

## IMPLICAÇÕES RENAIIS DO HIPERTIREOIDISMO FELINO – REVISÃO

Fernanda Chicharo Chacar<sup>1</sup>  
Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto<sup>2</sup>  
Alessandra Melchert<sup>3</sup>

### RESUMO

O hipertireoidismo e a doença renal crônica (DRC) são as enfermidades mais frequentes em felinos idosos. O excesso dos hormônios tireoidianos leva ao aumento da perfusão renal e, conseqüentemente, da taxa de filtração glomerular (TFG). Em longo prazo, o estado hiperdinâmico induzido pela tireotoxicose culmina em lesão renal progressiva, caracterizada por proteinúria, estresse oxidativo e glomeruloesclerose. Além disso, 40% dos gatos hipertireoideos possuem DRC preexistente, não diagnosticada. Os valores de ureia e creatinina, marcadores rotineiros de função renal, encontram-se dentro do intervalo de referência, devido à alta TFG induzida pelos hormônios tireoidianos. Os gatos hipertireoideos com DRC concomitante constituem, portanto, um desafio diagnóstico. Desta forma, novos estudos sobre as implicações renais do hipertireoidismo felino são necessários.

**Palavras-chave:** tireotoxicose, doença renal crônica, gatos, tiroxina.

## FELINE HYPERTHYROIDISM AND CHRONIC KIDNEY DISEASE – REVIEW

### ABSTRACT

Hyperthyroidism and chronic kidney disease are the most common diseases in older cats. The excess of thyroid hormones increases renal perfusion and thus the glomerular filtration rate (GFR). In the long term, hyperdynamic state induced by thyrotoxicosis culminates in progressive renal injury, characterized by proteinuria, oxidative stress and glomerulosclerosis. In addition, 40% of hyperthyroid cats have undiagnosed pre-existing chronic kidney disease. The values of urea and creatinine remains within the reference range due to high GFR caused by thyroid hormones. The hyperthyroid cats with underlying chronic kidney disease constitute a diagnostic challenge. Thus, further studies on the renal implications of feline hyperthyroidism are needed.

**Keywords:** thyrotoxicosis, chronic kidney disease, cats, thyroxine.

## IMPLICACIONES RENALES DEL HIPERTIROIDISMO FELINO – REVISIÓN

### RESUMEN

El hipertiroidismo y la enfermedad renal crónica son las enfermedades más comunes en los gatos ancianos. El exceso de hormonas tiroideas provoca un aumento de la perfusión renal y por lo tanto la tasa de filtración glomerular (TFG). En largo plazo, es estado hiperdinámico inducido por tirotoxicosis culmina en la lesión renal progresiva, caracterizada por proteinuria, estrés oxidativo y la glomeruloesclerosis. Además, 40% de los gatos con hipertiroidismo

<sup>1</sup> Residente da Clínica Médica Veterinária - Departamento de Clínica Veterinária - FMVZ-Unesp-Botucatu

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Veterinária de Pequenos Animais, Área - Nefrologia de Pequenos Animais. FMVZ-Unesp-Botucatu. Contato principal para correspondência

<sup>3</sup> Departamento de Clínica Veterinária de Pequenos Animais. FMVZ-Unesp-Botucatu

tienen enfermedad renal crónica preexistente, sin diagnosticar. Los valores de urea y creatinina, marcadores de rutina de la función renal, se encuentran dentro del rango de referencia, debido a la alta TFG inducidas por las hormonas tiroideas. Los gatos hipertiroideos con enfermedad renal crónica subyacente, por lo tanto, constituyen un desafío diagnóstico. Por lo tanto, se necesitan más estudios sobre las repercusiones renales de hipertiroidismo felino.

**Palabras clave:** tirototoxicosis, enfermedad renal crónica, gatos, tiroxina.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) e o hipertireoidismo representam os distúrbios metabólicos mais frequentes em medicina felina. Aproximadamente 30% dos gatos com mais de 15 anos são acometidos por DRC, ao passo que o hipertireoidismo é considerado a endocrinopatia mais comum em felinos acima de oito anos. Atualmente, sabe-se que ambas as enfermidades podem coexistir em um mesmo paciente, no entanto, somente a partir da década de 90 foi demonstrada uma interação clinicamente importante entre o hipertireoidismo e a DRC em gatos (1,2).

