIXON R.M. In: Manual de endocrinologia canina e felina. MOONEY C.T.; PETERSON M.E. Hipotireodismo Canino. **British Small Animal Veterinary Association**, 2009, p.91-113, Editora Roca.

DIXON, R.M.; MONKEY, C.T. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. **Journal Small Animal Practic**, n. 40, v. 2, p. 72 – 78, 1999.

DIXON, R.M.; MONKEY, C.T. Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. **Research in Veterinary Science** v.66, p.243-246, 1999a.

DOHÁN, O.; VIEJA, A.D.L.; PARODER, V.; RIEDEL, C.; ARTANI,; REED, M; GINTER, C.; CARRASCO, N. The sodion/iodide symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. **Endocrinology Review**, v.24, p.48-77, 2003.

DONATTI, F.C. Teor de iodo em rações e sua relação com hipotireoidismo em cães no Brasil. Tese de doutorado Universidade Federal Rurla do Rio de Janeiro, 2010.

DROST, W.T.; MATTOON, J.S.; WEISBRODE, S.E. Use of helical computed tomography for measurement of thyroid glands in clinically normal cats. **American Journal of**

Veterinary Research, v. 67, n.3, p.467-471, 2006. (Abstract). Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.67.3.467>

DUCKETT, W.M. Tireóide. In: REED, S.M.; BAYLY, W.M. (Eds). **Medicina interna equina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p.784-792.

DUKES, A.H.H. **Fisiologia dos Animais Domésticos**, 1999, p.581.

DUNN JT, SEMIGRAM MJ, DELANGE F. The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. **Thyroid**, v.8, n.1, p.101-6,1998.

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

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 American Veterinary Medical Association**, v.224, n.6, p.879-886, 2004.

ENG, P.H ; CARDONA, G.R ; FANG, S.L ; PREVITI, M. ; ALEX, S. ; CARRASCO, N. Escape from acute Wolff- Chaikoff effects is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter Messenger ribonucleic acid and protein. **Endocrinology**, v.140, p.3404-3410, 1999.

ENGELKING, L.R. Hipertireoidismo. **Fisiologia Endócrina e Metabólica em Medicina Veterinária**. 2 edição, 2010, p.102 e 103.

EVVARD, J.M. Iodine deficiency symptoms and their significance in animal nutrition and pathology. **Endocrinology**, v.12, p.529, 1928.

FARIA, V.P. Avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica de gatos domésticos hipertireóideos no período entre 2007-2008. Tese de mestrado. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2009.

FEDIAF. European pet food industry federation. **Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs**. 2008, p.76.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. In: **Endocrinology and Reproduction**. 3 ed, p.152-249, 2004.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**, 1987, p.558-633.

FERGUSON, D.C.; FREEDMAN, R. Goiter in apparently euthyroid cats. In: AUGUST, J.R. **Consultations in Feline Internal Medicine**. 5. ed., 2006, p.207-215.

FERREIRA NETO, J.M.; VIANA, E.S.; MAGALHÃES, L.M. **Patologia clínica veterinária**, 1978, p.279.

FIENNES, R.N.T.W.; GRAHAM-JONES, O. Studies of anutritional disease (osteodystrophia fibrosa) of young lions associated with changes in the skeleton and symptoms of muscular weakness. **Proceeding of Zoological Society of London**, v.133, p.573–92, 1960.

FOSSUM, T.W. **Cirurgia de Pequenos Animais**, 2001, p.476-490.

FOX, P.R.; BROUSSARD, J.D.; PETERSON, M.E. Hyperthyroidism and other high outputstates. In: FOX, P.R.; SISSON, D.; MOISE, N.S. **Textbook of canine and feline cardiology- Principles and clinical practice**. 2 ed., 1999, p.781-793.

FURNÉE, C.A.; WEST, C.E; VAN DER HAAR, F.; HAUTVAST, J.G. Efficacy of oral iodised oil is associated with anthropometric status in severely iodine deficient schoolchildren in rural Malawi. **Brazilian Journal Nutrition**. v.84, p.345-52, 2000.

GERARD, C.M.; LEFORD, A.; CHISTOPHE, D.; LIBERT, F.; VAN SANDE, J.; DUMONT, J.E. Control of thyroperoxidase and thyroglobulin transcription by aAMP: evidence for distinct regulatory mechanism. **Molecular Endocrinology**, v.3, p.2110-8, 1989.

GERBER, H; PETER, H.; FEGURSON, D.C; PETERSON, M.E. Etiopathology of feline toxic nodular goiter. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.24, n.3, p.541-565, 1994,

GOMÉZ, N.V.; CASTILLO, V.A.; GISBERT, M.A.; PISANO, P.; MIRA, G.; FONTANALS, A.; BLATTER, M.F.C. Immune-endocrine interactions in treated and untreated cats naturally infected with FIV. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 2011.

GRAVES, T.K.; PETERSON, M.E.; BIRCHARD, S.J. Glândula tireóide. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**, 1998, p.247.

GREAVES, J.P.; SCOTT, M.G.; SCOTT, P.P. Thyroid changes in cats on a high protein diet, raw heart. **Journal of Physiology**, v.148, p.73–74, 1959.

