

EFEITOS DA TIREOTOXICOSE EXPERIMENTAL SOBRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DE GATOS¹

(EFFECTS OF EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS ON COMPLETE BLOOD COUNT IN CATS)

(EFECTOS DE LA TIROTOXICOSIS EXPERIMENTAL SOBRE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS DE GATOS)

**M. J. L. CARDOSO², F. S. COSTA³, L. M. R. MUNIZ⁴, A. C. A. ZABLITH⁵,
C. R. PADOVANI⁶, F. F. ARAGON⁶**

RESUMO

A relação da glândula tireóide com valores hematológicos foi avaliada em gatos adultos, intactos e mantidos em estado hipertireóideo por um período de 42 dias. Os parâmetros estudados foram contagem total de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito, concentração de hemoglobina corpuscular média, volume corpuscular médio, leucócitos totais e o diferencial e suas associações. Foram correlacionadas as variáveis com os níveis de tiroxina total (TT4), tiroxina livre (LT4) e triiodotironina total (TT3). O aumento dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos provocou aumento de hemácias, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, dos neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e monócitos nos gatos. A contagem total de hemácias em relação à TT4 apresentou correlação negativa nos momentos iniciais e positiva nos finais. Os leucócitos apresentaram correlação negativa com a TT4 e LT4.

PALAVRAS-CHAVE: Felino. Hemograma. Hipertireoidismo. Tireotoxicose.

SUMMARY

The interrelation between thyroid gland and clinical changes was studied in adult intact cats kept under hyperthyroid state for 42 days. Parameters measured were red blood cell count (RBC), haemoglobin concentration, haematocrit, MCV, MCHC, total leukocytes (WBC) and differential leukocyte count. These characteristics were correlated with free and total T4 and total T3 serum concentrations. Excessive circulant thyroid hormones led to increased RBC, haematocrit, MCV, WBC, neutrophils, lymphocytes, eosinophils and monocytes in the studied cats. There were negative correlation between RBC and total T4 at the first weeks but positive correlation at the end of the experimental period. Leukocytes demonstrated negative correlation with free and total T4 levels.

KEY-WORDS: Feline. Complete blood count. Hyperthyroidism.

¹ Projeto financiado pela FAPESP.

² Médico Veterinário. Prof. Dr. de Clínica Médica e Semiologia de Pequenos Animais - FFALM - UNESPAR - Bandeirantes - PR. Hospital Veterinário - FFALM - BR 369, KM 54 - Bandeirantes - PR. Cep 83600-000, Cx. Postal 261. E-mail: maurolahm@ffalm.br

³ Médico Veterinário. Prof. Ass. Dr. de Diagnóstico por Imagem - UFES - Alegre - ES.

⁴ Médico Veterinário. Prof. Ass. Dr. de Diagnóstico por Imagem - Depto de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária - FMVZ - Unesp - Botucatu - SP.

⁵ Médica Veterinária autônoma.

⁶ Matemático. Prof. Ass. Dr. Depto. de Bioestatística - IB - Unesp - Botucatu - SP.

RESUMEN

La relación de la glándula tiroidea con los valores hematológicos fue evaluada en gatos adultos, enteros, mantenidos en estado hipertiroideo por un período de 42 días. Los parámetros estudiados fueron: conteo total de eritrocitos, concentración e hemoglobina, hematocrito, concentración de hemoglobina corpuscular media, volumen corpuscular medio, leucocitos totales, conteo diferencial y sus asociaciones. Las variables fueron correlacionadas con los niveles de tiroxina total (TT4), tiroxina libre (LT4) y triyodotironina total (TT3). El aumento de los niveles séricos de las hormonas tiroideas provocó aumento de eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y monolitos en los gatos. El conteo total de eritrocitos, con relación a la TT4, presentó correlación negativa en los momentos iniciales y positiva en los finales. Los leucocitos presentaron correlación negativa con TT4 y LT4.

PALABRAS-CLAVE: Felino. Hemograma. Hipertiroidismo. Tirototoxicosis.

INTRODUÇÃO e REVISÃO DE LITERATURA

O hipertireoidismo é uma alteração clínica multissistêmica resultante de excessivas concentrações dos hormônios tireoidianos (tiroxina - T4 e triiodotironina - T3) e é tido como a doença endócrina mais comum em gatos domésticos (MOONEY et al., 1996a,b).

O hipertireoidismo é uma doença que ocorre principalmente em gatos de meia-idade a idosos, não havendo prevalência quanto ao sexo (THODAY e MOONEY, 1992, PETERSON et al., 1983). As manifestações clínicas podem ser de leves a graves, dependendo do estágio da doença e da coexistência de outras alterações sistêmicas.

