

Eficacitatea unei doze topice unice de metimazol la pisici – O prezentare de caz

The efficacy of a unique topical dose of methimazole in cats – A case presentation

Andreea Pap, Crina L. Mosneang, Eugenia Dumitrescu, F. Muselin,
A.O. Doma and R.T. Cristina *

Faculty of Veterinary Medicine Timișoara, Romania.

E-mails: pap.andreea@ymail.com; romeocristina@usab-tm.ro

Cuvinte cheie: pisica, metimazol, tiroxina, uz topic a.u.v.

Keywords: cat, methimazole, thyroxin, a.u.v. topical use.

Rezumat

Metimazolul sau tiamazolul este cel mai frecvent utilizat remediu în managementul medical al hipertiroidismului, o tulburare endocrină cu prevalență în creștere, în special la pacienții geriatrici feline. Din păcate, medicii veterinari au acces redus sau cel mai adesea deloc la condiționările transdermice. Noutatea acestei cercetări este că foarte puține. Formulările transdermice care includ metimazol sunt încă studiate în domeniul veterinar și, cel mai adesea, eficacitatea metimazolului este studiată folosind lecitină pluronică organogel sau formulări lipofile ca vehicul la pisicile sănătoase sau hipertiroidiene. În acest scop, studiul nostru a urmat o formulă de metimazol topic care include o cremă de bază umană ca vehicul. Cinci pisici sănătoase au fost incluse în acest studiu și au primit 0,1 ml cremă care conține 10 mg metimazol timp de 15 zile. Unguentul a fost aplicat pe porțiunile lipsite de păr ale țevii interioare și: au fost monitorizate greutatea corporală, parametri hematologici, biochimici, efectele adverse și concentrația totală de tiroxină în ser în ziua 0 și ziua 16. Reacțiile topice au fost observate după tratament, în ziua 14, după 15 zile de aplicare topică a metimazolului. Concentrația serică de tiroxină a fost semnificativ mai mică comparativ cu concentrațiile observate în ziua 0, permițându-ne să concluzionăm că, încorporarea metimazolului într-o bază de cremă dermatologică induce, la aceeași doză de 10 mg × 0,1 mL⁻¹, o modificare semnificativă a totalului nivelurile de tiroxină, modificări comparabile cu cele dobândite de alți autori folosind PLO sau gel lipofil.

Abstract

Methimazole or thiamazole is the most commonly used remedy in the medical management of hyperthyroidism, an endocrine disorder with growing prevalence, particularly in geriatric feline patients. Unfortunately, veterinarians have little, or most often, no access to the transdermal conditionings. The novelty of this research is that very few. transdermal formulations that include methimazole are studied yet in the veterinary field, and most often, the efficacy of methimazole is studied using pluronic lecithin organogel or lipophilic formulations as a vehicle in healthy or hyperthyroid cats. In this aim, our study followed a formulation of topical methimazole that includes a human base cream as a vehicle. Five healthy cats were included in this study and received 0.1 mL cream containing 10 mg methimazole over 15 days. The ointment was applied to the hairless portions of the inner pinna and: the body weight, hematological, biochemical parameters, the adverse effects, and total thyroxin serum concentration were monitored on day 0 and day 16. Topical reactions were observed after treatment, on day 14, after 15 days of topical methimazole application. Thyroxin serum concentration was significantly lower compared to the concentrations seen on day 0, allowing us to conclude that, the incorporation of methimazole in a dermatological cream base induces, at the same dose of 10 mg × 0.1 mL⁻¹, a significant change in total thyroxin levels, changes comparable to those acquired by other authors using PLO or lipophilic gel.

1. Introducere

Hipertiroidismul felin este un sindrom asociat cu o producție disproporționată de hormoni tiroidieni, o afecțiune endocrină cu o prevalență în creștere, în special la pacienții felini geriatrici [1].

