

Farmacoterapia hipertiroidismului la pisici, Pharmacotherapy of hyperthyroidism in cats

Andreea Pap, Romeo T. Cristina

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Cuvinte cheie: glanda tiroidă, endocrinopatii, tiroxina, triiodtironina, metimazol, carbimazol, iod radioactiv, acid iopanoic, tiroidectomie

Keywords: thyroid gland, endocrinopathy, thyroxine, triiodtironine, methimazole, carbimazole, radioactive iodine, iopanoic acid, thyroidectomy

Rezumat

În prezent, hipertiroidismului felin dispune de trei tipuri de tratament, medicamentos, chirurgical și radioactiv, iar succesul acestor terapii constă în obținerea de rezultate favorabile, atât prin inhibarea secreției hormonilor tiroidieni, reducerea semnelor clinice și îmbunătățirea calității vieții, cât și prin lipsa efectelor secundare apărute în urma medicației administrate. Una din cele 3 terapii care îndeplinește aceste condiții și considerată ideală de clinicieni este terapia cu iod radioactiv. Alegerea acestei terapii nu depinde numai de disponibilitatea iodului radioactiv, a clinicilor licențiate sau prezența unui chirurg priceput ci și de starea clinică a pacientului sau intervenția afecțiunilor cardiovasculare sau renale.

Abstract

Currently, the feline hyperthyroidism possesses three types of treatment that includes medication, surgery and radioactive therapie. The success of these therapies consists in obtaining favorable results, by inhibiting thyroid hormone secretion, reducing clinical signs, improving the live's quality and by absence of side effects of administered medication. One of these three therapies that fulfill these conditions and considered ideal for clinicians is the radiation therapy. Choosing this therapy depends not only on the availability of radioiodine licensed clinics or the presence of a skilled surgeon but also on the patient's clinical condition, especially when a cardiovascular or renal disease is present in this review paper.

Introducere

Descrisă încă din anul 1979, hipertiroidismul este una dintre cele mai frecvente endocrinopatii diagnosticate în clinicile de animale mici, dar și cea mai frecventă afecțiune endocrină intalnită la pisici. La ora actuală nu se știe cu certitudine dacă incidența hipertiroidismului a crescut și nu este nici o îndoială faptul că această afecțiune este frecvent diagnosticată în Marea Britanie, Europa, Japonia și Statele Unite ale Americii (10).

1. Glanda tiroidă – funcții

Glanda tiroidă este localizată la nivelul gâtului, inferior de laringe și cartilajul

cricoidian, caudo-lateral de primele inele traheale. Ea este formată din 2 lobi situați de-o parte și de alta a traheei și separați de o bandă subțire numită istm glandular (33).

De obicei, lobul drept este mai vascularizat decât cel stâng și tinde să se mărească pe măsură ce patologia glandei se agravează (29).

La carnivore există și un lob inconstant, numit, lobul piramidal, legat de istm, care mai poartă și denumirea de "*piramida Lolovette*". Aceasta este mulată dorsal pe trahee, iar ventral vine în contact cu terminațiile mușchilor sternotiroidieni (33).

Tiroida este acoperită de o capsulă fibroasă, de țesut conjunctiv lax, din care se desprind septuri, cu conținut mare de

elastină care duc la divizarea glandei tiroide în lobuli (16, 33).

La pisici, lobi tiroidieni sunt fusiformi, de 10-20 mm lungime, 3-4 mm lățime și 2 mm grosime, pe suprafața lor se remarcă un desen lobular foarte fin. Lobul tiroidian drept poate fi localizat mai sus decât cel stâng. Aceștia sunt aderenți de trahee și sunt situați adânc în mușchii sternotiroidian și mușchii sternohioid (fig. 1).

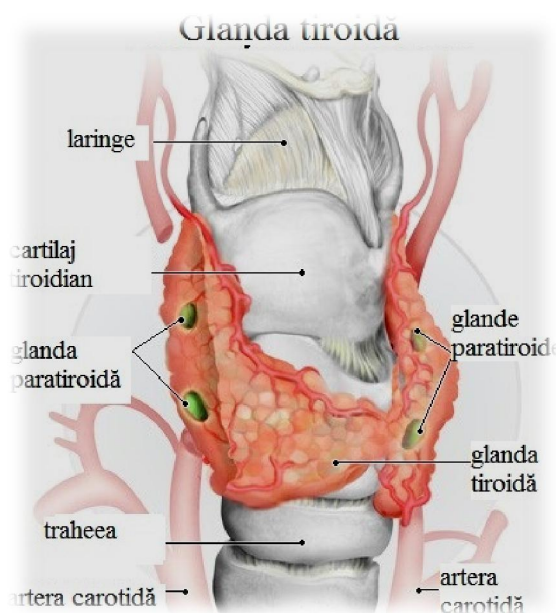


Figura 1. Glanda tiroidă

Sursa: Medicine Net. Inc. (2009) (39)

<http://vetbook.org/wiki/cat/index.php/File:Parathyroid1.jpg>

Vascularizația glandei tiroidiene este realizată prin intermediul a două artere principale:

- inferioară și
- superioară.

Artera tiroidiană inferioară este o ramură provenită din trunchiul tireocervical de la artera subclaviculară și artera tiroidiană superioară care reprezintă prima ramură a arterei carotide externe.

O a treia arteră, suplinește vascularizația istmului și se găsește în apropierea arcului aortic, însă poziția lui variază.

Glanda tiroidă este drenată de *trei vene principale*:

- vena tiroidiană superioară,
- vena tiroidiană inferioară și

- vena tiroidiană medială (33).

Glanda tiroidă este compusă, din punct de vedere histologic, dintr-un pachet de celule sferice, ce formează foliculul, unitatea funcțională a glandei tiroidiene (fig. 2).

Două tipuri de celule formează epiteliul folicular, reprezentate de *celulele foliculare principale* 90%, acidofile, care prezintă la polul luminal picături de coloid și *celulele parafoliculare (celule C)*, palid colorate și situate între celulele foliculare (16, 29).

În interiorul acestor foliculi se acumulează produsul de secreție denumit lichid coloidal, de natură proteică ce reprezintă constituentul major al masei tiroidiene (16, 29).

Acesta conține o glicoproteină, de dimensiuni mari (~660 kDa), denumită tiroglobulina (28).

Atunci când celulele foliculare sunt inactive, forma acestora devine cubică, de talie mare, cu epiteliu turtit, iar sub influența hormonului tirostimulant, acestea devin active, cu modificarea formei cubice în cea columnară, cu epiteliu înalt și dimensiune mică (15, 31).

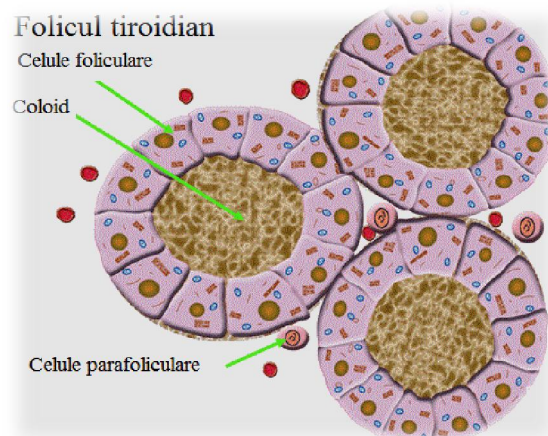


Figura 2. Tipurile de celule foliculare (37)

Sursa: <http://people.upei.ca/bate/html/notesonthyroidfunction.html>

Funcția glandei tiroide este direct proporțională cu cantitatea de hormoni tiroidieni produși și secretați (15).

