

O papel da dieta na etiopatogenia do hipertireoidismo felino

The role of the diet in the etiopathogeny of feline hyperthyroidism

Primeiro Lugar:

Leila Taranti
Autora



Archivaldo Reche Junior
Orientador



Key words: hyperthyroidism, feline, nutrition, iodine.

Introdução

O hipertireoidismo é uma doença sistêmica que ocorre devido à atividade anormal da glândula tireóide, levando a produção excessiva dos hormônios tireoidianos (triiodotironina e tiroxina) (MOONEY, 2002). Foi descrita pela primeira vez em 1979 e, hoje em dia, é a endocrinopatia mais freqüentemente diagnosticada em gatos, principalmente nos Estados Unidos da América. Tem sido diagnosticada com freqüência em muitos outros países da Europa e em países como Japão e Nova Zelândia (FELDMAN; NELSON, 2004).

O aumento no número de diagnósticos de hipertireoidismo felino deve-se a maior atenção do clínico em relação à enfermidade e a elaboração de meios diagnósticos cada vez mais sensíveis e disponíveis na rotina da clínica de pequenos animais (BROUSSARD; PETERSON; FOX, 1995; BRUYETTE, 2001).

No Brasil, o número de casos de hipertireoidismo tem aumentado ao longo dos anos, assim como ocorreu em muitos países, sendo previsível que o diagnóstico da enfermidade passará a aumentar significativamente a partir desta década, razão pela qual os clínicos devem estar mais atentos a esta síndrome (CARLOS; ALBUQUERQUE, 2005; RECHE JUNIOR et al, 2007).

O objetivo desta revisão é avaliar os efeitos da nutrição sobre a etiologia do hipertireoidismo.

Desenvolvimento

A tireóide normal consiste de dois lobos adjacentes ao quarto ou sexto anel traqueal, imediatamente caudal a laringe. Também estão presentes pequenas quantidades de tecido tireóideo ectópico na área cervical caudal e no mediastino. A tireóide não é palpável no animal normal (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2003). Para que haja o estímulo para a secreção dos hormônios tireoideanos, ocorrerá primeiramente a liberação de um hormônio peptídico pelo hipotálamo, o TRH (hormônio liberador da tireotropina). O TRH é transportado via sanguínea até a hipófise anterior, agindo diretamente nas células glandulares e estimulando a produção de outro hormônio peptídico, o TSH (hormônio tireoestimulante). Por sua vez o TSH atua na tireóide aumentando a tireoglobulina armazenada nos folículos, resultando na liberação dos hormônios tireoideanos na corrente circulatória (CHESTER, 1987).

Os hormônios tireoideanos (T3 e T4) agem nos tecidos aumentando o metabolismo celular. A triiodotironina (T3) é cerca de três a cinco vezes mais potente que a tiroxina (T4), no que se refere a afinidade pelos receptores nucleares e no estímulo do consumo de oxigênio pela mitocôndria celular. Tais hormônios em quantidades fisiológicas normais são anabólicos. Em conjunto com o hormônio do crescimento (GH) e a insulina, a síntese de proteína é estimulada e a excreção de nitrogênio é diminuída. No entanto, em excesso, o efeito é catabólico, com aumento da gliconeogênese, quebra de proteína e perda de nitrogênio

Resumo: O hipertireoidismo em felinos começou a ser diagnosticado a partir de 1979 e atualmente é uma endocrinopatia de grande ocorrência em muitos países, inclusive no Brasil. O hipertireoidismo é causado por uma produção excessiva de hormônios tireoidianos (T3 e T4), devido a uma disfunção da glândula tireóide. Os sintomas podem ser bastante variáveis e o gato pode apresentar um comprometimento orgânico severo. Os gatos com hipertireoidismo são freqüentemente de meia idade e idosos e geralmente apresentam perda de peso, polifagia, polidipsia e hiperatividade. O diagnóstico pode ser confirmado pela elevação sérica da concentração de T4 total, T3 total e T4 livre. Desconhece-se a etiologia do hipertireoidismo felino, mas vários estudos demonstraram que o uso de alimentos enlatados para gatos poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento da doença, visto que a quantidade de iodo nestes alimentos é bastante variável, excedendo muitas vezes a real necessidade diária para os felinos. Desta forma, pode-se concluir que o controle dos níveis de iodo nas dietas para felinos é muito importante na prevenção dessa endocrinopatia. No entanto, deve-se considerar também que existem outros fatores que podem predispor ao hipertireoidismo em felinos.