Estudos recentes apontam a influência dos hormônios tireoidianos sobre os rins desde a embriogênese, ao exercerem efeitos diretos sobre os canais iônicos, absorção ou secreção de substâncias pelos túbulos renais e sobre a taxa de filtração glomerular (TFG). Os hormônios tireoidianos também influenciam indiretamente a perfusão renal, ao atuarem no sistema cardiovascular. Desta forma, o hipertireoidismo promove um estado hiperdinâmico, com aumento do débito cardíaco, bem como da perfusão renal, a qual, por sua vez, culmina em hipertrofia/hiperplasia tubular e TFG aumentada. A falência renal pode ocorrer devido à proteinúria e ao estresse oxidativo, com conseqüente progressão para a glomerulosclerose. As manifestações clínicas causadas pelas altas concentrações dos hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) são conhecidas como tireotoxicose (2). Se não controlada, a tireotoxicose pode ser deletéria, especialmente para os rins (3).

Por outro lado, estudos demonstraram que logo após o tratamento do hipertireoidismo, os felinos apresentam azotemia, atribuída à redução na taxa de filtração glomerular (2,3). Desta forma, as alterações metabólicas associadas ao hipertireoidismo não somente podem causar lesão renal, mas também mascaram a doença renal preexistente (3).

Os gatos hipertiroideos com doença renal crônica preexistente constituem, portanto, um desafio diagnóstico (1). Diante disso, o presente trabalho objetivou revisar os aspectos fisiopatológicos e clínicos da doença renal crônica e do hipertireoidismo felino.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Hipertireoidismo e doença renal crônica em felinos

O hipertireoidismo pode aumentar o fluxo plasmático renal e, conseqüentemente a TFG (1,2,3). A TFG é capaz de se manter constante, mesmo em uma ampla faixa de pressões arteriais médias, no entanto, nos gatos hipertiroideos esta autorregulação não é observada (1).

Os humanos com hipertireoidismo e os animais tratados com excesso de hormônio tireoidiano apresentam aumento da TFG, porém nestes casos não se verifica a ocorrência de DRC após a resolução da tireotoxicose ou após a suspensão da suplementação hormonal (1). A espécie felina constitui, portanto, um modelo para os estudos relacionados às interações hormonais e patologias da tireoide e dos rins (2).

A coexistência destas duas enfermidades em gatos é de difícil diagnóstico. A DRC pode levar à supressão dos hormônios tireoidianos, condição clínica conhecida como “síndrome do eutireoideo doente”, ao passo que o hipertireoidismo, ao aumentar a TFG, pode consequentemente, reduzir os níveis sanguíneos de ureia e creatinina, mascarando, desta forma, a DRC (4). 40% dos felinos hipertireoideos podem apresentar DRC preexistente não diagnosticada (2).

O diagnóstico do hipertireoidismo felino deve ser baseado no histórico, sinais clínicos e achados laboratoriais, especialmente nos testes de função tireoidiana. Cerca de 80 a 90% dos gatos hipertireoideos possuem um ou os dois lobos tireoidianos palpáveis. A concentração de T4 total, na maioria dos casos, pode estar 20 vezes acima do limite superior. No entanto, 10% dos pacientes apresentam níveis sanguíneos deste hormônio dentro do valor de referência (5). Nestes casos, recomenda-se o descarte de outras afecções concomitantes e a realização de uma segunda dosagem de T4 total, acrescida de T4 livre por diálise. O aumento destes dois hormônios confirma o diagnóstico de hipertireoidismo (6).

Quanto a DRC, o diagnóstico precoce é de suma importância por se tratar de uma enfermidade de caráter progressivo. A ureia e a creatinina, rotineiramente utilizadas como marcadores de função renal, são insensíveis como indicadores precoces. No entanto, estudos mostraram que gatos hipertireoideos com concentrações séricas de ureia e creatinina dentro dos valores de referência, além de densidade urinária maior que 1.035, possuem risco reduzido de desenvolverem DRC após o tratamento desta endocrinopatia. Pesquisas recentes também avaliaram a TFG como um indicador precoce de lesão renal no hipertireoidismo, porém até o momento, os resultados tem sido controversos (7).