As concentrações séricas da T3 total (TT3), T3 livre (LT3), T4 total (TT4) e T4 livre (LT4) elevadas são os principais indicativos de hipertireoidismo felino, na maioria dos casos (PETERSON et al., 1983, PETERSON, 1984, THODAY e MOONEY, 1992, MOONEY et al., 1996a). Broussard et al. (1995) relataram que aproximadamente 25% dos gatos com hipertireoidismo tinham a concentração de T3 normal e de T4 elevada, o que demonstra a importância da T4 para o diagnóstico (PETERSON, 1997). Entretanto, 2 a 10% dos gatos hipertiroideos podem apresentar concentrações de T3 e T4 dentro dos valores normais (MCLOUGHLIN et al., 1993, BROUSSARD et al., 1995).

A mensuração de LT4 foi avaliada em gatos hipertiroideos e representa um bom teste diagnóstico, particularmente em gatos com TT4 dentro dos valores de referência. A mensuração da LT4 é mais acurada na avaliação do *status* da glândula tireóide, quando comparada com as concentrações de TT4, pois sofre menos interferência de fatores não tireoidianos. Quando a concentração de TT4 aumenta, há um aumento desproporcional da LT4, em parte pela saturação das proteínas pelo hormônio e pela ligação subnormal com as proteínas. Além disso, a concentração de LT4 permanece elevada nos pacientes que apresentam hipertireoidismo e doença não tireoidiana concomitante. Em um estudo com

gatos hipertiroideos, a concentração da LT4 estava elevada em 98,5% dos gatos e a de TT4 em 91,3% (PETERSON et al., 2001).

Os valores normais de TT4 variam de 9,7 a 56,3 nmol/L ou 0,7 a 3,8 mg/dL, para LT4 de 12 a 51 pmol/L ou 0,93 a 3,96 ng/dL e para TT3 de 0,16 a 1,9 nmol/L ou 10 a 104 ng/dL conforme diversos autores (REIMERS, 1981, PETERSON et al., 1983, LIU et al., 1984, TURREL et al., 1988, REFSAL et al., 1991, MOONEY et al., 1996b, FELDMAN e NELSON, 1996, PETERSON et al., 1997, 2001). Valores dos hormônios tireoidianos de gatos com hipertireoidismo espontâneo variam de 35,9 a 693,6 nmol/L ou 2,8 a 26,8 mg/dL para a TT4, de 41 a 144 pmol/L para LT4 e de 0,46 a 15,4 nmol/L ou 44 a 1000 ng/dL para TT3 (PETERSON et al., 1983, LIU et al., 1984, MOISE e DIETZE, 1986, TURREL et al., 1988, REFSAL et al., 1991, MOONEY et al., 1996b, FELDMAN e NELSON, 1996, PETERSON et al., 1997, 2001).

Os achados do leucograma são relativamente inespecíficos no hipertireoidismo felino e geralmente incluem leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia, provavelmente refletindo resposta de tensão ao excesso de hormônios tireoidianos (PETERSON et al., 1983, BROUSSARD e PETERSON, 1995). A eosinofilia e a linfocitose podem ser observadas em um pequeno número de gatos, podendo refletir o decréscimo dos níveis de cortisol, devido ao excesso de hormônios tireoidianos circulantes (THODAY e MOONEY, 1992).

Já a contagem de hemácias, o hematócrito e a concentração de hemoglobina estão normais ou ligeiramente elevadas (PETERSON et al., 1983, FELDMAN e NELSON, 1996). A eritrocitose no hipertireoidismo parece resultar de efeito direto dos hormônios tireoidianos sobre a medula óssea e do aumento da produção de eritropoetina (PETERSON, 1997).

Gatos com hipertireoidismo felino espontâneo apresentaram aumento do volume corpuscular médio (VCM) em 44% dos casos, das hemácias em 21% e da hemoglobina em 17%, em dois estudos retrospectivos (PETERSON et al., 1983, BROUSSARD e PETERSON,

1995). Estas alterações refletem aumento na produção de eritropoetina decorrente do aumento no consumo de oxigênio ou estímulo direto da medula óssea pelos hormônios tireoidianos, mediada pela estimulação b-adrenérgica (MOONEY, 2001). Este mesmo autor descreve como sendo comuns a eritrocitose e macrocitose (aumento do VCM) leve a moderada. Por outro lado em um trabalho anterior Thoday e Mooney (1992) observaram mínimas alterações na série vermelha e a macrocitose e a anemia foram raras. A anemia geralmente estava associada a hipertireoidismo grave podendo resultar de exaustão da medula óssea e deficiência de ferro ou outros micronutrientes.

O objetivo deste trabalho foi induzir a tirotoxicose em gatos normais, durante um período experimental de 42 dias, identificando a partir da elevação dos níveis dos hormônios tireoidianos possíveis alterações do hemograma e suas correlações com os níveis dos hormônios tireoidianos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 19 gatos, adultos jovens, sadios, sem raça definida, com média de peso corporal de $3,25 \pm 0,67$ kg. Os animais foram alojados em jaulas individuais de ferro esmaltado, alimentados com ração seca comercial⁶ e água à vontade. Os estudos foram iniciados após um período de 15 dias de adaptação dos gatos ao ambiente e manejo. No início desse período os animais foram vacinados contra raiva⁷, panleucopenia felina, rinotraqueíte e calicivirose⁸, receberam vermífugo⁹ e tratamento com antiparasitário tópico¹⁰.