Metimazolul sau tiamazolul este cel mai frecvent utilizat remediu în tratamentul medical al hipertiroidismului. Angajarea acestui medicament are avantajul de a fi un tratament ieftin și de mare eficacitate, care poate fi distribuit, pentru o perioadă lungă de timp, chiar pentru întreaga viață a animalului [2,3].

Metimazolul, o substanță antitiroidiană pe bază de tioamidă, este utilizat pentru capacitatea sa de a interfera cu sinteza hormonilor tiroidieni prin blocarea activității peroxidazei tiroidiene (TPO), cu rol în iodarea reziduurilor de tirozină. În acest fel, cuplarea monoiodotirozinei (MIT) și a diiodotirozinei (DIT) va fi impactată, descurajând formarea tiroxinei (T4) și a triiodotironinei (T3) [4].

Metimazolul se acumulează în glanda tiroidă, dar nu are niciun efect asupra hormonilor tiroidieni circulanți sau asamblați [5].

Administrat pe cale orală, eficacitatea metimazolului este mai mare de 90% și, în funcție de existența bolilor concomitente, poate fi administrat începând cu doze mici, de la 2,5 mg la 5,0 mg / 12 h [6].

Autorii au observat că, în primele 2-4 săptămâni de tratament, până la 20% dintre pisicile tratate cu metimazol au prezentat diverse efecte adverse, cum ar fi vărsături, anorexie și letargie. Aceste efecte secundare pot fi tranzitorii sau pot persista până la încetarea administrării de metimazol.

Pentru a elimina efectele adverse asociate cu administrarea orală, unii cercetători au încercat să compună o formă topică de metimazol folosind organogelul de lecitină pluronică (PLO), un nou sistem transdermic de eliberare a medicamentelor care îmbunătățește transportul medicamentelor prin și în piele [7-9].

Calea transdermică are avantajele sale: medicamentul evită absorbția gastrointestinală și metabolismul de primă trecere, ceea ce reprezintă un bun alternativă atunci când medicația orală este incomodă.

În ciuda multiplelor beneficii, pot apărea iritații cutanate sau dermatite din cauza excipientului, absorbția medicamentului, fiind limitată de piele [10, 11].

Metimazolul administrat pe cale orală la pisici vine cu riscul apariției unor efecte secundare care pot duce la întreruperea tratamentului, cu o influență negativă asupra sănătății pisicii. În comparație cu calea orală, un beneficiu al căii transdermice a metimazolului este ușurința de administrare.

Administrarea transdermică diminuează sau chiar anihilează toate efectele secundare pe cale orală, motiv pentru care sunt finalizate studii recente cu formulări transdermice de metimazol. În general, au fost studiate proprietățile farmacocinetice ale metimazolului prin aplicații transdermice, utilizând două tipuri de vehicule care includ PLO și o nouă formulare lipofilă.

Pe baza efectelor lor, știm că metimazolul în doză de 10 mg/zi aplicat pe pavilionul intern al pisicii poate ajunge în circulația sistemică reducând sinteza hormonilor tiroidieni [12-15].

Din nefericire, în România, dar și în alte țări, medicii veterinari au un acces redus sau, cel mai adesea, nu au acces la condiționările transdermice. Din cauza acestor neajunsuri, am decis să realizăm o formulă medicamentoasă autentică echivalentă, care poate veni în sprijinul medicilor veterinari. Deoarece, în acest domeniu, informațiile lipsesc, studiul nostru ab initio a apărut ca o necesitate și o încercare de a determina eficacitatea clinică a cremei transdermice de metimazol nou concepută, aplicată pe pavilionul intern al pisicilor sănătoase (pentru a evita fluctuațiile mari de valori ca la pisicile bolnave), la o doză totală de 10 mg x zi⁻¹.

Am urmărit efectele asupra concentrației serice totale de tiroxină, comparând rezultatele obținute înainte și după administrarea transdermică de metimazol la pisici.