GRECO, D.; STABENFELDT, G.H. Glândulas endócrinas e suas funções. In: CUNNINGHAM, J. **Tratado de fisiologia veterinária**. 2. ed., 1999, p.324-350.

GROSS, J.; PITT-RIVERS, R. Physiological activity of 3:5:3'-L-triiodothyronine. **The Lancet.**, v.22, p.593-4. 1952.

GROSS, K.L.; WEDEKIND, K.J.; COWELL, C.S. Nutrients. In: MS HAND, THATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L.; ROUDEBUSH, P. **Small animal clinical nutrition**. 4th, v.33, 2000.

GUNN-MOORE, D. Feline endocrinopathies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.35, n.1, p.171-210, 2005.

GUNN-MOORE, D. Feline endocrinopathies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.35, n.1, p.171-210, 2005.

GUPTA S. Study of activated T cells in man. II. Interleukin 2 receptor and transferrin receptor expression on T cells and production of interleukin 2 in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. **Clinical Immunology Immunopathology**, v.38, p.93-100, 1986.

GUTENMANN, W.H. Toxic and protective constituents in pet foods. **American Journal of Veterinarian Research**, v.47, p.1633–37, 1986

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Os Hormônios Metabólicos da Tireóide. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed., 1997, p.859-869.

HAIPEK et al., Hipertireoidismo em felinos: 08 casos (1997- 2003). In: congresso brasileiro de clínicos veterinários veterinários de pequenos animais, 25., 2004, Gramado. **Revista da ANCLIVEPA Brasil. Rio de Janeiro: Régis .Comunicação e Marketing**. Suplem, p.51, 2004.

HAY, I.D; MORRIS, J.C. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: BRAVERMAN, L.E, UTIGER, R.D, eds. **Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, p.556–72.

HAYASHI, N.; TAMAKI, N.; KONISHI, J. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Clinical Ultrasound**, v.14, p.123–6, 1986.

HENNEMANN, G.; DOCTER, R.; FRIESEMA, E.C.; DE JONG, M.; KRENNING, E.P.; VISSER, T.J. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. **Endocrinology Review**, v.22, p.451-76, 2001.

HÖFLING, D.B.; CERRI, G.G.; JULIANO, A.G.; MARUI, S.; CHAMMAS, M.C. Importância da ecogenicidade da tireóide no diagnóstico da tireoidite crônica auto-imune. **Radiologia Brasileira**, v.41, n.6, p.409-417, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S010039842008000600012&lng=en&nr_m=iso&tlng=pt

IHLE, S.L. Deficiência de crescimento. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4 ed. Manole, São Paulo, SP, 1997, p.47.

INGBAR, S.H. The thyroid gland. In: WILSON J.D.; FOSTER, D.W. (eds): **Textbook of endocrinology**, 1985, p.682 – 815.

INGENBLECK Y. Thyroid function in nonthyroidal illness. In De Visscher M (ed): **The Thyroid**, 1st ed., New York, Raven Press, 1980; p.499-527.

JAIN,N.C. Comparative Hematology of Common Domestic Animals. In: JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**, 1993, p.19-53.

JOHNSON, C.A. Reproductive manifestations of thyroid disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.24, n.3, p.509-514, 1994.

JOHNSON,L.A ; FORD,H.C. ; TARTTELIN,M.F. ; FEEK,C.M. Iodine content of commercially-prepared cat foods. **The New Zealand Veterinary Journal**, v.40, p.18–20, 1992.

JONES, B.R. ; GRUFFYDD-JONES, T.J. ; SPARKES, A.H ; LUCKE, V.M. Preliminary studies on congenital hypothyroidism in a family of Abyssinian cats. **Veterinary Record**, v.131, p.145, 1992.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária**, 6 ed., Glândulas Endócrinas, 2000, p.1245-1280.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**, 9 ed., 1999, p.74-76.

KANTROWITZ, L.B.; PETERSON, M.E; MELIAN, C. ;NICHOLS, R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentration in dogs with nonthyroidal illness. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, p.765, 2001.

KAPTEIN EM, WEINER JM, ROBINSON WJ, WHEELER WS, NICOLOFF JT. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illness. **Clinical Endocrinology**, v.16, p.565-74,1982.

KAPTEIN, E.M.Thyroid hormones metabolism in nonthyroidal illness. Proceed **ACVIM**, Washington DC, p.643, 1988.

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 Veterinary Internal Medicine**, v.13, n.4, p.323-329, 1999.

KEALY, J.K, MCALLISTER, H. **Radiologia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. 2005, p.36.

KEALY, J.K; MCALLISTER, H.; GRAHAM, J.P. Diagnostic Radiology and **Ultrasonography of the dog and cat**. 5ed, cap. 6, 2011, p.543-562.

KIENZLE, E . Futher developments in the precticion of metabolizable energy in pet food. **Pet Food Journal. Nutrition**, v.132, p.1796S-1789S, 2002.

KIMURA, E.T. In: **Fisiologia**. Glândula Tireóide. Margarida de Melo Aires. Editora Guanabara Koogan, 2008, p.991-1014.