A tirotoxicose foi induzida pela administração oral, de comprimidos, de levotiroxina sódica (150mg/kg/dia) durante 42 dias. A administração do hormônio era realizada entre as sete e oito horas da manhã. Semanalmente, os gatos eram pesados e os animais que apresentavam diminuição do peso corporal secundário aos efeitos do excesso dos hormônios tireoidianos, as doses de levotiroxina sódica foram recalculadas e ajustadas para a manutenção da dose de 150 mg/kg/dia.

Diariamente foi realizado exame físico e observação do comportamento dos gatos e os dados obtidos foram anotados em fichas individuais.

Os animais foram avaliados em sete momentos (M), dos quais o M0, feito antes da administração da levotiroxina sódica, resultou nos valores basais dos diversos parâmetros estudados. Durante o período experimental, cuja duração foi de 42 dias, foram considerados outros seis momentos de avaliação: aos sete dias (M1), aos 14 dias (M2), aos 21 dias (M3), aos 28 dias (M4), aos 35 dias (M5) e aos 42 dias (M6). As coletas de sangue, para obtenção do soro ou do sangue total, foram realizadas quatro horas após a administração da

levotiroxina sódica.

Os parâmetros estudados incluíram número de hemácias (He), concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e volume corpuscular médio (VCM), número de leucócitos totais (Le), número de eosinófilos (Eos), neutrófilos bastonetes (NB), neutrófilos segmentados (NS), linfócitos (Linf), monócitos (Mon) e basófilos (Bas), em sangue periférico. Em amostras de soro foram dosadas as concentrações de TT3, TT4 e LT4.

As contagens de He e de Le foram feitas em câmara de Neubauer. A Hb foi determinada pelo método da cianometahemoglobina e o Ht por meio do microematócrito. A contagem diferencial dos leucócitos foi feita em esfregaço de sangue corado pelo método de Leishman. A dosagem dos níveis séricos de TT3, TT4, LT4 foi determinada pela técnica de radioimunoensaio (RIA) em fase sólida, utilizando-se conjunto de reagente comercial¹¹. Para o estudo das variáveis mensuradas em momentos consecutivos, foi considerada a análise de medidas repetidas. Quando a variável apresentou adequação à distribuição normal de probabilidade, o procedimento adotado foi o paramétrico, enquanto que, na ausência desta, optou-se pelo procedimento não paramétrico. O estudo das associações de algumas variáveis de interesse em relação a TT4 e LT4 foi realizado considerando o coeficiente de correlação linear Spearman e o nível de significância utilizado foi de 5%. (STREINER e NORMAN, 1994).

RESULTADOS

Os resultados relativos aos níveis séricos da TT3, TT4 e da LT4 estão apresentados na Tabela 1. A TT4 total e livre apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o momento zero e os demais momentos, não havendo diferença entre os demais momentos. Já a TT3 não apresentou diferença significativa entre os momentos. Os resultados relativos a He, Hb, Ht, CHCM e VCM estão apresentados na Tabela 2. Não foi observada diferença significativa entre os momentos 0, 1 e 2 quanto a contagem total de hemácias, a concentração de hemoglobina e ao hematócrito, porém houve diferença estatisticamente significativa entre esses momentos com relação aos demais. Na contagem total de hemácias do momento 3 ao 6, houve diferença entre cada um deles. Foi observada correlação positiva entre a contagem de hemácias e TT4 de M3 a M6 e negativa em M0.

A concentração de hemoglobina e o hematócrito não apresentaram diferença significativa entre os momentos 3 e 4, assim como, entre os momentos 5 e 6, mas foi observada diferença dos momentos 3 e 4 com relação aos 5 e 6. Observou-se correlação positiva da Hb e Ht com TT4 em M0 e M6 e negativa em M3. A Hb e Ht

apresentaram correlação positiva com LT4 em M0 e negativa em M3 e M6. Não foi observada diferença significativa nos resultados da CHCM entre os momentos. Já os resultados do VCM apresentaram diferença significativa do M0 e M2 em relação a M3 a M6 mas não houve diferença com M1. Do M3 a M6 não foi observada diferença significativa entre eles.

Os resultados relativos ao número de leucócitos totais, número de eosinófilos, neutrófilos bastonetes, neutrófilos segmentados, linfócitos e monócitos estão dispostos na Tabela 3. As contagens totais de leucócitos não apresentaram diferença significativa entre M0, M1 e M2; M2 e M3; M3 e M4; M4 e M5. Observou-se diferença significativa entre M0 e M1 com relação a M3, M4, M5 e M6; entre M2 com relação a M4, M5 e M6; M3 com relação a M5 e M6; M4 e M5 em relação ao M6. Foi observada correlação negativa entre os valores dos leucócitos totais e TT4 e LT4 em todos os momentos, exceto em M0.