Palavras-chave: hipertireoidismo, felinos, nutrição, iodo.

Abstract: Since 1979, hyperthyroidism is the most common hormonal disease of cats in many countries, including Brazil. It is caused by an increase in production of thyroid hormones (T3 and T4) from the thyroid glands. Clinical signs associated with hyperthyroidism can be quite variable and cats can become seriously ill. Cats with hyperthyroidism are usually middle-to old-aged cats which develop a variety of clinical signs like weight loss, polyphagia, polydipsia and hyperactivity. The diagnosis is based on serum measurement of total T4, T3 or free T4. The etiology of feline hyperthyroidism is not known yet, but a variety of studies have shown a strong correlation between eating canned food and developing hyperthyroidism. Excess of iodine in the commercial foods for cats might play an important role in the etiology of hyperthyroidism. One can conclude that monitoring iodine content in commercial food for cats is mandatory and might help preventing the disease. However, we also have to consider that there might be other potential causative factors of feline hyperthyroidism.

(PETERSON, 2000).

O hipertireoidismo é mais freqüente em gatos acima de 6 anos de idade. (FELDMAN; NELSON, 2004; OLCZAK et al, 2005; PETERSON, 1997) e não parece haver predileção por sexo ou raça (FELDMAN; NELSON, 2004; MOONEY, 2001).

As manifestações clínicas da doença podem ser brandas ou severas, sendo modificadas em decorrência da duração do hipertireoidismo e presença de anormalidades concomitantes em vários sistemas do organismo. (PETERSON; TURREL, 1986).

Na maioria dos casos o hipertireoidismo é uma enfermidade de evolução lenta e progressiva, uma vez que muitos pacientes apresentam um apetite que varia entre bom à excelente e são ativos ou mesmo hiperativos, passando por animais "saudáveis" por seus proprietários, até o momento em que começam a perder peso ou apresentar outros sintomas da doença (PETERSON, 2000).

Outras manifestações clínicas comuns aos gatos com hipertireoidismo incluem a agressividade à manipulação, polifagia, polidipsia, poliúria e perda de peso excessiva (JOSEPH; PETERSON, 1993; PETERSON, 2000). O gato pode apresentar êmese freqüente, geralmente pouco tempo após a ingestão do alimento, diarreia, esteatorrêa e grande volume fecal (FELDMAN; NELSON, 2004; MERIC, 1989; PETERSON et al, 1983; PETERSON; TURREL, 1986).

Em relação ao sistema urinário, o fluxo sanguíneo renal, velocidade de filtração glomerular e as capacidades tubulares de reabsorção e secreção estão aumentadas (BECKER et al, 2000). A azotemia renal é comum nos gatos doentes, porém esse é também um achado freqüente em gatos de meia-idade e idosos, com isso, a causa da azotemia não parece estar relacionada ao estado hipertireóide. Porém, o aumento da hemodinâmica renal é benéfico nos animais com insuficiência renal crônica, portanto, após a correção do estado hipertireóide existe o risco dos animais apresentarem uma maior deterioração da função renal (DIBARTOLA et al, 1996).

No entanto, alguns felinos com hipertireoidismo podem apresentar poliúria e polidipsia, sem evidência de disfunção renal. Acredita-se que a tireotoxicose possa prejudicar a capacidade de concentração da urina, ao aumentar o fluxo sanguíneo renal total, diminuindo desta forma, a concentração de solutos na medula renal; esta depleção pode causar poliúria com polidipsia compensatória (PETERSON, 1997; PETERSON et al, 1983).