A presença de *urinary retinol binding protein* (uRBP), um marcador precoce de lesão tubular renal, foi mensurada na urina de gatos hipertireoideos, com o objetivo de avaliar se este marcador seria capaz de detectar a presença de lesão renal nestes animais, antes da terapia com o iodo radioativo e, desta forma, identificar os felinos que potencialmente poderiam se tornar doentes renais crônicos após o tratamento. Foi observada a presença de uRBP tanto nos gatos hipertireoideos que desenvolveram azotemia semanas após o tratamento e, portanto, provavelmente possuíam DRC preexistente, quanto nos gatos hipertireoideos não azotêmicos, que após a terapia com iodo radioativo tornaram-se eutireoideos e, assim, passaram a ser considerados animais normais (2).

Desta forma, neste estudo, o uRBP não se mostrou um marcador precoce de lesão renal eficaz em felinos hipertireoideos, conforme esperado. No entanto, por outro lado, a presença deste marcador na urina de gatos hipertireoideos não azotêmicos e que retomaram o estado eutireoideo após o tratamento, foi capaz de demonstrar que o hipertireoidismo pode realmente induzir à lesão renal e ainda, que a lesão pode ser reversível naqueles casos nos quais não haja DRC concomitante (2).

O *N-acetyl-B-D-glucosaminidase* (NAG), uma enzima presente nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais, é considerado um outro marcador de lesão tubular, altamente sensível. Porém, assim como o uRBP, não se mostrou eficaz em identificar precocemente a ocorrência de lesão renal em felinos hipertireoideos, em um estudo semelhante ao previamente descrito. O NAG foi mensurado na urina antes do tratamento com metimazol, e não foi observada diferença significativa quanto à presença deste marcador entre os gatos que apresentaram azotemia e que mantiveram a função renal normal, após a referida terapia (8).

É importante prever o desenvolvimento de DRC nos felinos hipertireoideos, uma vez que após o tratamento para esta endocrinopatia pode ocorrer azotemia e, desta forma, piora da condição clínica do animal. O uso do metimazole, ou a realização da tireoidectomia, ou ainda, da terapia com iodo radioativo, considerada a terapia de eleição, podem causar hipotireoidismo iatrogênico. Diante disto, a suplementação com L-tiroxina deve ser

considerada, objetivando-se manter um leve estado hipertireoideo, a fim de minimizar a lesão renal (3).

As implicações renais do hipertireoidismo felino suscitam questões problemáticas, no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento. Faz-se necessário, então, a compreensão da fisiopatologia e das interações hormonais entre a tireoide e os rins, nesta espécie (9).

### Mecanismos fisiopatológicos

Os hormônios tireoidianos influenciam o funcionamento renal desde a embriogênese, seja indiretamente, atuando no sistema cardiovascular e conseqüentemente na perfusão renal, ou diretamente, interferindo na função glomerular, na secreção/absorção tubular, além de atuar na regulação eletrolítica (2).

Quanto aos efeitos cardiovasculares, o hipertireoidismo causa redução da resistência vascular periférica devido à dilatação das arteríolas periféricas, de forma a ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com conseqüente retenção de sódio. A redução da resistência vascular periférica, por sua vez, acarreta o aumento da frequência cardíaca, da contração ventricular e da fração de ejeção, levando ao aumento do débito cardíaco, e em muitos casos, à hipertensão arterial sistêmica (9).

O monitoramento da hipertensão é um aspecto importante da abordagem clínica de gatos com DRC aparente, após o tratamento do hipertireoidismo. Tanto o aumento da pressão arterial sistêmica, quanto à proteinúria decorrente da hipertensão renal são prejudiciais, e quando controladas, são associadas com maior sobrevida em felinos doentes renais crônicos (1).

Em relação aos efeitos diretos sobre os rins, o hipertireoidismo pode ocasionar alterações nos parâmetros clínicos renais, tais como TFG, densidade urinária específica (DUE), relação proteína-creatinina urinária (RPC) e marcadores de função tubular (2).

A TFG está frequentemente aumentada nos pacientes hipertireoideos, devido ao aumento do débito cardíaco e da elevação da pressão intraglomerular, decorrente das mudanças na resistência das arteríolas aferentes e eferentes. A DUE está baixa em gatos com hipertireoidismo e ela se mantém, ou até mesmo reduz, após o tratamento desta endocrinopatia (2). Pode ocorrer discreta proteinúria devido ao aumento da TFG, especialmente se também houver hipertensão arterial sistêmica ou hipertensão glomerular. Após o tratamento do hipertireoidismo, a proteinúria tende a diminuir (9).