KIMURA, H., TZOU, S.C., ROCCHI, R., KIMURA, M., SUZUKI, K., PARLOW, A.F., ROSE, N.R., CATUREGLI, P. Interleukin (IL)-12-driven primary hypothyroidism: the contrasting roles of two Th1 cytokines (IL-12 and interferon-gamma). **Endocrinology**, v.146, p.3642–3651, 2005.

KNOBEL, M.; MEDEIROS NETO, G. Moléstias Associadas à Carência. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**, v.48, n.1, 2004.

KOGAI, T.; ENDO, T.; SAITO, T.; MIYAZAKI, A.; KAWAGUCHI, A.; ONAYA, T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. **Endocrinology**, v.138, p.2227-2232, 1997.

KYLE, A. H.; TARTTELIN, M. F.; COOKE, R. R.; FORD, H. C. Serum free thyroxine levels in cats maintained on diets relatively high or low in iodine. **New Zealand Veterinary Journal**, v.42, n.3, p.101-103, 1994.

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 ; DAVIS, T.F ; SCHLUMBERGER, M.J ; HAY, I.D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: LARSEN, P.R ; KRONENBERG, H.M ; MELMED, S.; POLONSKY, K.S. editors. **Williams textbook of endocrinology**, 10th ed., 2003, p.331-73.

LEOUTSAKOS, V. A short history of the thyroid gland. **Hormones**, v.3, n.4, p. 268-271, 2004. <http://hormones.gr/pdf/1116418205.pdf>

LEWIS, L.D. Obesity. In: LEWIS, L.D.; MORRIS, M.L.; HAND, M.S.: **Small Animal Nutrition III**. Mark Morris Associates, p.1-39, 1999.

LINDSAY, R.S.; TOFT, A.D. Hypothyroidism. **Lancet**, v.349, p.413-417, 1997.

LING, G.V.; LOWENSINE, L.J.; KANEKO, J.J. Serum thyroxin (T4) and triiodotironina (T3) uptake values in normal adult cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.35, n.9, p.1247-1249, 1974.

LO PRESTI, J.; FRIED, J.C.; SPENCER, C.A.; NICOLOFF, J.T. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Annals Internal Medicine**, v.110, p.970-5, 1989.

LURYE, J.C. Update on treatment of hyperthyroidism. In: AUGUST, J.R. **Consultations in feline internal medicine**. Missouri: Elsevier Saunders, c.22, 2006, p.199-205.

MACIEL RMB, VIEIRA JGH, DIB SA, RUSSO EMK. Síndrome do T3 baixo com eutiroidismo em doença sistêmica severa. **Revista da Associação Medicina Brasileira**, v,29, p.63-6, 1983.

Manual Merck, 2011. Disponível em www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?file=htm/bc/ref_00.htm.

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 American Veterinary Medicine Association**, v. 217, n. 6, p. 853-856, 2000.

MARTIN, K.M.; ROSSING, M.A.; RYLAND, L. M.; DIGIACOMO, R.F.; FREITA, G. W.A. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.217, n.6, p.853-856, 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**, v.9, n.2, p.124-132, 2007.

MCLACHLAN, S.M ; RAPOPRT, B. Autoimmune response to the thyroid in humans thyroid peroxidase – the common autoantigenic denominator. **International Reviews of Immunology** v.19, p.587-618, 2000.

MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinário. Interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995, p.308.

MOONEY C.T. ; PETERSON M.E. Hipotireodismo Canino. **British Small Animal Veterinary Association**, p.91-113, 2009.

MOONEY, C. Decision making in the treatment for hyperthyroidism in cats. In **Practice**, v.18, n.4, 1996, p.150-156.

MOONEY, C.T. Feline hyperthyroidism: diagnostics and therapeutics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.31, n.5, p.963-983, 2001.

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

MOONEY, C.T.; THODAY, K.L. ; DOXEY, D.L. Effects of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentration in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v.208, p.2004, 1996.

MORAND, S.; CHAARAOU, M.; KANIEWSKI, J.; DEME, D.; OHAYON, R. ; NOEL-HUDSON, M.S. Effects of iodide on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity and Duox 2 protein expression in isolated porcine thyroids follicles. **Endocrinology**, v.144, p.1241-8, 2003.

MORI DA CUNHA, M.G.M.C.; PIPPI, N.L.; GOMES, K.; BECKMANN, D.V. Hipertireoidismo felino – Revisão de literatura. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.5, p.1486-1494, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v38n5/a50v38n5.pdf>

MOURA, E.G ; ROSENTHAL, D. ; CARVALHO GUIMARAES, D.P. Thyroid peroxidase activity in humana nodular goiters. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.22, p.31,1989.

MÜLLER, H.W.; SCHRÖDER, S.; SCHNEIDER, C.; SEIFERT, G. Sonographic tissue characterization in thyroid gland diagnosis. A correlation between sonography and histology. **Journal of Molecular Medicine**, v.63, n.15, p.703-710, 1985. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/wg38775064650rp3/>

MUMMA, R.O.; RASHID, K.A.; SHANE, B.S.; SCARLETT-KRANZ, J.M.; HOTCHKISS, J.H.; ECKERLIN, R.H.; MAYLIN, G.A.; LEE, C.Y.; RUTZKE, M.; GUTENMANN, W.H. Toxic and protective constituents in pet foods. **American Journal of Veterinarian Research**, v.47, p.1633–37, 1986.