Os neutrófilos segmentados e linfócitos não apresentaram diferença significativa entre M0, M1 e M2, M3 e M4, mas observou-se diferença significativa dos três primeiros momentos com relação a M3, M4, M5 e M6; entre M3 e M4 com relação a M5 e M6 e entre M5 e M6. Foi observada correlação negativa entre os valores de segmentados e linfócitos com relação à TT4 em todos os momentos, exceto em M0. Houve correlação positiva entre os valores de neutrófilos segmentados e LT4 somente em M3 e, entre os valores de linfócitos e LT4, de M0 a M2.

Não foi observada diferença significativa nos resultados dos monócitos entre M0 e M1 e entre M3 e M4. Foi observada diferença significativa dos dois primeiros momentos com relação aos demais, observou-se também diferença de M2 com relação a M3, M4, M5 e M6; de M3 e M4 com relação a M5 e M6 e entre M5 e M6. Os resultados dos eosinófilos não apresentaram diferença significativa entre M0, M1, M2 e M3; entre M2, M3, M4 e M5 e entre M5 e M6. Foi observada diferença significativa dos dois primeiros momentos com relação a M4, M5 e M6; observou-se também diferença entre M2, M3, M4 e M5 com relação a M6. Foi observada correlação negativa entre os valores de eosinófilos e monócitos com relação a TT4 em M0 e M3 e positiva em M6. Foi observada correlação negativa entre os valores de eosinófilos e monócitos com relação a LT4 em todos os momentos observados.

As alterações clínicas observadas durante o período experimental foram perda de peso, polifagia, polidipsia e taquicardia.

DISCUSSÃO

Os resultados da tireotoxicose experimental em gatos apresenta algumas particularidades importantes que

diferem da literatura, ou seja, dos casos espontâneos. Um ponto a ser considerado é a idade dos animais (adultos jovens), já que o hipertireoidismo felino espontâneo acomete particularmente gatos velhos (MOONEY e THODAY, 1992, PETERSON, 2004). Outro ponto é a indução da tireotoxicose em gatos sem alterações e/ou doenças concomitantes, visto que no hipertireoidismo espontâneo os animais são apresentados com doenças não tireoidianas que podem mascarar os resultados do hipertireoidismo, tanto aumentando como diminuindo os valores laboratoriais.

As coletas de sangue, para a realização do hemograma e das concentrações hormonais, foram realizadas quatro horas após a administração oral da levotiroxina sódica. A escolha desse intervalo de tempo deve-se ao pico de concentração da tiroxina em gatos, após a administração oral, ser de 3-4 horas (HAYS et al., 1992). A meia-vida da tiroxina por via oral em gatos é de aproximadamente 10,7 horas (HAYS et al., 1992). Entretanto não há necessidade da administração duas vezes ao dia, visto que a meia-vida não indica necessariamente a extensão ou duração da ação biológica do hormônio (PETERSON e FERGUSON, 1992).

Em gatos, o nível de produção foi estimado em 5,6 mg/kg/dia para a TT4 e 0,4 mg/kg/dia para a TT3 (BROOME et al., 1987). O nível de produção dos hormônios da tireóide não é constante, havendo flutuação ao longo do dia ou entre dias (PETERSON et al., 1987) e ele também sofre influência de doenças não tireoidianas. Além disso, o nível de secreção assim como o metabolismo dos hormônios tireoidianos estão aumentados no hipertireoidismo (KAPTEIN et al., 1994). Apesar dessas considerações, optou-se em fazer somente uma coleta por momento, sempre no mesmo horário, para minimizar as prováveis variações da secreção dos hormônios tireoidianos. Além disso, cabe ressaltar que apenas uma amostra é adequada para o diagnóstico do hipertireoidismo felino espontâneo na maioria dos casos (PETERSON et al., 1987). Em caso de dúvida repete-se o exame após algumas semanas, quando em animais com suspeita de hipertireoidismo espontâneo (PETERSON, 2004).

Os níveis séricos da média e mediana da TT4, da LT4 e da TT3 no M0, nesta pesquisa, situaram-se dentro dos valores de referência para gatos (REIMERS, 1981, PETERSON et al., 1983, LIU et al., 1984, TURREL et al., 1988, REFSAL et al., 1991, MOONEY et al., 1996b, FELDMAN e NELSON, 1996, PETERSON et al., 1997, 2001). Os níveis séricos da TT4 e da LT4 encontrados do M1 ao M6 são compatíveis com os do hipertireoidismo espontâneo (REIMERS, 1982, REFSAL et al., 1991, MOONEY et al., 1996b, PETERSON et al., 2001). Isso demonstra que o protocolo experimental foi adequado para induzir tireotoxicose nos gatos e provocar alterações hematológicas secundárias.