Por outro lado, a DRC pode causar redução da concentração dos hormônios tireoidianos circulantes, o que é definido como a “síndrome do eutireoideo doente”. Alterações centrais, bem como no metabolismo hormonal e proteico, são as possíveis causas. A conversão de T3 para T4 está reduzida nestes casos, pois ocorre menor disponibilidade do T4 para a deiodinização, em nível celular, bem como menor atividade das deiodinases. Nos tecidos, há diminuição da captação do T4 e T3, devido à ação reduzida dos receptores nucleares para T3. A produção de proteínas carreadoras dos hormônios tireoidianos (tireoglobulina e albumina), e sua afinidade pelos hormônios, estão diminuídas, o que explica as concentrações normais de T4 livre na síndrome do eutireoideo doente (2).

Algumas drogas, cujos efeitos foram avaliados em cães e humanos, também podem levar à redução das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos, mimetizando um estado hipotireoideo. Os glicocorticoides, por exemplo, inibem a secreção de TSH, e quando administrados em dose imunossupressora, causam rápida diminuição do T4 total, T4 livre e T3. As sulfonamidas, por sua vez, bloqueiam a iodinação da tireoglobulina, enquanto o fenobarbital leva à redução do T4 total e do T4 livre. Em felinos, os efeitos destas medicações não foram avaliados, sendo necessários novos estudos, no entanto, é importante estar atento à possível influência das drogas no metabolismo dos hormônios tireoidianos (10).

## Tratamento dos felinos hipertireoideos com doença renal crônica

Atualmente, todos os tratamentos disponíveis para o hipertireoidismo podem comprometer a função renal, pois nesta endocrinopatia, a TFG se mantém aumentada. Porém, logo após o tratamento, ocorre queda do débito cardíaco, com conseqüente redução da perfusão renal, e desta forma, da TFG, que pode cair em até 50% (4).

Devido à redução da TFG, os gatos com DRC prévia, mascarada pelo estado hiperdinâmico da endocrinopatia, desenvolvem sinais de uremia após o tratamento para o hipertireoidismo (11). Por isto, o conhecimento da predisposição do paciente para desenvolver a DRC pós-terapia é de grande valor clínico (1).

Estudos mostraram que os felinos hipertireoideos com  $DUE > 1.035$  e valores sanguíneos de ureia e creatinina normais antes do tratamento, possuem menor risco de comprometimento renal. A TFG, quando menor do que 2,25 ml/kg/min, pode ser considerada um indicador 100% sensível e 78% específico de doença renal pós-tratamento, e azotemia já pode ser observada 30 dias após a terapia. O valor preditivo da DUE quanto ao desenvolvimento de doença renal após o tratamento do hipertireoidismo também é duvidoso. Cerca de 50% dos felinos com  $DUE < 1.035$  cursaram com DRC pós-terapia (1,2,7).

Para avaliar o impacto do hipertireoidismo sobre a função renal, recomenda-se a terapia medicamentosa com metimazole, por pelo menos 30 dias, antes mesmo do iodo radioativo ou da tireoidectomia. Na terapia definitiva, tanto o iodo radioativo, quanto a tireoidectomia, apesar de curativos, implicam no declínio irreversível da função renal, e exigem, portanto, maior acompanhamento clínico (7).

Atualmente, o iodo radioativo é o tratamento de escolha para o hipertireoidismo felino, embora o hipotireoidismo iatrogênico possa ocorrer em 30% dos casos. Outra complicação frequente é que 39% dos pacientes felinos apresentam DRC após o tratamento (12).

Os efeitos sobre a função renal de gatos medicados com metimazole são frequentemente reversíveis, por isto há indicação para sua prescrição no início do tratamento. Após sete dias, deve-se realizar a dosagem de T4 total, objetivando atingir a metade inferior da faixa de referencia. Caso necessário, a dose deve ser aumentada e o paciente deve ser reavaliado nos próximos 30 dias (7).