MUNDAY, H. S. Alimentando gatos para toda la vida. **Waltham Focus**, v.6, n.2, p 9-15, 1996.

NAAN, E.C.; KIRPENSTEIJN, J.; KOOISTRA, H.S.; Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Surgery**, v.35, n.3, p.287-293, 2006.

NACHREINER, R.F.; REFSAL, K.R.; GRAHAM, P.A.; BOWMAN, M.M. Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.220, p.466-471, 2002.

NACHREINER, R.F.; REFSAL, K.R.; GRAHAM, P.A.; HAUPTMAN, J.; WATSON, G.L. Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Research**, v.59, p.951-955, 1998.

NAMBA, H.; YAMASHITA, S.; KIMURA, H.; YOKOYAMA, N.; USA, T.; OTSURU, A. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodine. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.76, p.605-8, 1993.

National Research Council (NRC). **Nutrient requirements of laboratory animals**. Washington: National Academy of Sciences, 2006.

NELSON, R.W. In: **Medicina interna de pequenos animais**. Distúrbios da glândula tireóide. NELSON R.W, COUTO.C.G .2ed, 2001, p.570-580.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Distúrbios da glândula Tireóide. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**. Guanabara Koogan S.A. 1994. p.406-411.

NELSON, R.W.; TURNWALD, G.H.; WILLARD, M.D. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H. (ed). **Small Animal clinical Diagnosis by Laboratory Methods**. 4 ed., 2004, p.165-207.

NICCOLI-SIRE,P.; FAYADAT, L.; SIFFROI-FERNADEZ, S.; MALTHIERRY, Y.; FRANC, J.L. Alternatively spliced form of human thyroperoxidase, TPOzanelli: activity, intracellular trafficking and role in hormonogenesis. **Biochemistry**, v.40, p.2572-9, 2001.

NORDMEYER, J.P.; SHAFEH, T.A.; HECKMANN, C. Thyroid ultrasonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. **Acta Endocrinology**, v. 122, p.3915, 1990.

NORMAN, A.W.; LITWACK, G. **Hormones**. San Diego – CA - USA: Academic Press, p.558, 1997.

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

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

OENING, M.; FERGUNSON, D.C. Assessment of thyroid function reserve in the cat by the thyrotropin-stimulation test. **American Journal of Veterinary Research**, v.44, p.1229, 1983.

OHAYON R.; BOEYNAEMS, J.M.; BRAEKMAN, J.C.; VAN DEN BERGEN, H.; GORIN, Y.; VIRION, A. A inhibition of thyroid NADPH- oxidase by 2- iodohexadecanal in a cell-free system. **Molecular Cell Endocrinology**, v.99, p.133, 1994.

OLCZAK, J.; JONES, B.R.; PFEIFFER, D.U.; SQUIRES, R.A.; MORRIS, R.S.; MARKWELL, P.J. Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in **New Zealand**. **New Zealand Veterinary Journal**, v.53, n.1, p.53- 58, 2005.

OLSON, J.K. Hyperthyroidism. In: LAPPIN, M.R. **Feline internal medicine secrets**. 2.ed. 2001, p.383-387.

OOHASHI, E.; YAGI, K.; UZUKA, Y.; TANABE, S.; SARASHINA, T.; ISHIDA, T. Seasonal changes in serum total thyroxine, free thyroxine and canine thyroid-stimulating hormone in clinically healthy beagles in Hokkaido. **Journal of Veterinary Medicine and Science**, v.63, n.11, p.1241-1243, 2001.

PADGETT, S. Feline thyroid surgery. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.32, n.4, p.851-9, 2002.

PAIRE, A.; BERNIER-VALENTIN, F.; SELMI-RUBY, S.; ROUSSET, B. Characterization of the rat thyroid iodide transporter using anti peptide antibodies. **The Journal of Biological Chemistry**, v.272, p.18245-18249, 1997.

PANCIERA, D.L. Canine Hypothyroidism. Part I. Clinical finding and control of thyroid hormone secretion and metabolism. Continuing Education Article - **The Compendium Small Animal**, v.12, n.5, 1990a, p. 689-701.

PANCIERA, D.L. Canine Hypothyroidism. Part II: Thyroid function test and treatment Continuing Education Article- **The Compendium Small Animal**, v.12, n.6, 1990b, p.843-858.

PANCIERA, D.L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.204, p.761-767, 1994.

PANNEELS, V.; VAN DEN BERGEN, H.; JACOBY, C.; BRAEKMAN, J.C.; VAN SANDE, J.; DUMONT, J.E. Inhibition of H₂O₂ production by iodoaldehydes in culture dos thyroid cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.102, p.167, 1994.

PAUL, T.; MEYER, B.; WITORSCH, R.J.; PINO, S.; CHIPKIN, S.; INGBAR, S.H.; BRAVERMAN, L.E. Effects of small increase in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. **Metabolism**, v.37, p.121-124, 1988.

PAUL, T.; MEYERS, B .; WITORSCH, R.J. The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. **Metabolism**, v.37, p121, 1988.