Acești hormoni sunt reprezentați de T_4 (tiroxina) și de T_3 (triiodtironina), acesta din urmă fiind secretat într-o cantitate mult mai

mică (20%) decât T_4 și aproximativ 80% din concentrația sangvină de T_3 provine din deiodinarea periferică a hormonului T_4 (27).

Sinteza hormonilor tiroidieni se realizează prin mai multe etape succesive și fiecare etapă se află sub acțiunea hormonului hipofizar tirostimulant (TSH) după cum urmează (6, 32):

1. Captarea ionilor de iod (I^-) și transportul acestora din circulația sangvină este realizată printr-un transport activ cu ajutorul unui „carrier”, o **proteină membranară co-transportoare de sodiu și iod** (en. *sodium iodide symporter*, SIP). O altă proteină membranară, **pendrina**, facilitează transferul apical al iodului în celula foliculară.
2. Odată cu captarea ionilor de iod are loc și **sinteza glicoproteinei tiroglobulinice**, care prin procesul de exocitoză este eliminată în folicul.
3. Odată ajunși în celulă, **iodul anorganic este oxidat** în prezența peroxidului de hidrogen (H_2O_2) într-un reactiv intermediar, care este apoi încorporat în reziduurile de tirozină.
4. Pe măsură ce moleculele de iod se formează, **vor cupla unul câte unul cu reziduurile de tirozină**, care aparțin moleculei de tiroglobulină. Cuplarea I_2 la aceste molecule sub acțiunea peroxidazei tiroidiene, (TPO) duce la formarea **monoiodtirozinei (MIT)** și a **diiodtirozinei (DIT)**. Această iodinare a moleculelor de tiroglobulină se realizează la nivelul apical al celulei foliculare, pentru ca apoi să fie mutat prin exocitoză în coloidul folicular (fig. 3).
5. Formarea principalilor hormoni tiroidiei tiroxina (tetraiodtirozina, T_4) și triiodtironina (T_3) se realizează prin **cuplarea hormonilor MIT cu DIT**, astfel că două molecule de DIT formează T_4 , iar o moleculă de MIT și una de DIT formează T_3 .

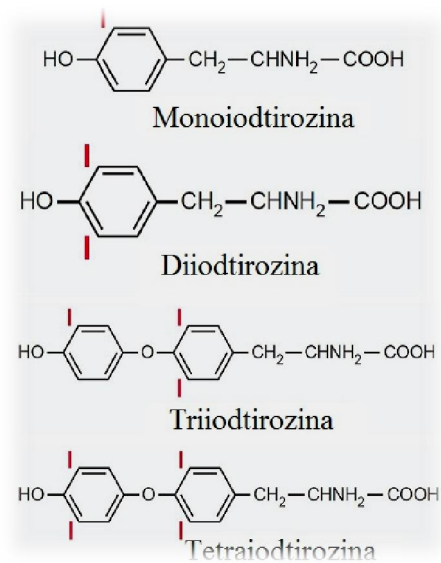


Figura 3. Hormonii tiroidieni

Sursa: Sohail Riaz (2012) (41)

<http://www.pharmalo.com/?p=754>

- Picăturile de coloid vor pătrunde apoi în celulele foliculare prin procesul de pinocitoză, unde se vor cupla cu lizozomii celulari.
- Aceștia suferă apoi un proces de hidroliză, sub influența proteazelor lizozomale. Digestia enzimatică a tiroglobulinei va duce la eliberarea moleculelor de MIT și DIT.
- Datorită faptului că T_3 și T_4 au proprietăți liposolubile vor difuza prin membrana plasmatică, în lichidul intracelular și apoi în plasmă. Concentrația plasmatică de T_3 este mult mai redusă comparativ cu cea a lui T_4 , acesta fiind format în proporție de 80% prin deiodinarea hormonului T_4 la nivel periferic.
- La nivelul sangelui aproximativ 99% din hormonii tiroidieni se cupleză cu proteinele transportoare, în special cu globulina de cuplare tiroxinică (en. TGB-tyroxine-binding globulin)
- Reglarea sintezei hormonilor tiroidieni se realizează prin intermediul axei hipotalamo-hipofizară, în principal de către tirotropina (TSH), o glicoproteină secretată la nivelul lobului anterior al hipofizei. TSH stimulează glanda tiroidă

prin interacțiunea cu receptorii specifici de la suprafața foliculilor celulari tiroidieni.

- Acesta stimulează procesul de pinocitoză de la marginea apicală al foliculilor celulari, accelerând astfel resorbția tiroglobulinei și implicit eliberarea hormonală (fig. 4).

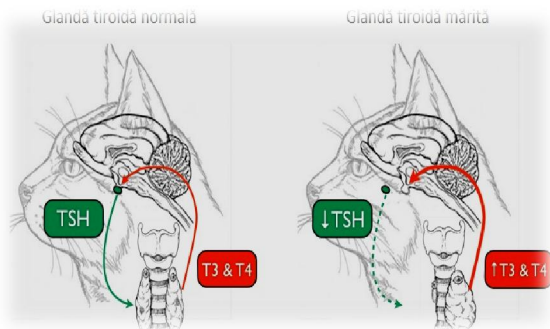


Figura 4. Dimensiunea normală și patologică a glandei tiroide la pisică și secreția de TSH
Sursa: Mark E. Peterson (35)
<http://animalendocrine.blogspot.ro/2013/06/transient-hypothyroidism-in-cats.html>

Secreția tireotropinei (TSH) este reglată, la randul ei, de hormonul de eliberare hipotalamic (TRH) dar și de concentrația sangvină a hormonilor tiroidieni, prin intermediul unui mecanism de tip feedback pozitiv (fig. 5) (28).

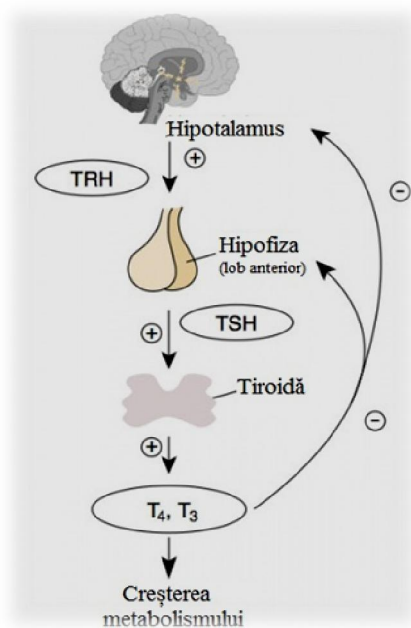


Figura 5. Axa hipotalamo-hipofizară (2012) (38)
Sursa: http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:HPT_axis.jpg

Fiziopatologia acestei afecțiuni multi-sistemice se datorează creșterii activității funcționale a glandei tiroide, manifestată prin excesul de producție și secreție al hormonilor tiroidieni (7, 21).

Din punct de vedere morfoclinic, se presupune că, hipertiroidismul se aseamănă cu goiterul nodular toxic (boala Plummer) întâlnit la oameni, caracterizat prin debut insidios, modificări nodulare hiperplazice și adenomatoase ale țesutului tiroidian (fig. 6).