Considerando-se que as manifestações clínicas apresentadas por esses pacientes podem ser bastante semelhantes às encontradas em outras enfermidades, tais como Diabetes Mellitus, pancreatite, insuficiência e falência renal, doença intestinal inflamatória ou mesmo doença cardíaca, sugere-se um exame físico cuidadoso acompanhado de exames complementares confirmatórios para que não se deixe de diagnosticar o hipertireoidismo (GUNN-MOORE, 2005; JONES; JOHNSTONE, 1981).

Devemos suspeitar de hipertireoidismo coexistente em qualquer gato de meia idade a idoso, principalmente se apresentarem sintomatologia relacionada a essa endocrinopatia (ANSEL, 1991).

Durante a realização do exame físico é necessária a avaliação da glândula tireóide. Em um animal eutiroideo, a glândula não é palpável. Eventualmente com o aumento da glândula, esta pode ir para o mediastino anterior, sendo impossível a sua palpação (MERIC, 1989; NORSWORTHY et al, 2002; PETERSON, 1984; PETERSON; TURREL, 1986). Aproximadamente 70% dos gatos com hipertireoidismo apresentam aumento bilateral da glândula, enquanto os outros 30% apresentam apenas um lobo da glândula aumentado (PETERSON

et al, 1983).

Outras alterações observadas no exame físico e que podem sugerir o hipertireoidismo são: fraqueza muscular, astenia, fadiga associada à atividade física e ventroflexão do pescoço (FELDMAN; NELSON, 2004); agressividade e caquexia (PETERSON, 2000). Percebe-se, também, taquicardia, sopros sistólicos e arritmias. Sinais de insuficiência cardíaca congestiva também podem estar presentes, como dispnéia, edema pulmonar e efusão pleural (MERIC, 1989).

Radiograficamente observa-se cardiomegalia em 30 a 40% dos casos (MERIC, 1989). O eletrocardiograma típico destes animais revela taquicardia (mais que 240 batimentos por minuto) e aumento da amplitude da onda R na derivação DII. Ao exame ecocardiográfico observa-se hipertrofia do ventrículo esquerdo, dilatação atrial esquerda e aumento da contratilidade do miocárdio (BOND et al, 1988; FELDMAN; NELSON, 2004).

A percepção da disfunção tireoidiana ocorre pelas observações da anamnese, exames físico e laboratorial, como, por exemplo, hemograma completo, perfil bioquímico sérico e urinálise (PETERSON, 2000).

No hemograma pode-se evidenciar a presença de leucocitose, eosinopenia e linfopenia, comuns em gatos com hipertireoidismo devido ao excesso do hormônio tireoidiano circulante. Outra alteração bastante freqüente entre os gatos hipertireóides é a elevação do nível do hematócrito devido a eritrocitose que resulta da ação dos hormônios diretamente sobre a medula e sobre a produção excessiva de eritropoietina (ANSEL, 1991; PETERSON et al, 1983).

À avaliação dos testes bioquímicos séricos observa-se elevação das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA) (MOONEY, 2001).

Para o diagnóstico do hipertireoidismo felino, pode-se determinar as concentrações séricas de T3 total ou livre, T4 total ou livre. Entretanto, observa-se que alguns gatos com hipertireoidismo comprovado apresentam os valores de T3 total dentro dos parâmetros normais para a espécie, a despeito da nítida elevação de T4 total ou livre (PETERSON, 1997).

As concentrações de T4 total estão acima dos valores de referência na maioria dos gatos com hipertireoidismo e, portanto, é considerado o melhor teste para o diagnóstico da endocrinopatia felina (PETERSON; MELIÁN; NICHOLS, 2001).