PEDERSEN, O.M.; AARDAL, N.P.; LARSSSEN, T.B. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, v.10, p.251-9, 2000.

PEREIRA, A.; BRAEKMAN, J.C.; DUMONT, J.E.; BOEYNAEMS, J.N. Identification of a major iodolipid from the horse thyroid gland as 2- iodohexadecanal. **The Journal of Biological Chemistry**, v.265, p.17-18, 1990.

PETERSON M.E. In: **Tratado de medicina interna veterinaria**. ETTINGER S.J., FELDMAN E. 4ed, v.2, 1997, p.2025-2053.

PETERSON, M.E .; MELIAN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serm total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine and thyrotropin concentration for diagnosis of hypothyroidismin dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.211, p.1396-1402, 1997.

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

PETERSON, M.E. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, n.1, p.2-9, 2006.

PETERSON, M.E. Distúrbios endócrinos e metabólicos. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**, 1998, p.247.

PETERSON, M.E. Feline hypothyroidism. In KIRK R.W. **Current Veterinary Therapy**. Philadelphia WB Saundersp. 1989. p.1000.

PETERSON, M.E.; GAMBLE, D.A. Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.197, n.9, p.1203-1208, 1990.

PETERSON, M.E.; GRAVES, T.K.; CAVANAGH, I. Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.1, n.3, p.142-146, 1987.

PETERSON, M.E.; KINTZER, P.P.; CAVANAGH, P.G.; FOX, P.R.; FERGUSON, D.C.; JOHNSON, G.F.; BECKER, D.V. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.183, n.1, p.103-110, 1983.

PETERSON, M.E.; WARD, C.R. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.37, n.4, p.633-645, 2007.

PISAREV, M.A.; PISAREV, M.A.; CHAZENBALK, G.D.; VALSECCHI, R.M.; BURTON, G.; KRAWIEC, L.; MONTEAGUDO, E.; JUVENAL, G.J.; BOADO, R.J.; CHESTER, H.A. Thyroid autoregulation. Inhibition of goiter growth and of cyclic AMP formation in rat thyroid by iodinated derivatives of arachidonic acid. **Journal Endocrinology Investigation**, v.11, p.669, 1988.

Portaria do MS nº 520, de 06 de abril de 2005. Disponível em:
http://189.28.128.100/nutricao/docs/iodo/portaria_iodo.pdf

PRETEL, E. Boletim Carências Nutricionais. Distúrbios por deficiência de iodo.
http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/boletim_carencias_nutricionais.pdf

RAGO, T.; CHIOVATO, L.; GRASSO, L. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. **Journal Endocrinology Investigation**, v.24, p.763–9, 2001.

RAND, J.S.; LEVINE, J.; BEST, S.J.; PARKER, W. Spontaneous adult-onset hypothyroidism in a cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.7, p.272, 1993.

RANZ, D.; KRAFT, W.; RAMBECK, W.A. Influence of increasing nutritional iodine intake on thyroid hormones T3, FT3, T4, and FT4 in cats. **Tierarz Praxis KH**, v.3, p.238–43, 2003.

RANZ, D.; TETRICK, M.; OPITZ, B.; KIENZLE, E.; RAMBECK, W.A. Estimation of iodine status in cats. **Journal Nutrition**, v.132, s.2, p.1751S–1753S, 2002.

RATCLIFFE, H.L. **Adequate diets for captive wild animals and notes on tuberculin tests for apes and monkeys**. Philadelphia: Bull Penrose Res Lab, 1956.

REZENDE, J.M. História de uma controvérsia - Tireóide ou Tireóide? **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.48, n.3, p.432-434, 2005.
<http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/tireóide2.html>

RIEDEL, C.; LEVY, O.; CARRASCO, N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. **The Journal of Biological Chemistry**, v.276, p.21458-21463, 2003.

RIGGS, D.S. Quantitative aspects of iodine metabolism in man. **Pharmacological Reviews**, p.4-284, 1952.

RITCHIE, J.W.; SHI, Y.B.; HAYASHI, Y.; BAIRD, F.E.; MUCHEKEHU, R.W.; CHRISTIE, G.R. A role for thyroid hormone transporters in transcriptional regulation by thyroid hormone receptors. **Molecular Endocrinology**, v.17, p.653-61, 2003.

ROBERTS, A.H.; SCOTT, P.P. Nutrition of the cat 5 – The influence of calcium and iodine supplements to a meat diet on the retention of nitrogen, calcium, and phosphorus. **British journal of nutrition**, v.15, p.73–82. 1961.

ROBINSON-RECHA, V.I.M.; CARPENTIER, A.S.; DUFFRAISSE, M.; LAUDET, V. How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? **Trends Genetics**, v.17, p.54–56, 2001.

ROSENTHAL, D. Os nódulo hiperfuncionantes da tireóide. Um estudo da cinética do iodo e Análise crítica da autonomia funcional. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica, 1975.

ROTI, E.; BRAVERMAN, L.E. Iodine-induced thyroid disease. In: BRAVERMAN LE, ed. Diseases of the thyroid. Totowa, NJ: **Humana Press**, 1997, p.369–83.