2. Materiale și metode

2.1. Animalele

Pentru a realiza acest studiu, am stabilit că numai pisicile sănătoase ar trebui să participe, deoarece pisicile influențate de hipertiroidism

au de obicei mai multe afecțiuni asociate, cum ar fi insuficiența renală, insuficiența cardiacă sau diabetul, care necesită administrarea mai multor medicamente în același timp.

Prin urmare, pisicile sănătoase ne-au oferit posibilitatea incontestabilă de a investiga efectele adverse ale metimazolului. Astfel, am observat alterarea parametrilor hematologici și biochimici, cum ar fi ALT, ALP și tiroxina, care se modifică în urma administrării orale de metimazol.

Cinci pisici sănătoase și castrate, provenite din aceeași gospodărie, au fost incluse în acest studiu. Pisicile erau pacienți obișnuiți ai clinicii veterinare de la Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara. Toate pisicile au fost considerate sănătoase la începutul studiului, pe baza rezultatelor obținute în urma examenului fizic, a panoului biochimic și a testului hemografic complet.

Pentru realizarea acestui studiu nu a fost nevoie de nici o aprobare specială, fiind respectate liniile directoare ale Comitetului de Etică al Universității de Științe Agricole și Clinici Veterinare a Banatului din Timișoara, pentru examinarea stării de sănătate a animalelor, unicul proprietar fiind pe deplin informat cu privire la orice riscuri asociate cu tehnicile de prelevare a sângelui și că investigația va fi diseminată, iar acesta și-a dat consimțământul pentru efectuarea terapiei.

Înainte de inițierea studiului, pisicile au fost deparazitate și a fost verificat statutul vaccinal al fiecăreia. Vârsta pisicilor a fost cuprinsă între doi (n: 2) și trei ani (n: 3), cu o greutate medie între 3,8 și 6,6 kg.

Pisicile au fost hrănite cu o dietă uscată și hrană conservată (Sanabelle, Bosch Tiernahrung GmbH, Germania), iar mesele uscate și apa au fost furnizate ad libitum zilnic.

2.2. Rețetă medicinală

Substanța activă metimazol, utilizată în formulare, a fost obținută de la Sigma-Aldrich Co. LLC, (Methimazole M8506 $\geq 99\%$, Lot: WXBC1539V).

Baza de cremă (Mayam, Elemental RO) utilizată ca excipient complex este o bază de cremă amfifilă care include apă, trigliceridă caprilică/caprică, propilenglicol, lecitină

hidrogenată, glicerină, unt de Butyrospermum parkii, alcoolii C12-16, acid palmitic, squalane, Ceramidă NP. Produsul final a constat în simpla combinație a 100 mg de metimazol (sub formă de pulbere fină) cu o bază de cremă de 1 ml, ulterior depozitată la temperatura camerei în seringi de insulină la o concentrație finală de 100 mg \times ml⁻¹.

2.3. Studiul clinic

Perioada de studiu a fost de 15 zile. Crema a fost întinsă, sub formă de 0,1 ml (10 mg de substanță activă) din prima zi, o dată pe zi, timp de 15 zile succesive, pe pavilionul intern al urechii. După o curățare prealabilă a pavilionului intern cu apă caldă, crema de metimazol s-a aplicat pe porțiunea fără păr a pavilionului intern, în doză de 0,1 mL, în fiecare zi, în jurul aceleiași ore (ora 19.00).

Pentru aplicare s-au folosit mănuși de unică folosință, folosind urechi alternative după fiecare doză. Timpul necesar pentru absorbția cremei a fost scurt, 30-40 de secunde.

În funcție de starea comportamentală a fiecărei pisici, subiecții au fost monitorizați la o oră după fiecare tratament.

Prelevarea de sânge din vena jugulară a fost efectuată în ziua 0 și la sfârșitul experimentului, în ziua 16. Înainte de prelevarea sângelui, administrarea alimentelor a fost oprită timp de 12 ore. Probele de sânge au fost colectate în tuburi vacutainer de hematologie, folosind EDTA ca anticoagulant.