Aproximativ 98-99% din pisicile diagnosticate cu hipertiroidism prezintă hiperplazia adenomatoasă al unuia (20%) sau ambilor (70) lobi tiroidieni, iar doar 1-2% prezintă forma malignă, carcinomul tiroidian (11, 21, 22).

Incidența hipertiroidismului este extrem de ridicată, 95% din pisicile diagnosticate depășind vârsta de 8-10 ani, cu o medie de 13 ani, iar în ceea ce privește predispoziția de rasă și sex nu a fost încă relatată (6, 23).

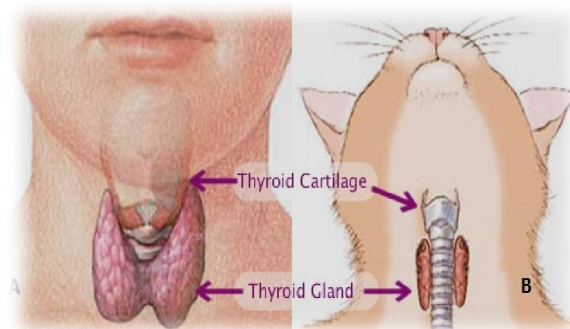


Figura 6. Poziția topografică a glandei tiroide la om (A) comparativ cu cea a pisicii (B)
Sursa: Mark E. Peterson (40)
<http://www.animalendocrine.com/yd/>

Etiopatogenia hipertiroidismului este considerată a fi complexă și multifactorială.

Unii autori susțin că utilizarea hranei sub formă de conserve sau a unei diete bazate în proporție de 50% în hrană umedă ce conțin **factori goitrogeni**, conținut crescut de soia, polifenoli sau resorcinol sau exces de iod. Se pare că acesta a contribuit la dezvoltarea hipertiroidismului datorită faptului că, de la sfârșitul anilor 1970, cantitatea de iod suplimentată din hrană a fost redusă.

Alte studii epidemiologice sugerează că anumiți *factori de mediu*, precum

- utilizarea literei,
- dormitul frecvent pe podea,
- bolile periodontale,
- diferite arome (în special de pește),
- vârsta înaintată,
- consumul de apă murdară,
- parazitismul cu purici,
- tratarea așternutului cu antiparazitare,
- conviețuirea exclusivă în casă, dar și
- eterul difenil polibrominat (PBDE)

pot favoriza apariția bolii, iar expunerea la fertilizanți, erbicide sau fum nu par a fi incriminați de apariția hipertiroidismului (6, 17).

Excesul de hormoni tiroxinici liberi determină disfuncții multisistemice cu afectarea întregului organism și intensifică rata metabolică și sensibilitatea la catecolamine.

Toate acestea se revarsă asupra aparatului cardiovascular și asupra metabolismului, dar în sens negativ.

Astfel că aproximativ 20% din pisicile cu hipertiroidism prezintă și insuficiență cardiacă congestivă (6).

Cele mai frecvente semne clinice sunt redate în Tabelul 1 și cuprinde, polidipsie, polifagie, poliurie, scăderea în greutate, hiperexcitație, vomă și diaree.

Ocazional, pisicile pot prezenta letargie, depresie, anorexie sau slăbiciune.

Aceasta este cunoscută sub denumirea de hipertiroidism apatic și este întâlnită în aproximativ 5-10% din cazuri.

Dispnea datorată insuficienței cardiace congestive apare în proporție de 10%, iar un număr redus de pisici pot prezenta ventroflexia gâtului datorită hipokalemiei.

Netratarea hipertiroidismului poate duce la cardiomiopatie tireotoxică și hipertensiune.

Ținând cont că peste 80% din pisici depășesc vârsta medie, hipertiroidismul este însoțit de cele mai multe ori și de o boală concurrentă, în special al aparatului renal sau cardiovascular (22).

Tabel 1.
Prevalența principalelor semne clinice întâlnite în hipertiroidism la pisici (7)

Semne clinice	Studiu pe 131 de pisici
Scădere corporală	87%
Polifagie	49%
Hiperactivitate	31%
Tahicardie	42%
Poliurie/Polidipsie	36%
Vomă	44%
Murmur cardiac	54%
Diaree	15%
Creșterea volumului de fecale	8%
Anorexie	7%
Respirație îngreunată	9%
Slăbiciune musculară	12%
Insuficiență cardiacă congestivă	2%
Creșterea excesivă a unghiilor	6%
Dispnee	10%
Alopecie	3%
Ventroflexia gâtului	1%
Tiroidă palpabilă	83%

În diagnosticarea hipertiroidismului un rol important îl joacă clinicienii veterinari care, în prezent, au devenit capabili să recunoască hipertiroidismul aflat în stadii mai timpurii, înainte ca semnele clinice să devină severe.

Confirmarea diagnosticului se va face prin coroborarea rezultatelor obținute la examenul fizic cu cele obținute la examenele parclinice (ex. prin *scanarea radionucleară, ultrasonografia cervicală și concentrația serică a hormonilor tiroidieni*) (23).

Tratamentul hipertiroidismului felin poate fi realizat atât pe o perioadă lungă de timp, folosind terapii medicamentoase, chirurgicale și radioactive, cât și pe o perioadă scurtă de timp, utilizând terapiile alternative ca medicația cu agenți beta-blocanți sau colecistografici. Terapia de scurtă durată este utilizată de cele mai multe ori premergător unei intervenții ce va permanentiza starea de eutoroidism.

2. Farmaco-terapia hipertiroidismului

2.1. Tionamidele

Înca de la descoperirea hipertiroidismului și până în prezent, tratamentul medical s-a

bazat pe utilizarea tionamidelor, un grup de medicamente antitiroidiene, care se aseamănă din punct de vedere structural și derivate din compusul Tiouracil.

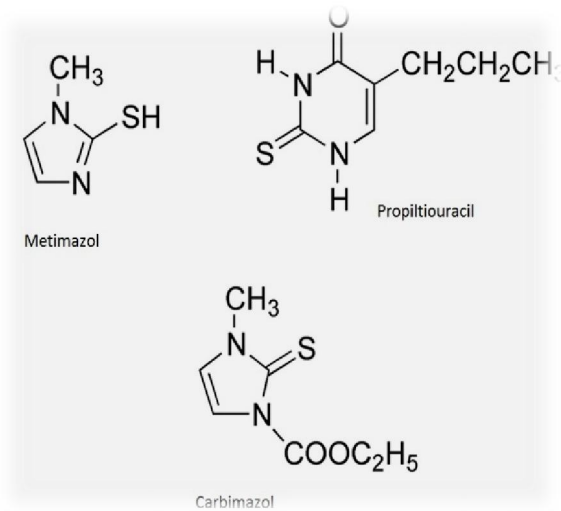


Figura 7. Formula chimică a medicamentelor din grupa tionamidelor

Sursa: Matjaz Humar (2007) (36)

:<http://pet.aspetjournals.org/content/324/3/1037/F1.extension.html>

Dintre acestea cele mai frecvent utilizate sunt:

- propiltiouracilul,
- metimazolul și
- carbimazolul.

Dar, datorită numeroaselor efecte adverse ale propiltiouracilului acesta a fost scos din uz, iar disponibilitatea celorlalte două este limitată, Carbimazol fiind disponibil în Europa, Japonia, Canada, Marea Britanie și Australia, iar Metimazolul în USA, dar și în UK licențiat sub denumirea Felimazole (18).