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

SCARLETT, J. M. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: **Small Animal Practice***, v. 24, n. 3, p. 477-486, 1994

SCARLETT, J.M.; MOISE, J.N.; RAYL, J. Feline hyperthyroidism: a descriptive and case-control study. **Preventive Veterinary Medicine**, n.6, p.295-309, 1988.

SCHALLER, O. **Nomenclatura anatômica veterinária ilustrada**. São Paulo. Manole. 1999, p. 614.

SCOTT, D.W.; MILEER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; **Muller & kirk's Small Animal Dermatology** 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, p.780.

SCOTT, P.P. Nutritional requirements and deficiencies. In: Catcott EJ, ed. **Feline medicine and surgery**. Santa Barbara: American Veterinary Publications, 1964, p.60–70.

SCOTT, P.P. Nutritional requirements and deficiencies. In: Catcott EJ, ed. **Feline medicine and surgery**. Santa Barbara: American Veterinary Publications, 1964, p.60–70.

SCOTT, P.P.; GREAVES, J.P.; SCOTT, M.G. Nutrition of the cat: calcium and iodine deficiency on a meat diet. **The British Journal of Nutrition**, v.15, p.35–51, 1961.

http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN15_01%2FS0007114561000075a.pdf&code=1272cf38f4a7952b4786ecfec8f757c2

SCOTT-MONCRIEFF, J.C.; NELSON, R.W.; BRUNERJ, M.; WILLIAMS, D.A. Comparison of serum concentration of thyroid-stimulating hormones in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.213, p.1435-1438, 1998.

SHIELDS, R.G. Digestibility and metabolizable energy measurement in dogs and cats. In: **Proceedings Petfood Forum'93**. Proceedings. Morris, M.T., III ed: Watt Publishing Co., p.21-35, 1993.

SHIMADA, K.; MITAMURA, K.; HIGASHI, T.; **Journal Chromatografy**, v.935 p.141, 2001.

SILVA, C.V.; BARROS, F.; SOUZA, C.F.V. Qualidade nutricional de rações secas para cães adultos comercializadas em Lajeado-RS. **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**, v.04, n.02, p.153-160, 2010.
<http://www.pg.utfpr.edu.br/depog/periodicos/index.php/rbta/article/viewFile/588/583>

SJOLLEMA, B.E.; DEN HARTOG, M.T.; DE VIJLDER, J.J.; VAN DIJK, J.E.; RIJNBERK, A. Congenital hypothyroidism in two cats due to defective organification: Data suggesting loosely anchored thyroperoxidase. **Acta Endocrinology**, v.125, p.435, 1991.

SMITH, T.: Establishment of the minimum iodine requirement in the adult cat. Thesis, Kansas State University, Manhattan, KS, USA. 1996.

STABENFELDT, G.H. In: CUNNIGAN, J.G.. **Tratado de fisiologia veterinária**, 11 ed., 1992, p. 571 – 602.

STANBURY, J.B.; ERMANS A.E.; BOURDOUX, P.; TODD, C.; OKEN, E.; TONGLLET, R.; VIDOR, G.; BRAVERMAN, L.E.; MEDEIROS-NETO, G. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. **Thyroid**, v.8, n.1, p.83-100, 1998.

STANLEY, O.; HILLIDGE, C.J. Alopecia associated with hypothyroidism in a horse. **Equine Veterinary Journal**. v.14,p.165-167, 1982.

STUDER, H.; GERBER, H. Toxic multinodular goiter. In: BRAVERMAN, L. E.; UTIGER, R. D. Werner and Ingbar's **The Thyroid** A Fundamental and Clinical Text. JB Lippincott Company, Philadelphia. 6 ed. 1991, p. 692-697.

TAEYMANS O, PEREMANS K, SAUNDERS JH Thyroid Imaging in the Dog: Current Status and Future Directions. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.673–684, 2007a.

TAEYMANS, O.; DAMINET, S.; DUCHATEAU, L.; SAUNDERS, J. H . Pre And Post Treatment Ultrasonography in Hypothyroid Dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.48, p.262-269. 2007b.

TARANTI, L. Estudo retrospectivo do hipertireoidismo em gatos domésticos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo (2002-2007). Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP. 83p.
<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10136/tde-12122008-114744/pt-br.php>

TARTTELIN, M.F.; FORD, H.C. Dietary iodine level and thyroid function in the cat. **Journal of Nutrition**, v.124, p.2577S–2578S, 1994.

TARTTELIN, M.F.; JOHNSON, L.A.; COOKE, R.R.; FORD, H.C.; FEEK, C.M. Serum free thyroxine levels respond inversely to changes in levels of dietary iodine in the domestic cat. **New Zealand Veterinary Journal**, v.40, p.66–68, 1992.

TAUROG, A. Thyroid hormone synthesis. In: BRAVERMAN L.E, UTIGER R.D, editors. **The Thyroid: A fundamental and clinical text**. 8th ed., 2000, p.85-91.

TRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Veterinária**. 1ª ed., São Paulo: Roca, p.135, 2007

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

TUCKOVA, M.; FIALKOVICOVÁ, M.; BARANOVÁ, E.; KÓZAK, M.; PÁLENIK, L. Seasonal effect on serum levels of thyroid hormones in German shepherds and dachshunds and their health status. **Veterinary Medicine (Praha)**, v.40, n. 8, p.249-252, 1995.

VAISMAN, M.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D. Enzimas envolvidas na organização tireóideana do iodo. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**, v.48, n.1, 2004.

VENZKE, W.G. In: Sisson e Grossman. **Anatomia dos animais domésticos**. Endocrinologia de carnívoros. Guanabara Koogan. 5 ed. 1986, p.1494-1496.

VITTI, P.; LAMPIS, M.; PIGA, M. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. **Journal of Clinical Ultrasound**, v.22, p.375–9, 1994.

VITTI, P.; RAGO, T.; MAZZEO, S. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. **Journal Endocrinology Investigation**, v.18, p.857–62, 1995.

VOUGHT, R.L.; LONDON, W.T. Estimation of iodine excretion in non hospitalized subjects. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**, v.25, p.1957-63, 1965.

VOUGHT, R.L.; LONDON, W.T.; LUTWAK, L.; DUBLIN, T.D. Reability of estimates screen inorganic iodine and daily fecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**, v.23, p.1218-28, 1963.

WAKELING, J.; ELLIOTT, J.; PETRIE, A.; BRODBELT, D.; SYMEH, M. Urinary iodide concentration in hyperthyroid cats. **American Journal of Veterinary Reserch**; v.70, p.741–49, 2009.

WARD, L.S.; MACIEL, R.M.B. Valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves. **Revista da Associação Brasileira de Medicina**, v.43, n.2, p.114-118, 1997.

WEBSTER, B.; CHESNEY, A.M. Endemic goitre in rabbits: effect of administration of iodine. **Bulletin of Johns Hopkins Hospital**, v.43, p.291–308, 1928.

WEDEKIND, K.J.; BLUMER, M.E.; HUNTINGON, C.E.; SPATE, V.; MORRIS, J.S. The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommended allowance. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v.94, p.527–539, 2010. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0396.2009.00940.x/pdf>. Acesso 05 de julho de 2011

WEETMAN, A.P. Autoimmune thyroid disease. **Autoimmunity**, v.4, n.37, p.337–340, 2004.

WHITE, S.D. A pele como sensor de distúrbios clínicos internos. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4 ed. Manole, São Paulo, SP, 1997, p. 08.

WISNER, E.R.; NYLAND, T.G. Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v.28, n.4, p. 973-991, 1998.

WISTER, E.R.; MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. **Ultra-som diagnóstico em pequenos animais**, 2005, p. 293-314.

WOLFF, J.; CHAIKOFF, I.L. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. **The Journal of Biological Chemistry**, v.174, p.555-64, 1948.

WOLFF, J.; CHAIKOFF, I.L.; GOLDBERG, R.C.; MEIER, J.R. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. **Endocrinology**, v.45, p.504-513, 1949.

WOLFSHEIMER, K.J. Moléstias da tireóide. In: BOJHAB, M.J. **Mecanismos na moléstia na cirurgia de pequenos animais**. 2 ed. Manole, São Paulo, SP, 1996, p.675.

YEN, P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. **Physiological Reviews**, v.81, p.1097-142, 2001.

YOSHIDA, A.; ADACHI, T.; NOGUCHI, T. Echographic findings and histological feature of the thyroid: a reverse relationship between the level of echo-amplitude and lymphocytic infiltration. **Endocrinology Japan**, v.32, p.681-690, 1985.

ZANELLI, E.; HENRY, M.; CHARVET, B.; MALTHIERY, Y. Evidence for an alternate splicing in the thyroéoxidase messenger from patients with Graves' disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.170, p.735-41, 1990.

8. APÊNDICES

Apêndice 01: Valores mensurados por ultrassonografia modo B para o comprimento, largura, altura e volume das tireóides direita e esquerda de 20 gatos adultos.

Animal	COMPRIMENTO		ALTURA		LARGURA		VOLUME	
	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda
44049	1,34	1,29	0,15	0,17	0,39	0,33	0,041	0,038
44240	1,16	1,09	0,2	0,15	0,3	0,28	0,036	0,024
44389	1,55	1,64	0,23	0,17	0,31	0,38	0,058	0,055
252633	1,22	1,3	0,12	0,2	0,4	0,43	0,031	0,059
267586	1,5	1,6	0,16	0,25	0,33	0,31	0,041	0,065
390225	1,53	1,86	0,31	0,29	0,43	0,44	0,107	0,124
395804	1,78	1,82	0,31	0,24	0,49	0,35	0,142	0,080
397315	1,73	1,84	0,22	0,29	0,41	0,44	0,082	0,123
397576	1,52	1,49	0,25	0,19	0,34	0,39	0,068	0,058
399021	1,23	1,28	0,15	0,17	0,25	0,41	0,024	0,047
399441	1,8	1,54	0,27	0,27	0,29	0,39	0,074	0,085
402627	1,69	1,67	0,3	0,3	0,38	0,47	0,101	0,123
404972	1,11	1,33	0,22	0,24	0,36	0,33	0,046	0,055
407891	1,72	1,82	0,21	0,26	0,49	0,45	0,093	0,111
408115	1,59	1,79	0,16	0,2	0,32	0,41	0,043	0,077
412974	1,42	1,29	0,2	0,17	0,38	0,35	0,057	0,040
414187	1,49	1,47	0,29	0,26	0,31	0,33	0,070	0,066
414583	1,47	1,74	0,19	0,29	0,4	0,42	0,058	0,111
421425	1,59	1,21	0,37	0,26	0,4	0,3	0,123	0,049
427265	1,84	1,89	0,23	0,27	0,31	0,43	0,069	0,115