Caso o gato não se torne azotêmico ou mostre sinais clínicos de doença renal quando o estado de eutireoideo for alcançado utilizando-se o metimazole, outros tratamentos podem ser então sugeridos, embora o risco de lesão renal ainda exista (1). Por outro lado, caso o paciente desenvolva doença renal e sinais de uremia, a terapia medicamentosa deve ser mantida, em dose mais baixa, e a recomendação para a terapia com iodo radioativo, ou para a tireoidectomia deve ser avaliada com cautela, estando contraindicada nos casos mais graves. Nestes pacientes, a suplementação com L-tiroxina pode ser sugerida, com o objetivo de manter um leve estado hipertireoideo, afim de minimizar a azotemia (11,3). No entanto, estudos mostraram que a suplementação com tiroxina exógena resultou no aumento previsível do T4 total, mas não na redução da concentração de creatinina e dos sinais clínicos associados à doença renal (1).

Não há protocolo estabelecido nestes casos. Cabe ao clínico decidir se permite que o paciente permaneça relativamente em estado tireotóxico, com o objetivo de preservar o fluxo sanguíneo renal e suportar a TFG, ou que tolere um certo grau de azotemia, com o intuito de evitar sinais clínicos e as conseqüências do excesso de hormônio tireoidiano. São necessários estudos adicionais para determinar a estratégia mais adequada para a abordagem terapêutica de tais casos (1).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hipertireoidismo e a DRC são as afecções mais comuns em pacientes felinos geriátricos. O estado hiperdinâmico induzido pela tireotoxicose culmina em lesão renal progressiva devido à glomeruloesclerose, proteinúria e estresse oxidativo. A semelhança de seus sinais clínicos, a carência de estudos relacionados aos marcadores precoces de lesão renal associada ao hipertireoidismo em gatos, bem como o estado eutireoideo provocado pela DRC, dificulta o diagnóstico destas enfermidades, que quando concomitantes, é realizado tardiamente. Desta forma, encontram-se maiores dificuldades na abordagem terapêutica do paciente, prejudicando, inclusive, sua sobrevivência. Portanto, maiores estudos sobre as implicações renais do hipertireoidismo felino são necessários, objetivando, desta forma, precocidade diagnóstica e melhoria da qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Graves TK. Hyperthyroidism and the kidney. In: August JR. Medicina interna de felinos. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- 2- Van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: A review. *Gen Comp Endocrinol*, 2009;160:205-215.
- 3- Broome MR. Feline hyperthyroidism: avoiding further renal injury. 2012 [cited 2012 nov 30]. Available from: <<http://www.avsg.net/documents/FelineHyperthyroidismAvoidingFurtherRenalInjuryMichaelBroomeDVMDBVP.pdf>>
- 4- Scherk M. Managing the cat with concurrent and chronic diseases – hyperthyroidism and chronic kidney disease. In: Little SE. The cat: clinical medicine and management. Ottawa: Elsevier; 2012. p.1099-101.
- 5- Peterson ME. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2006;21:2-9.
- 6- Pittari J, Rodan I, Beekman G, Moore Gunn D, Polzin D, Taboada J, et al. American association of feline practitioners. Senior care guidelines. *J Feline Med Surg*. 2009;11:763-78.
- 7- Riensche MR, Graves TK, Schaeffer DJ. An Investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg*. 2008;10:160-6.
- 8- Lapointe C, Bélanger MC, Dunn M, Moreau M, Bédard C. N-Acetyl-b-D-Glucosaminidase Index as an Early Biomarker for Chronic Kidney Disease in Cats with Hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 2008;22:1103-10.
- 9- Langston CE, Reine NJ. Hyperthyroidism and the kidney. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2006;21:17-21.
- 10- Scott-Moncrieff, JC. Thyroid disorders in the geriatric veterinary patient. *Vet Clin Small Anim*. 2012;42:707-25.

- 11- Gunn-Moore D. Feline endocrinopathies. Clin Tech Small Anim Pract. 2005;35:171-210.
- 12- Van Hoek IM, Vandermeulen E, Peremans K, Daminet S. Thyroid stimulation with recombinant human thyrotropin in healthy cats, cats with non-thyroidal illness and in cats with low serum thyroxin and azotaemia after treatment of hyperthyroidism. J Feline Med Surg. 2010;12:117-21.

**Recebido em: 25/02/2013**

**Aceito em: 09/02/2015**