Em relação aos fatores de risco para a doença, nenhum foi identificado de forma definitiva para justificar o aumento da prevalência do hipertireoidismo em felinos. Várias causas têm sido sugeridas para o aumento do número de casos diagnosticados, incluindo o aumento da conscientização dos proprietários, aumento da popularidade de gatos como animais de estimação, aumento da longevidade, fatores ambientais e aumento da habilidade do veterinário em diagnosticar a doença (FELDMAN; NELSON, 2004).

Segundo Peterson et al (1993) o aumento bilateral da glândula tireóide ocorre em 70% dos gatos com hipertireoidismo, sendo uma característica marcante da doença. Visto não haver conexão física entre os dois lobos tireoidianos, postula-se que fatores circulantes (p.e., imunoglobulinas), nutricionais (p.e., iodo), ou ambientais (p.e., toxinas ou agentes biogênicos), possam interagir, causando a afecção tireoideana no gato.

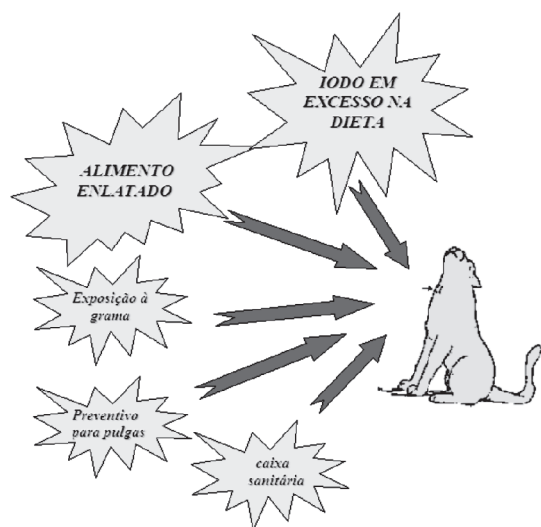


Figura 1: Principais causas de hipertireoidismo felino.

Fatores nutricionais foram sugeridos como potencial agente indutor para o hipertireoidismo (SCARLETT, 1994).

O primeiro estudo epidemiológico da doença encontrou associação entre o hipertireoidismo e o consumo de alimento enlatado para gatos, por pelo menos cinco anos antes do diagnóstico, gatos que residiam totalmente ou parcialmente dentro de casa e exposição regular a grama, jardins e produtos para controle de pulgas (SCARLETT; MOISE; RAYL, 1988). Em um estudo subsequente, observaram que o consumo de alimento comercial enlatado para gatos e o uso da ladeira (caixa sanitária) foram associados com o aumento do risco para o hipertireoidismo. Neste caso, o uso de alimentos enlatados aumentou de 2 a 3 vezes o risco de desenvolvimento de hipertireoidismo (KASS et al, 1999). Ambos os estudos demonstraram que o grande risco para o hipertireoidismo associado com o consumo de alimento enlatado para gatos foi estatisticamente independente das outras variáveis avaliadas. Em um estudo realizado por Martin et al (2000), observou-se que com o aumento da idade e a preferência por certos sabores de alimentos enlatados para gatos, como peixe e fígado, foram associados com o aumento do risco para o hipertireoidismo. As rações contendo peixe em sua formulação podem conter alta concentração de iodo, pois peixes marinhos apresentam iodo em grande quantidade (MARTIN et al, 2000). Já em outro estudo realizado por Edinboro et al (2004), conclui-se 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 podem estar envolvidas na etiologia da doença.

Alimentos que contêm uma grande quantidade de iodo podem ser uma possível causa para o hipertireoidismo felino. O iodo presente em alimentos comerciais para gatos varia amplamente, e as maiores variações ocorrem nos alimentos enlatados (MUMMA et al, 1986). 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 tireoideana concomitante, como o bócio nodular tóxico. No bócio nodular tóxico, os folículos tireoideanos afetados agem autonomicamente, sem a regulação pelo mecanismo de feedback hipotálamo-

pituitária-tireóide, aumentando a disponibilidade de iodo como substrato e assim permitindo o aumento da produção dos hormônios da tireóide além do requerimento metabólico (STANBURY et al, 1998).