Mecanismul de acțiune al tionamidelor se caracterizează prin inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni, acționând ca inhibitor al peroxidazei tiroidiene, dar și ca substrat competitiv față de această enzimă, ce intervine în procesul de oxidare al iodurii și în iodurarea reziduurilor de tirozină în tireoglobulină.

Interferează și cuplarea moleculelor de Monoiodtirozină (MIT) și Diiodtirozină (DIT) împiedicând formarea hormonii tiroidieni, Tiroxina (T_4) și Triiodtironina (T_3) (5, 15).

2.1.1. Propiltiouracilul (PTU)

Este un antitiroidian utilizat și menționat în literatura veterinară încă de la începutul descoperirii și tratării hipertiroidismului. Dar datorită efectelor adverse severe, ca anorexia, voma, letargia, anemia hemolitică mediata imun și trombocitopenia, a fost înlocuit cu Metimazolul, un produs antitiroidian din aceeași grupă (7).

2.1.2. Metimazolul

Metimazolul este considerat alegerea numărul unu al clinicienilor veterinari și reprezintă terapia cea mai ieftină și noninvazivă utilizată în terapia hipertiroidismului, mai ales atunci când alte terapii, ca cea chirurgicală sau radioactivă, nu sunt disponibile (26).

Administrarea acestuia se poate realiza atât oral, cât și transcutanat, iar durata tratamentului depinde de scopul urmărit putându-se realiza pe o perioadă scurtă sau lungă de timp.

Administrarea pe o perioadă scurtă de timp, se recomandă înaintea ablației chirurgicale pentru inducerea eutiroidismului, favorizând intervenția chirurgicală prin reducerea simptomatologiei, dar și pentru stabilirea impactului pe care îl are asupra funcției renale, după atingerea stadiului de eutiroidism, știindu-se faptul că metimazolul prin creșterea ratei de filtrare glomerulară, maschează insuficiența renală (20).

Totuși, acesta este recomandat și ca medicament pentru terapia de lungă durată, în special la pacienții la care tratamentul chirurgical sau radioactiv prezintă un risc crescut, datorită existenței organopatiilor renale sau cardiace (14, 15).

În ciuda administrării sale, metimazolul nu oprește creșterea lobilor glandei tiroidiene, el acționând prin inhibarea formării hormonilor tiroidieni, ci din contră, lobi tiroidieni se pot mări pe durata terapiei (13).

Bioavabilitatea metimazolului este destul de mare (45-98%), cu un volum a de distribuție de 0.12-0.84 L/kgc.

Timpul de înjumătățire este cuprins între 4-6 h, iar efectul farmacodinamic poate depăși 20 de ore datorită capacității sale cumulative (5, 26).

Doza recomandată de metimazol este cuprinsă între 1.25 și 2.5 mg/pisică de doua ori pe zi și poate fi crescută dacă după 2-4 săptămâni nu se constată nici un semn de ameliorarea condiției pacientului (13, 27)

Atunci când prezența efectele secundare nu este tolerată de către pacient, terapia trebuie sistată și înlocuită cu o medicație alternativă.

Efecte adverse

De-a lungul terapiei cu acest produs s-au observat numeroase efecte adverse care includ afecțiunile aparatului gastrointestinal, modificări hematologice, hepatotoxice, apariția excoriațiilor faciale dar și a Miasteniei Gravis prin creșterea titrului de anticorpi anti-acetilcolinici. Pe lângă acestea, prezența anticorpilor antinucleari pare a fi detectată la 50% din pisicile tratate mai mult de 6 luni cu metimazol însă fără asocierea semnelor de Lupus sau al altor efecte secundare (13).

Tabel 2.

Proporția semnelor clinice în tratamentul cu metimazol (26)

Afecțiuni GI	10%
Eozinofilie, limfocitoza	15% în primele 8 săptămâni de tratament
Excoriații	2,3%
Sângerări	2.3%
Hepatopatii	1.5%
Agranulocitoză	1.5%
Anticorpi antinucleari	50% din pacienți, după 6 luni de tratament
Trombocitopenie	2.7%

Printre afecțiunile gastrointestinale, observate la 10% din pacienții felini, se numără anorexia, voma și letargia, însă prezența acestora a fost observată doar în primele 4 săptămâni de tratament.

Atunci când afecțiunile gastrointestinale sunt prezente se poate recurge la administrarea topică a metimazolului, evitându-se calea digestivă (13, 26).

Modificările hematologice, înregistrate la aproximativ 15% din pisicile tratate (26), sunt reprezentate de leucopenie, neutropenie, limfocitoză, eozinofilie, trombocitopenie, anemie aplastică imuno-mediată și agranulocitoză (1,5%).

Apariția acestor efecte necesită sistarea tratamentului, iar recuperarea pisicilor se realizează în decurs de o săptămână de la sistarea acestuia. Datorită numărului crescut de efecte adverse, pentru monitorizarea acestor parametrii, se recomandă realizarea analizelor hematologice la fiecare 2 săptămâni, în cel puțin primele 3 luni de tratament (13, 18).

În cadrul unui studiu ce a urmărit efectele secundare ale metimazolului la nivelul rinichilor, dar și a oaselor, s-a descoperit că metimazolul poate produce alterații, atât la nivelul acestora, prin supresia formării osoase și prin stimularea resorbției, cât și la nivel renal, prin reducerea dimensiunii rinichilor, creșterea volumului de urină și creșterea excreției de potasiu prin creșterii ratei de filtrare glomerulară.

Acestea par a fi determinate de modificările balanțului antioxidant, cu creșterea stresului oxidativ și a producției de radicali liberi, precum și prin reducerea capacității de apărare antioxidantă a organismului.

Un remediu utilizat în acest studiu și care pare a avea efect, nu numai în restaurarea funcției renale, cât și în scăderea stresului oxidativ produs la nivelul țesuturilor, este administrarea unui supliment cu seleniu, în doza de 0.5 mg/kgc în dieta zilnică (1, 2).

Hepatopatiile (1,5%) semnalate consecutiv administrării metimazolului sunt datorate creșterii concentrației sanguine a enzimelor hepatice, reprezentate de fosfataza alcaline, alanin aminotransferaza (ALT), glutamat aminotransferaza (GLT) precum și a bilirubinei. Iar modificările morfopatologice întâlnite la acest nivel sunt reprezentate de necroza și degenerarea țesutului hepatic (12, 13).

Pentru a minimaliza efectele secundare apătute în cadrul tereapiei cu metimazol se recomandă reducerea dozei administrate, trecerea la o administrare topică, care reduce numărul și gravitatea efectelor secundare sau la o medicație alternativă, utilizând agenți beta-blocanți, iodul radioactiv sau realizarea tiroidectomie (23).

Administrarea topică a metimazolului, sub formă de organogel pleurolecitic, un produs similar administrat și la oameni (35) prezintă unele avantaje față de administrarea orală prin evitarea administrării zilnice la pisicile cu temperament mai dificil, evitarea primului pasaj al metimazolului prin bariera hepatică, astfel că o doză mai redusă este capabilă să producă aceeași concentrație plasmatică și aceleași rezultate, scăzând numărul efectelor adverse.

Mecanismul de acțiune al acestuia se bazează pe creșterea permeabilității și implicit al absorbției medicamentului prin stratul cornos al pielii.

Chiar dacă s-a demonstrat că absorbția Metimazolului este mai redusă la pisici decât la oameni, s-a descoperit a fi eficient în tratamentul de lungă durată a hipertiroidismului, ducând la normalizarea serică a tiroxinei (12, 14).