A razão pela qual alguns animais não apresentaram elevação nos níveis de TT4, provavelmente se deve a problema na absorção, distribuição e biotransformação da levotiroxina sintética administrada aos gatos, uma vez que os gatos não apresentavam enfermidades não tireoidianas concomitantes e, também não foi administrada qualquer droga que pudesse interferir nos valores de TT4. Outra hipótese é a desiodinação acelerada de TT4 formando uma grande quantidade de TT3, porém essa hipótese é pouco provável pois o aumento do TT3 encontrado foi insignificante e, além disso, o T3 é um hormônio essencialmente intracelular (HAYS et al., 1988, KAPTEIN et al., 1994). Alguns gatos hipertireóides podem apresentar variação nas concentrações hormonais, isto é, os hormônios aumentam e diminuem durante o dia (MOONEY et al., 1996b, PETERSON, 1997, 2004). Para minimizar os efeitos da flutuação, poderiam ter sido realizadas outras colheitas durante o dia ou em intervalo inferior a sete dias. Porém, optou-se, neste trabalho, em fazer a colheita quatro horas após a administração oral da levotiroxina sódica. Como já foi referido, a escolha deste intervalo de tempo deve-se ao pico de concentração da tiroxina em gatos após a administração oral ser de 3-4 horas e inferior à meia-vida que é de 10,7 horas (HAYS et al., 1992).

Neste estudo, somente dois gatos após o desenvolvimento da tirotoxicose, apresentaram os níveis de LT4 dentro dos valores de gatos eutiroideos. Isso já foi descrito em outros dois estudo, nos quais 2%

(BROUSSARD et al., 1995) e 10% dos gatos com hipertireoidismo (MCLOUGHLIN et al., 1993) apresentaram a LT4 dentro dos limites normais de referência. Era esperado um aumento mais significativo da LT4, pois a fração livre dos hormônios tireoidianos sofre menor interferência de fatores extratireoidianos. As hipóteses ou causas prováveis são a desiodinação e a metabolização acelerada.

É importante salientar que os valores para LT4 encontrados em todos os momentos pela da técnica de RIA são semelhantes aos descritos na literatura utilizando a diálise de equilíbrio, conforme já descrito anteriormente (FERGUSON et al., 1989, PETERSON et al., 1990, REFSAL et al., 1991, GRAVES e PETERSON, 1994).

Não foi observada variação entre os sete momentos quanto aos níveis séricos de TT3, fato também observado por MOONEY et al. (1996) e PETERSON et al. (2001), mas são conflitantes com trabalhos anteriores (PETERSON et al., 1983, LIU et al., 1984, TURREL et al., 1988). Esta variação nos valores encontrados deve-se ao diagnóstico precoce, a utilização de técnicas diagnósticas mais sensíveis e o maior número de animais acometidos em cada trabalho. O esperado no hipertireoidismo é um aumento discreto, pois a TT3 é intracelular. A diminuição na concentração da TT3 ocorre em virtude da diminuição da conversão periférica do T4 em T3, evento bem determinado em humanos, parece existir em gatos, mas é menos freqüente (THODAY e MOONEY, 1992). É possível que a manutenção dos níveis de TT3 inalterados seja por alteração no metabolismo ou

Tabela 1 - Medidas descritivas e resultado do teste estatístico da comparação entre momentos do parâmetro TT4 (nmol/L), LT4 (ng/dl), TT3 (nmol/L), em gatos (n=19) submetidos à tireotoxicose.

Medidas Descritivas	Momentos						
	MO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TT4							
Mediana	27,28	75,55	105,66	100,77	121,88	94,59	86,63
Média	36,88 ^a	90,03 ^b	106,91 ^b	108,16 ^b	116,94 ^b	104,17 ^b	104,52 ^b
Desvio Padrão	19,85	51,88	67,01	67,57	55,49	66,61	68,87
LT4							
Mediana	3,73 ^a	9,90 ^b	13,13 ^b	11,84 ^b	13,51 ^b	13,64 ^b	9,27 ^b
Média	4,55	15,35	14,03	12,91	16,54	15,62	12,51
Desvio Padrão	3,05	12,42	8,47	9,03	13,03	10,5	7,67
TT3							
Mediana	0,91	0,99	1,24	0,99	0,86	0,82	0,97
Média	1,38	1,27	1,21	1,05	0,88	0,98	1,08
Desvio Padrão	2,16	0,73	0,49	0,50	0,50	0,56	0,50

Duas médias (ou medianas) seguidas de mesmas letras nas linhas não diferem (P > 0,05)

Tabela 2 - Medidas descritivas e resultado do teste estatístico da comparação entre momentos do eritrograma, em gatos (n=19) submetidos à tireotoxicose.