Apêndice 02: Valores mensurados de T4 total (radioimunoensaio), T3 total (quimioluminescência) Uréia, Creatinina, Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST) e Fosfatase alcalina (FA) (espectrofotometria) em 20 gatos adultos.

Animal	T4 total	T3	Uréia	Creatinina	ALT	AST	FA
44049	8,5	0,37	61	1,3	92	31	60
44240	9,9	0,23	50	1,7	55	30	65
44389	9,8	0,16	54	1,2	89	38	34
252633	10,5	0,29	38	1,0	49	24	24
267586	7,3	0,31	54	1,8	47	26	43
390225	9,9	0,20	42	1,5	60	28	39
395804	9,8	0,25	43	1,5	61	19	69
397315	9,7	0,30	53	1,3	50	21	43
397576	10,8	0,23	40	1,4	50	20	58
399321	14,4	0,24	*	*	*	*	*
399441	9,6	0,45	43	1,2	37	14	24
402627	11,5	0,24	43	0,8	54	21	58
404972	11,3	0,16	*	*	*	*	*
407891	10,7	0,31	32	1,2	46	27	30
408115	9,4	0,21	45	1,2	36	22	36
412974	9,8	0,21	52	1,5	100	21	54
414187	10,0	0,23	34	1,4	59	24	83
414583	15,1	0,28	49	1,1	73	20	54
421425	12,0	0,29	54	1,0	43	17	41
427265	11,2	0,31	43	1,0	43	18	39

Apêndice 03: Valores de hemácias (He), hemoglobina (Hb), volume globular (VG), Volume Globula médio (VGM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), plaquetas (plaq) e Proteínas Plasmáticas Totais (PPT) em 20 gatos adultos.

Animal	Hex10⁶/μl	Hb g/dl	VG%	VGM fL	CHCM g/dl	Pla^q x10³/μl	PPT g/dl
35585	9,66	11,8	35,2	36,4	33,5	188	7,6
44049	10,15	13,2	40,8	40,2	32,4	22	6,8
44240	7,56	10	30,8	40,7	32,5	101	7,2
44389	11,22	11,9	37,5	33,4	31,7	325	6,8
252633	7,48	8,6	26	34,8	33,1	283	7,2
267586	5,6	8,3	24,8	44,3	33,5	37	7,6
345804	9,52	11,7	37,9	39,8	30,9	83	8,2
390225	10,8	12,3	39,8	36,9	30,9	45	6,8
397075	7,77	9,1	28,3	36,4	32,2	49	-
397315	8,92	10	32,1	36	31,2	47	6,8
402627	10,0	11,7	36,1	36,1	32,4	39	7,4
407891	9,83	12,9	37,9	38,6	34	65	7,4
408115	8,44	11,7	36	42,7	32,5	216	6,4
412974	8,79	11,1	33	37,5	33,6	14	7
414187	8,56	11,2	35,6	41,6	31,5	133	8
414583	6,65	9	27,9	42	32,3	2	7
421425	9,97	12,1	36	36,1	33,6	67	7
427265	8,22	10,4	29,9	36,4	34,8	-	7,8

Apêndice 04: Leucometria global e específica: Leucócitos Totais (Leuc), Mielócitos (Mie), Metamielócitos (Met), Bastões (Bast), Neutrófilos Segmentados (Seg), Linfócitos (Lin), eosinófilos (Eos), Basófilos (Baso) em 20 gatos adultos.

Animal	Leuc x 10³/μl	Mie %	Met %	Bas %	Seg %	Lin %	Mon %	Eos %	Bas %
35585	9,1	0	0	0	59	25	1	15	0
44049	9,3	0	0	0	65	17	11	7	0
44240	9,3	0	0	0	49	26	5	20	0
44389	17,5	0	0	0	73	16	1	10	0
252633	12,6	0	0	0	51	39	3	7	0
267586	19,4	0	0	0	75	8	2	15	0
345804	8,9	0	0	0	62	28	3	7	0
390225	11,6	0	0	0	73	12	4	11	0
397075	11,1	0	0	0	66	22	0	12	0
397315	21,9	0	0	0	50	34	2	14	0
402627	21,4	0	0	0	68	23	3	6	0
407891	11,8	0	0	0	47	33	6	14	0
408115	18,1	0	0	0	62	6	13	19	0
412974	15,5	0	0	0	67	6	1	26	0
414187	18,2	0	0	0	48	11	6	35	0
414583	11,3	0	0	0	67	15	6	13	0
421425	17,5	0	0	0	76	18	3	3	0
427265	30,9	0	0	0	59	20	8	13	0