Muitas substâncias bociogênicas foram associadas com o desenvolvimento do bócio nodular tóxico em humanos, incluindo aqueles encontrados em couve, repolho, cebola e alho (GAITAN, 1990). Substâncias químicas bociogênicas identificadas pela Environmental Protection Agency (EPA) são consideradas prejudiciais ao sistema endócrino e incluem certos inseticidas, pesticidas, metais pesados, componentes do cigarro, desinfetantes e desodorizantes (BRUCKER-DAVIS, 1998). Segundo Boyer et al (1978), substâncias que alteram o sistema endócrino como metais pesados (ex. mercúrio) e hidrocarboneto clorado (ex. bifenil policlorado) foram detectadas em alimentos enlatados comerciais de cães e gatos.

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 $< 0,37 \mu\text{mol/Kg}$ a $41,8 \mu\text{mol/Kg}$, enquanto 5 tipos diferentes de ração seca variaram de $5,06 \mu\text{mol/Kg}$ a $7,02 \mu\text{mol/Kg}$. Os gatos tendem a alimentar-se o suficiente para satisfazer suas necessidades de energia metabolizável. Sobre a base de μmol iodo/ kcal de energia metabolizável, existia ainda considerável variação no iodo presente nos alimentos enlatados quando comparado com as rações secas. A função da tireóide no gato, quando mensurada pelas concentrações séricas de T4 livre, é agudamente responsiva as mudanças na ingestão de iodo (Kyle et al, 1994). Pode ser que repetidas flutuações ou ciclos de altas e baixas concentrações da ingestão de iodo possam repetidamente ativar a tireóide, eventualmente levando a hiperplasia, alterações adenomatosas e hipertireoidismo (OLCZAK et al, 2005).

Há grande evidência de que a alta ingestão de iodo possa eventualmente levar ao hipertireoidismo, particularmente se a ingestão excessiva for seguida de um período de deficiência de iodo (STUDER; GERBER, 1991). A constante ingestão excessiva de iodo é portanto mais improvável de ser 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 tireoideano que secreta autonomamente, a suplementação com iodo pode então exacerbar ou causar tireotoxicose progressiva e permanente (OLCZAK et al, 2005).

A associação do consumo de alimentos enlatados para gatos com o desenvolvimento do hipertireoidismo sugere que o agente causal esteja presente no alimento ou no revestimento interno da lata. Pelo menos 25 tipos de substâncias são usadas para revestir latas de aço. O revestimento de latas inclui resina epoxi, policloreto de vinila e poliéster. A resina epoxi é mais comumente usada em latas que requerem abridor, e o policloreto de vinila é tipicamente usado em latas que vem com abridor e são facilmente abertas, pois são mais flexíveis. O éter diglicidilbisfenólico A é utilizado em ambos tipos de latas (SUMMERFIELD et al, 1998), já o éter diglicidilbisfenólico F é utilizado em latas que já vem com abridor. Foi detectada a migração destes componentes para dentro do alimento, principalmente aqueles com grande quantidade de gordura ou óleo. Altas concentrações de éter diglicidilbisfenólico A e éter diglicidilbisfenólico F foram encontradas mais em

alimentos gordurosos enlatados de fácil abertura do que em outros tipos de enlatados. (HAMMARLING et al, 2000).

O éter diglicidilbisfenólico A é citotóxico e genotóxico *in vitro* (SUÁREZ et al, 2000); ele é um componente do bisfenol A (MUNGUÍA-LOPEZ; SOTO-VALDEZ, 2001). Este último tem sido detectado em uma variedade de alimentos enlatados (GOODSON et al, 2002). Em ratos, o bisfenol A é eliminado primariamente via glucoronidação (POTTENGER et al, 2000). A fase da glucoronidação é mais lenta em gatos do que em outras espécies (COURT; GREENBLATT, 2000). O bisfenol A diminui às concentrações circulantes de triiodotironina em ratos, através da inibição da transcrição mediada por receptores da tireóide, que é dose dependente *in vitro* (MORIYAMA et al, 2002). A diminuição da triiodotironina, por sua vez, pode levar ao aumento da secreção do TSH e resultar no aumento da produção do hormônio tireoideano, eventualmente levando a formação de bócio (TOHEI et al, 2001).