Medida Descritiva	Momento						
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Hemácias (x10⁶/ μL)							
Mediana	6,73 ^a	6,43 ^a	6,50 ^a	7,43 ^b	7,97 ^c	8,66 ^d	9,21 ^c
Média	6,67	6,65	6,78	7,58	8,11	8,69	9,19
Desvio Padrão	10,24	10,01	12,16	11,24	12,19	13,76	16,19
Hematócrito (%)							
Mediana	29 ^a	29 ^a	29 ^a	32 ^b	33 ^b	36 ^c	38 ^c
Média	29,21	29	29,84	32,21	34,21	36,63	39,21
Desvio Padrão	3,55	3,33	4,23	3,36	3,75	3,97	5,35
Hemoglobina (g/dL)							
Mediana	10 ^a	10 ^a	10 ^a	11 ^b	11 ^b	13 ^c	13 ^c
Média	10,15	10,1	10,42	11,1	11,31	12,84	13,63
Desvio Padrão	1,25	1,24	1,53	1,28	1,88	1,67	2,26
CHCM (%)							
Mediana	35	35	35	34	35	35	35
Média	35	34,68	34,57	34,68	34,52	34,63	34,89
Desvio Padrão	1	1,33	1,12	1,33	1,12	1,11	0,93
VCM (fL)							
Mediana	44 ^b	43 ^{ab}	44 ^b	42 ^a	41 ^a	42 ^a	42 ^a
Média	44	43,84	44,42	42,73	42,42	42,57	43,1
Desvio Padrão	2,74	4,15	3,71	3,66	3,74	3,16	3,52

Duas médias (ou medianas) seguidas de mesmas letras nas linhas não diferem (P > 0,05)

na retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Observou-se um aumento significativo das hemácias, hemoglobina e do hematócrito dos gatos durante o período experimental. Estudos anteriores mostram que a contagem de hemácias, o hematócrito e a concentração de hemoglobina estão normais a ligeiramente elevadas (PETERSON et al., 1983, FELDMAN e NELSON, 1996). Estas alterações podem ser decorrentes da elevação na produção de eritropoetina devido ao maior consumo de oxigênio ou do estímulo direto da medula óssea pelos hormônios tireoidianos, mediada por estimulação b-adrenérgica (MOONEY, 2001). Cabe salientar que neste estudo não se realizou a dosagem da eritropoetina. O estímulo direto da medula óssea, mediada por estimulação b-adrenérgica, é mais provável, visto que um dos achados clínicos observados foi a taquicardia que resulta também da estimulação b-adrenérgica (KIENLE et al., 1994). No experimento, o aumento foi maior a partir de M3, havendo diferença significativa entre M0 e M6, apesar de a mediana

de todos os momentos estarem dentro dos valores da normalidade para espécie. Esse resultados sugerem que nos estádios iniciais da tireotoxicose há poucas alterações e que elas vão agravando-se ao longo do tempo. Portanto, quanto mais tardio o diagnóstico, provavelmente mais alterações hematológicas serão encontradas.

Os resultados do CHCM estavam dentro dos padrões de normalidade para a espécie e não apresentaram diferença significativa entre os momentos. Os valores do VCM estavam dentro dos valores da normalidade e, dependendo do momento analisado e conforme a comparação feita, apresentaram diferença significativa. Mas os gatos não apresentaram macrocitose, isto é, aumento do VCM, como já foi relatado (MOONEY, 2001). O aumento do VCM em 44%, das hemácias em 21 % e da hemoglobina em 17% foram descritos em dois estudos retrospectivos (PETERSON et al., 1983, BROUSSARD et al., 1995). Esses achados não são consenso, THODAY e MOONEY (1992), no Reino Unido, observaram mínimas

Tabela 3 - Medidas descritivas e resultado do teste estatístico da comparação entre momentos do leucograma, em gatos (n=19) submetidos à tireotoxicose.

Medida Descritiva	Momento						
	MO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Leucócitos (x10³ /μl)							
Mediana	8,50 ^a	8,45 ^a	9,87 ^{ab}	10,65 ^{bc}	11,35 ^{cd}	12 ^d	14,25 ^e
Média	9,88	9,36	10,74	11,51	12,57	13,42	15,48
Desvio-Padrão	3,77	2,97	3,64	3,91	4,62	4,38	4,17
Bastonetes (/μL)							
Mediana	78	66	81	0	0	8	0
Mediana	78	66	81	0	0	8	0
Desvio-Padrão	116,37	103,27	102,96	132,31	79,51	83,01	66,28
Neutrófilos (/μL)							
Mediana	5365 ^a	5409 ^a	5904 ^a	6688 ^b	7037 ^b	7680 ^c	8976 ^d
Média	6226	5877	6777	7306	7966	8505	9848
Desvio-Padrão	2982	2413	3105	3378	3846	3734	3861
Linfócitos (/μL)							
Mediana	2557 ^a	2304 ^a	2666 ^a	2944 ^b	3008 ^b	3705 ^c	4065 ^d
Média	2851	2668	3028	3253	3546	3799	4374
Desvio-Padrão	1432	1341	1385	1522	1689	1745	1843
Monócitos (/μL)							
Mediana	462 ^a	442 ^a	493 ^b	525 ^c	612 ^c	697 ^d	772 ^e
Média	511	496	566	601	663	704	804
Desvio-Padrão	339	331	399	430	483	456	480
Eosinófilos (/μL)							
Mediana	170 ^a	217 ^a	245 ^{ab}	243 ^{ab}	254 ^b	279 ^{bc}	314 ^c
Média	201	195	233	246	251	264	325
Desvio-Padrão	143	107	144	155	169	168	208
Basófilos (/μL)							
Mediana	12	5	7	0	0	0	0
Média	44	46	58	45	19	36	26
Desvio-Padrão	64	76	93	80	33	53	50