Metoda de administrare constă în masarea acestui gel timp de 30-120 de minute la nivelul pavilionului auricular (7) alternând pavilionul auricular la fiecare administrare, cu mențiunea ca proprietarul să înlătore după administrare orice urmă de gel prezent în exces (11):

Doza administrată recomandată este de 2.5-5 mg/pisică la fiecare 12 h, iar eficacitatea acestuia poate fi observată după 4 sau chiar mai multe săptămâni (16, 30).

Această formulare, nu a dus însă la eliminarea efectelor adverse, ci doar la reducerea efectelor secundare, cum sunt cele gastrointestinale, în proporție de 4% comparativ cu cele apărute la administrarea orală, reprezentată de 24%.

Un efect secundar particular acestei administrări îl reprezintă eritemul feței interne

al ambelor pavilioane auriculare, acesta fiind diferit de escoriațiile faciale date de terapia orală. În ciuda apariției efectelor secundare, aproximativ toate pisicile prezintă îmbunătățirea condiției generale și a concentrației sangvine a Tiroxinei, favorizând apariția condiției de eutiroidism (12, 14).

În ciuda numeroaselor efecte secundare, Metimazolul reprezintă, și în prezent, principalul medicament antitiroidian utilizat în terapia hipertiroidismului la pisici, datorită vârstei înaintate, a lipsei clinicilor specializate în radioterapie și a riscului anestezic prezent în cadrul intervenției chirurgicale (13).

2.1.3. Carbimazolul

Carbimazolul este un derivat al metimazolului convertit rapid în metimazol în organism, fiind considerat de către clinicieni a doua opțiune în terapia medicamentoasă antitiroidiană.

Terapia a fost recomandată pentru a reduce numărul și gravitatea efectelor adverse apărute în urma tratamentului cu metimazol.

Datorită faptului că are o greutate moleculară mai mare decât cea a metimazolului, după administrarea carbimazolului se obține o concentrație sangvină cu 50% mai mică decât cea a metimazolului, se recomandă ca pentru obținerea unei doze de 3 mg de metimazol să se administreze o doză de 5 mg de carbimazol (12, 13).

Astfel că, doza de carbimazol recomandată este de 5 mg la fiecare 8 h, spre deosebire de metimazol la care doza recomandată este la fiecare 12 h, adică de două ori pe zi, față de carbimazol, care se administrează de 3 ori pe zi.

Atunci când se administrează carbimazol la 8 h, concentrația plasmatică a Tiroxinei se încadrează în limitele normale în decurs de 3 până la 15 zile și pe măsură ce tratamentul se perpetuează, numărul administrărilor poate să scadă la 12 h.

Efectele adverse

În decursul primelor 3 luni de tratament, efectele adverse ale carbimazolului se aseamănă cu efectele adverse întâlnite în terapia medicamentoasă cu metimazol și anume, vomă, anorexie, letargie, eozinofilie, leucopenie, limfocitoză, dar comparativ cu acesta, efectele severe ca trombocitopenia, agranulocitoza, și hepatopatiile nu au fost descrise (5, 12).

Tabelul 3.

Semnele clinice severe apărute în urma tratamentului cu carbimazol (25)

Excoriații	2.3%
Sângerare	2.3%
Hepatopatii	1.5%
Trombocitopenie	2.7%
Agranulocitoză	1.5%
Anticorpi antinucleari	50%

2.2. Farmaco-terapia alternativă

Datorită numeroaselor efecte adverse, precum și a unor contraindicații specifice, terapia cronică a hipertiroidismului, realizată prin administrarea medicamentelor antitiroide de tipul Carbamazolului și a Metimazolului, trebuie întreruptă și înlocuită cu o terapie alternativă. Astfel se recurge la administrarea unei medicații diferite, dar a cărei acțiune este de scurtă durată și poate fi utilizată atât pentru tratarea simptomatică (atenolol, propranolol), cât și pentru inhibarea acțiunii hormonilor tiroidieni (acidul iopanoic și calciul ipodate).

Această terapie este recomandată a fi făcută doar pe o perioadă scurtă de timp, de cele mai multe ori, premergător terapiei de lungă durată sau permanentă, cum este intervenția chirurgicală (19, 20).

2.2.1. Agenții beta blocați

Propranololul și Atenololul

Aceștia sunt folosiți pentru diminuarea și controlarea simptomatologiei apărute odată cu modificările metabolice induse de excesul hormonilor tiroidieni, și sunt reprezentate de

tahicardie, aritmie, hiperactivitate, agresivitate și în rare cazuri, depresie.

Modul de acțiune al acestora se caracterizează prin inhibarea conversiei periferice a tiroxinei în triiodtironina (12, 13).

Propranololul poate fi folosit în terapia de scurtă durată a hipertiroidismului pentru pisicile ce nu tolerează medicația cu tionamide, dar și în combinație cu acestea pentru a asigura un răspuns mai rapid și eficient (20).

Datorită faptului că nu intervine în asimilarea iodului radioactiv, acesta poate fi folosit ca tratament premergător acestuia sau în cazul întârzierii revenirii la starea de eutiroidism după un tratament anterior.

Această formă de întrebuintare se datorează faptului că nici un agent din această grupă nu acționează direct asupra țesutului tiroidian (18).

În ciuda acestor acțiuni favorabile, Propranololul, fiind un blocant adrenergic neselectiv, poate determina apariția bronhospasmului, la pisicile ce au prezentat în trecut afecțiuni ale căilor respiratorii, astm sau la cele cu insuficiență cardiacă congestivă. Însă spre deosebire de acesta,

Atenololul este un antagonist beta-adrenergic selectiv recomandat în astfel de situații și prezintă avantajul că poate fi administrat de două ori pe zi (13, 20).

Doza de Propranolol recomandată este de 2.5-5 mg/pisică de 3 ori e zi, iar cea de Atenolol de 3.125 sau 6.25 mg/ pisică de două ori pe zi.

Deoarece, nici unul din acești farmaconi nu reduc concentrația serică a tiroxinei și nu previn scăderea în greutate, nu sunt recomandați pentru terapia de lungă durată a hipertiroidismului (12,13).

2.2.2. Agenții colecistografici,

Acidul iopanoic

Acidul iopanoic este un preparat medicamentos utilizat în tratarea hipertiroidismului la subiecții umani, iar

eficiența acestuia a fost evaluată și asupra hipertiroidismului la specia felină (8, 9) înlocuind preparatul **Calcium Iodate**, a cărei producție a fost sistată în anul 2001 (9, 19).

Mod de acțiune

Efectul principal al acidului iopanoic, este inhibarea deiodinazelor, enzime de tipul II și III, responsabile de conversia periferică a tiroxinei (T_4) în 3,5,3'-triodtironină (T_3) (8, 9).

Datorită faptului că aproximativ 80% din concentrația de T_3 provine din conversia periferică a hormonului tiroidian T_4 , implicația acidului iopanoic asupra procesului de deiodinare va duce implicit la o scădere a concentrației de T_3 (9).

Acidul iopanoic inhibă și captarea celulară de T_4 și T_3 , reducând astfel cantitatea de T_4 disponibilă pentru conversia în T_3 (8).

Eficacitatea acidului iopanoic a fost evaluată pe 13 pisici cu hipertiroidism indus prin administrarea subcutanată, zilnică, de levotiroxina, în doză de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ timp de 42 de zile. În ziua 28, aceste pisici au fost împărțite în 3 grupe cărora li s-au administrat diferite doze de tratament, de două ori pe zi.