A presença de éter diglicidilbisfenólico A nas dietas enlatadas para gatos não foi determinada; entretanto, o bisfenol A foi detectado em 15 alimentos enlatados para gatos. Em um estudo observou-se que de três marcas de enlatados para gatos produzidas nos Estados Unidos, duas tinham alta concentração de bisfenol A (KANG; KONDO, 2002).

Alimentos comerciais enlatados para gatos tipicamente requerem um abridor ou são latas que já vem com o anel para puxar obtendo fácil abertura da lata. Estas últimas apresentam um revestimento interior diferente porque são mais flexíveis (SUMMERFIELD et al, 1998). Além disso, tem muito mais gordura do que os alimentos secos. A fabricação destes enlatados (de fácil abertura) para gatos começou no início dos anos 80. Desde então, o tamanho destas latas tem diminuído e, desta forma, a área de superfície por quilograma de alimento em contato com superfície interior da lata tem aumentado. Por isto, é possível que os gatos hoje estejam mais expostos a grandes quantidades de contaminantes solúveis na gordura dos alimentos do que no passado (EDINBORO et al, 2004).

Conclusão

Desta forma, pode-se concluir que o controle dos níveis de iodo nas dietas para felinos é muito importante na prevenção dessa endocrinopatia. No entanto, deve-se considerar também que existem outros fatores que podem predispor ao hipertireoidismo em felinos.

Revisão Bibliográfica

ANSEL, J.E. The blood in thyrotoxicosis. In: BRAVERMAN L. E.; UTIGER R. D. **The thyroid: a fundamental and clinical text**. 6. ed. Philadelphia JB, 1991. p. 785-792.

BECKER, T. J.; GRAVES, T. K.; KRUGER, J. M.; BRASELTON, W. E.; NACHREINER, R. F. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 36, n. 3, p. 215-223, 2000.

BOND, B. R.; FOX, P. R.; PETERSON, M. E.; SKAVARIL, R. V. Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 192, n. 11, p. 1546-1549, 1988.

BOYER, C. I. JR.; 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.

BROUSSARD, J.D. PETERSON, M.E., FOX, P.R. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 206, n.3, p. 302-305, 1995.

BRUCKER-DAVIS, F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. **Thyroid**, v. 8, n. 9, p. 827-856, 1998.

BRUYETTE, D. S. Feline endocrinology update. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 1063-1081, 2001.

CARLOS, R. S.; ALBUQUERQUE, G. R. Hipertireoidismo felino relato de caso. **Clínica Veterinária**, v. 10, n. 7, p. 56-62, 2005.

CHESTER, D. K. The thyroid gland and thyroid disease. In: DRAZNER, F. H. **Small animal endocrinology**, New York: Churchill Livingstone, 1987, p. 83-120.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed

hepatic UGT1A isoforms. **Pharmacogenetics**, v. 10, n. 4, p. 355-369, 2000.

DÍBARTOLA, S. P.; BROOME, M. R.; STEIN, B. S.; NIXON, M. Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. **JAVMA**, v. 208, n.6, p. 875-878, 1996.

EDINBORO, C. H.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; JANOVIK, E.; THACKER, H. L.; GLICKMAN, L. T. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. **JAVMA**, v. 224, n. 6, p. 879-886, 2004.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Feline Hyperthyroidism (Thyrotoxicosis). In: _____, **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004. p.152-218.

GAITAN, E. Goitrogens in food and water. **Annual Review of Nutrition**, v. 10, p. 21-39, 1990.

GOODSON, A.; SUMMERFIELD, W.; COOPER, I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. **Food Additives and Contaminants**, v. 19, n. 8, p. 796-802, 2002.