Duas médias (ou medianas) seguidas de mesmas letras nas linhas não diferem (P > 0,05)

alterações na série vermelha e a macrocitose foi rara. As correlações negativas e positivas, dependendo do momento ou da variável, apesar de presentes, não foram estatisticamente significativas. Isto pode ser um indício que não só os níveis dos hormônios tireoidianos são responsáveis pelas alterações da hematimetria em gatos com hipertireoidismo.

A poliúria pode ter provocado desidratação subclínica e conseqüentemente elevação da contagem da série vermelha. Mas isso é uma hipótese, pois a proteína total, o volume urinário e a densidade urinária nos animais não foram mensuradas durante o estudo.

Os valores dos leucócitos totais e a contagem diferencial mantiveram-se dentro dos valores de referências para felinos (JACOBS et al., 2000), mas ocorreu um aumento estatisticamente significativo e com importância clínica, pois a maioria dos parâmetros teve um aumento de no mínimo 50%, reforçando a influência dos hormônios tireoidianos no leucograma.

A contagem da série branca neste estudo difere um pouco das relatadas na literatura tireoidianos (PETERSON et al., 1983, THODAY e MOONEY, 1992, BROUSSARD et al., 1995). Segundo esses mesmos autores, no hipertireoidismo espontâneo normalmente há leucocitose com neutrofilia, eosinopenia e linfopenia, como resultado do excesso dos hormônios. Os resultados do presente estudo não tiveram influência de doenças não tireoidianas concomitantes, isto pode explicar a diferença obtida.

O aumento progressivo dos leucócitos totais, neutrófilos e monócitos com relação a TT4 durante o estudo sugere que os hormônios tireoidianos influenciaram neste aumento, provavelmente de forma indireta pois observou-se correlação negativa de M1 a M6. A mesma explicação é válida para os leucócitos totais, monócitos e eosinófilos com relação à LT4. O fator ou fatores que determinam o aumento dos leucócitos totais ou no diferencial no hipertireoidismo não foram identificados, necessitando de mais estudos. A razão pela qual os neutrófilos e linfócitos não apresentaram correlação negativa com relação à LT4 e os eosinófilos e linfócitos não apresentaram com relação à TT4 em todos os momentos estudados, não foi identificada e não há descrição na literatura sobre estes achados.

As alterações no leucograma podem ser reflexo da diminuição dos níveis de cortisol (MOONEY e THODAY, 1992), secundário ao excesso dos hormônios tireoidianos circulantes, entretanto, não pode ser afirmado pois não realizou-se a dosagem do cortisol. Os motivos da diminuição do cortisol no hipertireoidismo felino não estão definidos até o momento, necessitando de maior investigação.

O estresse da colheita e o confinamento em gaiolas, provavelmente, também podem ter contribuído com as alterações hematológicas. O aumento na liberação de

adrenalina por medo, excitação e exercício intenso em gatos saudáveis, especialmente jovens, provoca linfocitose temporária acompanhada de neutrofilia (KOCIBA, 2004, mas aparentemente esses fatores não contribuíram com a neutrofilia e a linfocitose.

CONCLUSÕES

Nas condições em que foi realizado este trabalho, e tendo em vista a análise dos resultados obtidos, podem ser apresentadas as seguintes conclusões:

- O aumento dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos provocaram eritrocitose, aumento do hematócrito e hemoglobina.
- A contagem total de hemácias em relação à TT4 apresentou correlação negativa nos momentos iniciais e positiva nos finais.
- Ocorreu aumento da contagem de total de leucócitos, dos neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e monócitos nos gatos com tirotoxicose experimental.
- Os leucócitos apresentaram correlação negativa com a TT4 e LT4.