Primei grupe i s-a administrat un placebo, celei de-a doua 50 mg de acid iopanoic, iar celei de-a treia 100 mg de acid iopanoic.

Rezultatul acestui studiu a relevat faptul că acidul iopanoic reduce concentrația de T_3 la pisicile cu hipertiroidism indus experimental. Pe lângă aceasta, s-a constatat îmbunătățirea masei corporale, în sensul creșterii acesteia, și a ritmului cardiac, dar care nu au fost destul de evidente deoarece studiul a fost realizat pe o perioadă scurtă de tratament (42 de zile).

Cu excepția unei singure pisici care a prezentat febră în prima săptămână, nici o alta pisică nu a prezentat efecte adverse, făcând tratamentul cu acid iopanoic să fie mai sigur decât cel cu metimazol.

Din păcate, nici un al doilea studiu, cu o durată de 120 de zile, nu a obținut rezultate mai bune, ajungându-se la aceeași

concluzie, și anume, acidul iopanoic poate fi utilizat ca metodă de tratament pe o perioadă scurtă de timp, înaintea tratamentului chirurgical sau radioactiv, precum și în cazurile speciale în care medicația cu metimazol nu este tolerată (8, 9).

Iodul radioactiv

Terapia radiactivă, cu utilizarea iodului radioactiv, are ca scop restaurarea stadiului de eutiroidism prin administrarea unei singure doze și reprezintă o metodă simplă, sigură și eficientă de tratament pentru pisicile cu hipertiroidism. Intervenția este recomandată cu succes la pisicile cu ambii lobi tiroidieni afectați sau la cere care prezintă țesut tiroidian ectopic, precum și la cele care forma malignă a hipertiroidismului, carcinomul, este prezentă (18, 19, 24).

Utilizarea acestui preparat prezintă numeroase *avantaje* față de terapia medicamentoasă antitiroidiană caracterizate prin faptul că, evită administrarea orală, zilnică a acestora, în special în cazul în care boala afectează pisicile cu o vârstă medie, iar proprietarii trebuie să administreze această medicație pe toată perioada de viață a pisicilor.

Un alt avantaj îl reprezintă dispariția efectelor secundare, care poate duce la întreruperea administrării acestei medicații, fiind necesară intervenția chirurgicală, dar care nu poate fi realizată datorită riscului anestezic dat de diferitele afecțiuni sistemice, întrucât hipertiroidismul afectează pisicile ce depășesc vârsta medie, la care frecvența organopatiilor este crescută (24).

Spre deosebire de celelalte terapii, tratamentul cu iod radioactiv înlătură riscul anestezic și apariția hipotiroidismului, apărute în cazul ablației chirurgicale, iar terapia antitiroidiană nu mai este necesară.

De asemenea, se recomandă ca tratamentul medicamentos cu tionamide să fie sistat cu 1-2 săptămâni înaintea administrării iodului (24).

Adoptarea acestei terapii prezintă însă *dezavantajele* unui număr redus de clinici disponibile și licențiate în realizarea acestui tratament, costul ridicat al intervenției, carantina ce trebuie realizată în primele 7-10 zile după tratament, dar și faptul că un număr redus de pisici (< 5%) nu răspund adecvat la prima intervenție radioactivă, necesitând o a doua intervenție (15, 24).

Mecanismul de acțiune al iodului radioactiv se bazează pe faptul că celulele tiroidiene nu diferențiază **iodul radioactiv** (I^{131}) de **iodul stabil** (I^{127}), singurul compus iodat utilizat la nivelul glandei tiroide pentru formarea hormonilor tiroidieni (7, 19, 24) și prin acțiunea distructivă a țesutului hiperactiv realizat atât prin radiațiile gamma, cât și prin particulele β , distrugând aproximativ 80% din țesutul afectat.

Distanța traversată la nivelul țesutului glandei tiroidiene este de maxim 2 mm, cu o medie de 400 μm și are beneficiul că țesutul sănătos, atrofiat și inclusiv cel al glandei paratiroide vor fi protejate de acțiune distructivă al acestora, iar riscul apariției hipotiroidismului es minim (7, 15, 18, 19, 24).

Atunci când este administrat, aprox. 20-70% din concentrația sangvină se va acumula în țesutul tiroidian (24).

Timpul de înjumătățire al acidului iopanoic este de 8 zile, iar eliminarea lui se face în mare parte pe cale renală și doar în mică măsură pe cale digestivă. Prezența I^{131} în salivă, după administrare, favorizează contaminarea blănii prin acțiunile de curățare, face ca pisica să fie o sursă periculoasă de radiații, atât pentru oameni cât și pentru alte animale (23, 24).

În ceea ce privește eligibilitatea, nu toate pisicile pot beneficia de acest tratament, în special cele cu afecțiuni cardiace, renale, neurologice, gastrointestinale sau endocrine (diabet) la care monitorizarea este necesară, deoarece pacienții sunt supuși ulterior unei perioade de carantină de aproximativ 7-10 zile, făcând imposibilă monitorizarea.

Înainte începerii acestui tratament se recomandă realizarea testelor de rutină

(profil biochimic, hematologic, determinarea concentrația serice de T_4), precum și a unei radiografii toracice în vederea evaluării stării generale de sănătate. În unele cazuri, clinicianul poate opta pentru stabilizarea pisicilor, cu aproximativ câteva săptămâni sau chiar luni înainte, prin utilizarea medicației β blocante sau chiar a celor din clasa tiouracilului (24).

Premergător intervenției, tratamentul trebuie sistat cu aprox. 5 - 9 zile, deoarece medicamentele antitiroidiene interferează capacitatea tiroidei de a acumula și concentra moleculele de iod radioactiv crescând astfel riscul apariției hipotiroidismului (15).

În cele mai multe cazuri, administrarea unei singure doze de I^{131} determină restaurarea stării de eutiroidism în aproximativ 3 luni de la tratament, iar probabilitatea apariției hipotiroidismului este redusă la minim (2-5%) (15).

Doza necesară poate fi calculată prin mai multe metode însă eficacitatea lor este, în prezent, controversată.

Cea mai simplă metoda de calculare a dozei de iod radioactiv necesar, cu o eficiență de aproximativ 90%, se bazează pe corelarea rezultatelor date de sistemul de notare care ia în considerare severitatea semnelor clinice, concentrația serică de T_4 , precum și dimensiunea glandei tiroidiene.

Aceasta poate fi obținută prin palparea manuală, în cadrul examenului fizic sau prin realizarea unei imagini radiografice (18, 24).

Utilizând acest sistem de notare se pot obține doze mici, medii și mari de iod radioactiv necesar administrării, fără determinarea cineticii glandei tiroide, eliminând necesitatea unui echipament nuclear, a timpul necesar pentru determinarea acesteia, precum și lipsa anestezierii pacienților. Astfel că, pisicile care prezintă semne clinice reduse, tumoră tiroidiană mică și o concentrație serică de T_4 ce depășește ușor limita superioară de referință va primi o doză redusă de T^{131} (3mCi), făcându-le astfel pe cele cu semne

clinice severe, tumori tiroidiene mari și concentrație serică cescută de T_4 să primească o doză mai mare de I^{131} (5-6 mCi).

Pisicile încadrate între aceste limite vor primi doze intermediare de I^{131} (4mCi) (24).