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

HAMMARLING, L.; GUSTAVSSON, H.; SVENSSON, K.; OSKARSSON, A. Migration of bisphenol-A diglycidyl ether (BADGE) and its reaction products in canned foods. **Food Additives and Contaminants**, v. 17, n. 11, p. 937-943, 2000.

JOHNSON, L. A.; FORD, H. C.; TARTTELIN, M. F.; FEEK, C. M. Iodine content of commercially-prepared cat foods. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 40, n. 1, p. 18-20, 1992.

JONES, B. R.; JOHNSTONE, A. C. Hyperthyroidism in an aged cat. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 29, n. 5, p. 70-72, 1981.

JOSEPH, R.J.; PETERSON, M.E. Review and comparison of neuromuscular and central nervous system manifestation of hyperthyroidism in cats and humans. **Prog. Vet. Neurology**, n. 3, p. 114, 1993.

KANG, J. H.; KONDO, F. Determination of bisphenol A in canned pet foods. **Research in Veterinary Science**, v. 73, n. 2, p. 177-182, 2002.

KASS, P. H.; PETERSON, M. E.; LEVY, J.; JAMES, K.; BECKER, D. V.; COWGILL, L. D. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 4, p. 323-329, 1999.

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.

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. **JAVMA**, v. 217, n. 6, p. 853-856, 2000.

MERIC, S.M. Recognizing the clinical features of feline hyperthyroidism. **Veterinary Medicine**, v. 84, n. 10, p. 956-963, 1989.

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**, v. 4, n. 3, p. 167-169, 2002.

MORIYAMA, K.; TAGAMI T.; AKAMIZU, T.; USUI, T.; SAJO, M.; KANAMOTO, N.; HATAYA, Y.; SHIMATSU, A.; KUZUYA, H.; NAKAO, K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 11, p. 5185-5190, 2002.

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.; et al. Toxic and protective constituents in pet foods. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 7, p. 1633-1637, 1986.

MUNGUÍA-LOPEZ, E. M.; SOTO-VALDEZ, H. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 8, p. 3666-3671, 2001.

NORSWORTHY, G. D.; ADAMS, V. J.; MCELHANEY, M. R.; MILIOS, J. A. Relationship between semi-quantitative 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, 2002.

CRYSTAL, M. A.; NORSWORTHY, G. D. Hipertireoidismo. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**, 2 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2003. p. 333-341.

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.

PETERSON, M. E. Afeções hipertireóideas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, 4. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1997. p. 2025-2053.

PETERSON, M.E. Feline Hyperthyroidism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.14, n. 4, p. 809-826, 1984.

PETERSON, M.E. Hyperthyroidism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. p.1400-1419.

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

PETERSON, M. E.; TURREL, J. M. Feline hyperthyroidism. In: KIRK, R. W. **Current veterinary therapy IX**. 9. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986, p. 1026-1033.

POTTENGER, L. H.; DOMORADZKI, J. Y.; MARKHAM, D. A.; HANSEN, S. C.; CAGEN, S. Z.; WAECHTER, J. M. JR. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. **Toxicological Science**, v.54, n. 1, p. 3-18, 2000.

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

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.

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

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. P. 692-697, 1991.

SUÁREZ, S.; SUEIRO, R. A.; GARRIDO, J. Genotoxicity of the coating lacquer on food cans, bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), its hydrolysis products and a chlorohydrin of BADGE. **Mutation Research**, v. 470, n. 2, p. 221-228, 2000.

SUMMERFIELD, W.; GOODSON, A.; COOPER, I. Survey of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) in canned foods. **Food Additives and Contaminants**, v. 15, n. 7, p. 818-830, 1998.

TOHEI, A.; SUDA, S.; TAYA, K.; HASHIMOTO, T.; KOGO, H. Bisphenol A inhibits testicular functions and increases luteinizing hormone secretion in adult male rats. **Experimental and Biology Medicine (Maywood, N. J.)**, v. 226, n. 3, p. 216-221, 2001.