ARTIGO RECEBIDO: Junho / 2004
APROVADO: Agosto / 2005

REFERÊNCIAS

- ADAMS, W. H., DANIEL, G. B., LEGENDRE, A. M. Investigation of the effects of hypertyroidism on renal function in the cat. **Canadian Journal Veterinary**, v.61, p.53-6, 1997.
- BROOME, M. R., HAYS, M. T., TURREL, J. M. Peripheral metabolism of thyroid hormones and iodide in healthy and hyperthyroid cats. **American Journal Veterinary Research**, v.48, p.1286-9, 1987.
- BROUSSARD, J. D., PETERSON, M. E., FOX, P. R. Changes in the clinical and laboratory findings in hyperthyroid cats from 1983 to 1993. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 206, p.302-5, 1995.
- ENGELMAN, M. F. B., NETO, J. G., ANDRADE, C. H. V., HERNANDEZ, R., GOULART, L. B. N. T. Estudo morfométrico do fígado de ratos submetidos a doses suprafisiológicas de tiroxina. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**, v.45, p.173-179, 2001.
- FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. 785p.

FERGUSON, D. C., PETERSON, M. E., NACHREINER, R. F. Serum free and total iodothyronine concentrations in normal cats and cats with hyperthyroidism. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.3, p.121-5, 1989.

GRAVES, T. K., PETERSON, M. E. Diagnostic tests for feline hyperthyroidism **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v.4, n.3, p.567-76, 1994.

JACOBS, R., LUMSDEN, J. H., TAYLOR, J. A. Canine e feline reference values. In: BONAGURA, J.N. **Kirk's current veterinary therapy XIII: small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 2000. p.1207-27.

KAPTEIN, E. M., HAYS, M. T., FERGUSON, D. C. Thyroid hormone metabolism. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v.4, n.3, p. 431-463, 1994.

KIENLE, R. D., BRUYETTE, D., PION, P. D. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v. 24, n. 3, p. 495-507, 1994.

KOCIBA, G. J. Alterações leucocitárias na doença. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 2004. p.1941-56.

LIU, S., PETERSON, M. E., FOX, P. R. Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. **Journal American Veterinary Medical Association**, v.185, n.1, p.52-7, 1984.

MCLOUGHLIN, M. A., DiBARTOLA, BIRCHARD, S. J. Influence of systemic nonthyroidal illness on serum concentrations of thyroxine in hyperthyroid cats. **Journal American Animal Hospital Association**, v.29, p.227-34, 1993.

MOISE, N. S., DIETZE, N. E. Echocardiography, eletrocardiography, and radiography of cats with dilation cardioniopathy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperthyroidism. **American Journal Veterinary Research**, v.47, p.1487-94, 1986.

MOONEY, C. T., THODAY, K. L., DOXEY, D. L. Serum thyroxine and triiodothyronine responses of hyperthyroid cats to thyrotropin. **American Journal Veterinary Research**, v.57, p.987-91, 1996a.

MOONEY, C. T. Feline hyperthyroidism: diagnosis and therapeutics. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v. 31, p.963-83, 2001.

MOONEY, C. T., LITTLE, C. J. L., MACRAE, A. W. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. **Journal American Veterinary Medical Association**, v.208, p. 2004-8, 1996b.

PETERSON, M. A., 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, p. 529-36, 2001.

PETERSON, M. E., GRAVES, T. K., GAMBLE, D. A. Triiodothyronine (T3) suppression test: an aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. **Journal Veterinary International Medicine**, v.4, p.233-8, 1990.

PETERSON, M. E., GRAVES, T. K., CANAVAGH, I. Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. **Journal Veterinary International Medicine**, v.1, p.142-46, 1987.

PETERSON, M. E. Hipertireoidismo. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 2004. p.1474-95.

PETERSON, M. E. Afecções hipertiróidaas. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. p.2025-53.

PETERSON, M. E. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. **Science Proceeding ACVIM**, p.108, 1979.

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 American Veterinary Medical Association**, v.183, p. 103-10, 1983.

PETERSON, M. E., MELIÁN, C., NICHOLS, R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v.211, p.1396-402, 1997.

REFSAL, K. R., RAYMOND, F. N., STEIN, B. E., CURRIGAN, C. E., ZENDEL, A. N., THACKER, E. L. Use of the triiodothyronine suppression test for diagnosis of hyperthyroidism in ill cats that have serum concentration of iodothyronines within normal range. **Journal American Veterinary Medical Association**, v.199, p. 1594-601, 1991.

REIMERS, T. J., COWAN, R. G., DAVIDSON, H. P. Validation of radioimmunoassays for triiodothyroxine, thyroxine, and hydrocortisone (cortisol) in canine, feline, and equine sera. **American Journal Veterinary Research**, v.42, p.2016-21, 1981.

THODAY, K. L., MOONEY, C. T. Historical clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. **Veterinary Record**, v.131, p.257-64, 1992.

THODAY, K. L., SETH, J., ELTON, R. A. Radioimmunoassay of serum total thyroxine and triiodothyronine in healthy cats: assay methodology and effects of age, sex, breed, heredity and environment. **Journal Small Animal Practice**, v.25, p.457-72, 1984.

TURREL, J. M., FELDMAN, E. C., NELSON, R. W., CAIN, G. R. Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). **Journal American Veterinary Medical Association**, v.193, p. 359-64, 1988.