Administrarea I^{131} poate fi realizată pe cale intravenoasă, subcutanată și orală, preferându-se în prezent, calea subcutanată, datorită eficacității crescute, a metodei simple de administrare, a reducerii stresului pisicii în timpul manoperei, precum și a siguranței față de personal. Această abordare e menită să favorizeze reducerea efectelor secundare gastrointestinale apărute în cazul administrării orale (18, 19, 24).

Efectele adverse ale acestui tip de tratament sunt foarte rare, iar atunci când apar sunt reprezentate de disfagie tranzitorie sau febră apărută imediat după administrare.

Singurul efect secundar important e este reprezentat de instaurarea hipotiroidismului la câteva săptămâni după tratament, dar și acesta într-o proporție foarte redusă (7, 18, 19). Totuși, într-un studiu realizat pe pacienții umani, s-a constatat că cei care prezentau anticorpi anti-peroxidaza înaintea terapiei, incidența hipotiroidismului era mult mai crescută comparativ cu cei care nu prezentau acești anticorpi, însă această incidență nu a fost relatată și la pacienții felini (4).

Datorită puținelor efecte adverse apărute în urma acestei terapii, timpul de supraviețuire al felinelor este considerat excelent. Într-un studiu realizat pe 538 de pisici, media de supraviețuire a fost de 24 de luni, iar 89, 72, 53 și 34% din pisici au supraviețuit 1, 2, 3, respectiv 4 ani după tratament, cauza decesului fiind asociată cu efectele îmbătrânirii, cum ar fi, malignizarea țesutului tiroidian sau prezența afecțiunilor renale (7, 18, 19).

În ultima perioadă s-a demonstrat că după administrarea iodului radioactiv, vindecarea hipertiroidismului este în aproximativ 95% din cazuri permanentă, existând cazuri rare, la mai puțin de 5% din

pisici, în care boala reapare în aproximativ 3 ani de la tratament.

Apariția recidivei este suspionată de dezvoltarea unui nou țesut hiperplazic sau adenomatos hiperactiv, iar datorită acestui fapt, se recomandă ca funcția tiroidă a pacienților felini să fie monitorizată periodic chiar și după atingerea stării de eutiroidism (24).

2.2.3. Terapia homeopatică a hipertiroidismului

Datorită faptului că atât terapia medicamentoasă convențională, cât și cea permanentă induc anumite efecte secundare, mai mult sau mai puțin grave și chiar imposibilitatea de a le efectua, s-a dorit încercarea unor remedii homeopatice bazate în special pe extracte din:

- tiroidă animală (*Thiroidinum*),
- venin de șarpe (*Lachesis*),
- semințele plantei *Nux vomica*,
- sare marină (*Natrium muriaticum*).

Utilizarea celor 4 tipuri de remedii prin rotație, în funcție de semnele clinice manifestate de 4 pisici, au avut ca și rezultat remedierea graduală și individuală a semnelor clinice în decurs de 2-4 săptămâni, iar dintre cele patru pisici, doar una singură nu a prezentat normalizarea concentrației serice de T_4 , fiind supusă tratamentului cu *Natrium muriaticum*, dar la care semnele clinice au fost semnificativ reduse (29).

Pe lângă aceste terapii, din practica homeopatică umană au fost introduse și în terapia homeopatică veterinară anumite remedii pe bază de plante, dar a căror acțiune este îndreptată mai ales asupra simptomatologiei reprezentată de hiperexcitabilitate (27).

Astfel, pentru inhibarea acestora ar putea fi utilizate:

- păducelul,
- talpa găștei,
- floarea pasiunii și
- lycopus,

Pentru pisicile care prezintă semnele insuficienței renale se recomandă:

- talpa gâștei,
- păducelul,
- lycopus și
- rehmannia (27).

Din păcate, tratamentul homeopatic în prezent nu este pe deplin cunoscut, iar acțiunea lor pare a se îndrepta spre normalizarea sau reducerea simptomatologiei acestei endocrinopatii.

2.4. Tiroidectomia

Alături de iodul radioactiv, tiroidectomia este considerată terapia ideală pentru tratarea hipertiroidismului și ca în orice intervenție chirurgicală este necesar ca preoperator să se realizeze anumite investigații pentru a decide dacă pacienții sunt eligibili și dacă existența unei boli concurente, cardiovasculare sau renale, care pune în pericol viața animalului este prezentă.

Ulterior, se va recurge la corectarea acestor organopatii, a hipokalemiei, dar și a tireotoxicozei (3, 23).

Prezența tireotoxicozei obligă supunerea pisicile unui tratament medicamentos antitiroidian (Metimazol) pentru a le induce starea de eutiroidism.

Sistarea acestui tratament este obligatoriu să fie oprită cu 7-10 zile înaintea intervenției chirurgicale. Dar, dacă această medicație nu este tolerată se poate recurge la administrarea agenților beta-blocanți, cu 1-2 săptămâni preoperator (6, 23).

Pisicile a căror simptomatologie este ușoară spre moderată nu trebuie supuse acestei premedicații (3).

Tiroidectomia la pisici se face prin abordarea chirurgicală a liniei mediane cervicale ventrală.

În literatură sunt descrise numeroase tehnici, unele abordând secționarea capsulei

(disecție extracapsulară), pe când altele păstrează capsula (disecție intracapsulară).

Disecția intracapsulară însă este asociată cu o creștere a incidenței hipertiroidismului recurent deoarece în urma acestui tip de disecție țesutul hiperactiv nu este îndepărtat 100%.

Alternativa celor două abordări o reprezintă tiroidectomia bilaterală.

Aceasta reduce atât riscul de recidivă, cât și riscul apariției hipocalcemiei, cu mențiune că abordarea chirurgicală implică un singur lob, al doilea fiind îndepărtat câteva săptămâni mai târziu (3).

Ablația chirurgicală trebuie realizată cu atenție, iar tehnica chirurgicală aleasă astfel încât complicațiile intraoperatorii de tipul hemoragiei, dar și semnele clinice asociate cu distrugerea nervului laringian recurent, a paratiroidectomiei sau a distrugerii țesutului glandei paratiroidiene să fie minime (6, 23).

Postoperator e obligatorie monitorizarea calcemiei și a semnelor hipocalcemiei, reprezentate frecvent de durere sau spasm muscular, tremor sau spasm auricular și a musculaturii faciale, anorexie, depresie, urmate de colaps și tetanie, în special după o abordare bilaterală a tiroidei.

Dacă prezența hipocalcemiei este constatată se recomandă administrarea ușoară intravenoasă a **gluconatului de calciu 10%**, în doză de **0.5 mmol/kgc sau 0.5-1.5 ml/kgc** (la fiecare 10-20 min) și a vitaminei D, iar dacă aceasta persistă se recomandă administrarea orală de carbonat de calciu (15-20 mg/kg în hrană) și vitamina D (Calcitrol) în doză de 0.25 μg/pisică la 24 h.

În cazul apariției tetaniei se va administra subcutanat aceeași doză de calciu gluconat diluat însă într-o cantitate egală de soluție salină 0,9% (Ringer) de două ori pe zi (3, 6, 23).

Prognosticul este unul favorabil, pisicile prezintă îmbunătățirea comportamentului și ceșterea în greutate, iar recidiva hipertiroidismului apare rar, la 1-2 ani de la

intervenție datorită creșterii adenomatoase postoperator (3).

Concluzii

În cadrul studiilor realizate până în prezent, prognosticul după înlăturarea cu succes a țesutului tiroidian hiperactiv, prin terapia radioactivă sau chirurgicală, este excelent, dar cu condiția ca afecțiunile concurente să nu fie prezente.

Tratamentul cu Metimazol și Carbimazol sunt eficiente, însă prognosticul depinde de prezența și gravitatea efectelor secundare date de acestea (22).

În România, din păcate, singurele opțiuni de tratament disponibile sunt terapiile medicamentoase și intervențiile chirurgicale.

Achiziționarea produselor de uz veterinar de tipul tionamidelor reprezintă și ea o problemă, clinicienii fiind obligați să utilizeze produse medicamentoase de uz uman (ex. Tyrozol) a căror eficacitate în cadrul hipertiroidismului felin nu este încă pe deplin cunoscută.

Bibliografie

- Amara B. Ibtissem, Troudi A, Garoui E, Hakim A, Boudawara T, Zeghal M.K, Zeghal N (2011). Protective effects of selenium on methimazole nephrotoxicity in adult rats and their offspring. *Experimental and Toxicologic Pathology* 63:553-361
- Amara B. Ibtissem, Troudi A, Soudani N, Guermazi F, Zeghal N (2012). Toxicity of methimazole on femoral bone in suckling rats: Alleviation by selenium. *Experimental and Toxicologic Pathology* 64:187-195
- Birchard, J.S. (2006). Thyroidectomy in the Cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 21:29-33
- Boj C.D., Lievano S.P., Navarro B.P., Sanz P.A., Castro H.P., Monreal V.M., Abos, O.D. (2011). Short-term results of treatment with I^{131} in patients with multinodular goiter: effect of the associated degree of hyperthyroidism and other variables. *Rev Esp Med Nucl* 30(3):156-161
- Boyd J., Mooney T.C. (2008). Drugs used in the management of thyroid and parathyroid disease. *Small Animal Clinical Pharmacology*, Ed. Saunders Elsevier, Missouri, USA; pp 498-508
- Catriona M. MacPhail (2013). Soft tissue surgery: Feline Hyperthyroidism. *Small Animal Surgery*, Ed. Elsevier. Missouri, USA, pp.670-679
- Fieldman C.E., Nelson R.W. (2004). Feline Hyperthyroidism (Thyrotoxicosis). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, Ed. Saunders, Missouri, USA, pp 153-219
- Gallagher E.A., Panciera D.L. (2009). Effects and safety of iopanoic acid in cats administered levothyroxine. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2009;11:69-75
- Gallagher E.A., Panciera D.L. (2011). Efficacy of iopanoic acid for treatment of spontaneous hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13:441-447
- HERRTAGE, M. E. (2010): Endocrine Disorders. *Clinical Medicine of the Dog and Cat*, second edition, Ed. Manson Publishing, London, England, p.451-504
- Jenifer Wakeling, Smith K, Scase T, Kirkby R, Elliot J, Syme H (2007). Subclinical Hyperthyroidism in Cats: A Spontaneous Model of Subclinical Toxic Nodular Goiter in Humans? *Thyroid*, 17:1201-1209
- Lauren A. Trepanier (2006). Medical Management of Hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 21:22-28
- Lauren A. Trepanier (2007). Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism. *Vet Clin Small Anim* 24: 775-788
- Lecuyer M., Sabrina Prini, Marilyn E. Dunn, Michele Y. Doucet (2006). Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 47:131-135
- Lurye C.J. (2006). Update On Treatment Of Hyperthyroidism. *Consultation in Feline Internal Medicine*, Ed. Saunders Elsevier, Missouri, USA, pp 199-205
- Mariana Șincai (2006) Glandele endocrine, Histologie veterinară, Țesuturi și organe, pp. 117-128
- MENSCHING, D. (2010)- Illinois Sustainable Technology Center, The feline thyroid gland-A model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers, Illinois, <http://www.wmrc.uiuc.edu/research/092910symposium/1145.pdf>
- Mooney C.T., Peterson M.E. (2004). Feline hyperthyroidism. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*, Ed. BSAVA, Gloucester, England, pp 95-111
- Mooney C.T., Rand J.S., Fleeman L.M. (2004). The Endocrine System. *Feline Medicine and Therapeutics*. Ed. Blackwell, Iowa, USA pp 527-568
- Mooney T.C. (2010). Hyperthyroidism. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult vol*

- 2, Ed. Saunders Elsevier, Missouri, USA, pp 1410-1436
21. NELSON, R. (2009) - Disorders of the thyroid gland. În: Small Animal Internal Medicine, 4th edition, Ed. Mosby Elsevier, Missouri, USA, p. 724-763
 22. NORSWORTHY, G. D. (2006) - Hyperthyroidism in cats. The Feline Patient, 4th edition, Ed. Blackwell, Missouri, USA p. 256-259,
 23. Peeters M.E. (2013). Feline Hyperthyroidism. Small Animal Soft Tissue Surgery, Ed. Wiley-Blackwell, Iowa, USA, pp.17-26
 24. Peterson M.E. (2006). Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. Clin Tech Anim Pract 2006;21:34-39
 25. Plumb D.C. (2008). Carbimazole. Plumb's Veterinary Drug Handbook, Ed. Blackwell, Iowa USA, pp.132-133
 26. Plumb D.C. (2008). Methimazole. Plumb's Veterinary Drug Handbook, Ed. Blackwell, Iowa USA, pp.588-589
 27. Poppenga R.H. (2007). Herbal Medicine: Potential for intoxication and interaction with conventional drugs. Veterinary Herbal Medicine, Ed. Mosby Elsevier, Missouri, USA, pp. 176-200
 28. Rijnberk A.D., et. al Thyroids. Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, Ed. Schlutersche, Germany, 55-92
 29. Salvatore D., Terry F. Davies, Schlumberger M.J., Hay I.D., Larsen P.P. (2011). Section III. Thyroid. William textbook of endocrinology, Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 333-482
 30. Sara F. Chapman (2011). Homeopathic and integrative treatment for feline hyperthyroidism-four cases (2006-2010). Homeopathy 100:270-274
 31. Sherry Ihle (2011). Hyperthyroidism. Clinical Veterinary Advisor, Dogs and Cats, Ed. Elsevier, Missouri, USA, pp 986-980
 32. Tortura G., Derrickson B. (2009). The endocrine system. Principles of anatomy and physiology, Ed. John Wiley and Sons, Inc, New Jersey, USA, pp. 642-689
 33. Vanda C. GANȚĂ., PENTEA, M. (2006) - Neurologie veterinară, Glande endocrine, Organe de simț, Ed. Mirton, Timișoara, România
 34. Wu X, Hong L, Xixing Z, Jun S, Yongquan Shi, Zhimin L, Mingjun G, Zhimin S (2013). Efficacy and safety of methimazole ointment for patients with hyperthyroidism. Environmental Toxicology and Pharmacology 36:1109-1112
 35. <http://animalendocrine.blogspot.ro/2013/06/transient-hypothyroidism-in-cats.html>
 36. <http://jpet.aspetjournals.org/content/324/3/1037/F1.expansion.html>
 37. <http://people.upei.ca/bate/html/notesonthyroidfunction.html>
 38. <http://vetbook.org/wiki/cat/index.php/File:Parathyroid1.jpg>
 39. <http://www.animalendocrine.com/yd/>
 40. <http://www.pharmalo.com/?p=754>
 41. <http://www1.cgmh.org.tw/intr/intr5/c6g100/learning/pdf/20130731-%E9%9D%96%E8%8A%B3.pdf>