Probele de sânge pentru dozarea tiroxinei totale (TT4), fosfatazei alcaline (ALP) și alanin aminotransferazei (ALT), au fost recoltate în tuburi separatoare de ser (BD Vacutainer SST II, Advance) și centrifugate la 1000 rpm timp de 20 de minute, urmate de un repaus de 30 de minute apoi, probele de sânge, au fost trimise la un laborator acreditat la nivel național (Synevovet, București, RO) pentru analize paraclinice.

2.4. Analiza statistică

Interpretarea statistică a rezultatelor obținute a fost realizată utilizând o metodă parametrică, One-Way ANOVA considerând că diferențele sunt prevăzute statistic atunci când $p < 0,05$, sau mai puțin.

Software-ul aplicat a fost Graph Pad Prism 6.0 pentru Windows (Graph Pad Software, San Diego, USA).

3. Rezultate

3.1. Observații generale

Pe parcursul a 15 zile de tratament, nu au fost constatate modificări comportamentale sau alte modificări de sănătate la niciun subiect, iar consumul de hrana și apa au fost similare cu monitorizarea pre-experimentală.

3.2. Analiza biochimică

La sfârșitul perioadei experimentale, valorile medii ale ALT și ALP nu au prezentat modificări semnificative ($p < 0,05$) în comparație cu valorile înregistrate la începutul experimentului. (Table 1).

Concentrația medie de TT4 pe doar 16 ($TT4 = 2.85 \mu\text{g} \times \text{dL}^{-1}$) a fost semnificativ mai mică (** $p < 0,05$) decât concentrația medie din ziua 0 ($TT4 = 1.22 \mu\text{g} \times \text{dL}^{-1}$) la toate pisicile tratate cu 10 mg de metimazol transdermic (Tablul 2 și figura 1).

Tabel 1.

Valorile medii ale parametrilor biochimici determinate înainte și după administrarea transdermică de metimazol

Parametru	Perioada	Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 4	Cat 5
ALT ($\text{UI} \times \text{L}^{-1}$)	Înainte	56.00	63.00	88.00	70.00	56.00
	După	47.00	73.00	66.00	48.00	45.00
ALP ($\text{UI} \times \text{L}^{-1}$)	Înainte	26.28	11.09	21.03	0.00	26.63
	După	19.21	8.21	14.22	6.37	14.64
TT4 ($\mu\text{g} \times \text{d}^{-1}$)	Înainte	2.65	2.53	2.68	4.18	2.21
	După	2.00	1.16	0.90	0.90	1.17

Legenda: ALT = alanin aminotransferaza; ALP = alkaline fosfataza; TT4 = tiroxina serică totală

Tabel 2

Interpretarea statistică a parametrilor biochimici la pisici înainte și după tratamentul cu metimazol

Descriptives								
Parametrii	Nr.	Media	Deviația standard	Std. Error	95% Interval de încredere pentru medie		Min.	Max.
					Limita inferioară	Limita superioară		
ALT	Înainte	5	66.600	13.296	5.946	50.0901	83.109	56.00 88.00
	După	5	55.800	12.794	5.721	39.913	71.686	45.00 73.00
ALP	Înainte	5	17.006	11.391	5.094	2.862	31.149	.00 26.63
	După	5	12.530	5.209	2.329	6.062	18.997	6.37 19.21
TT4	Înainte	5	2.850	.766	.342	1.898	3.801	2.21 4.18
	După	5	1.226	.452	.202	.664	1.787	.90 2.00
Parametrii			Suma pătratelor	df	Media pătrată	F	Sig.	
ALT	Între grupuri		291.600	1	291.600	1.713	.227	
	În cadrul grupurilor		1362.000	8	170.250			
	Total		1653.60	9				
ALP	Între grupuri		50.086	1	50.086	.638	.447	
	În cadrul grupurilor		627.563	8	78.445			
	Total		677.649	9				
TT4	Între grupuri		6.593	1	6.593	16.64	.004*	
	În cadrul grupurilor		3.169	8	.396			
	Total		9.762	9				

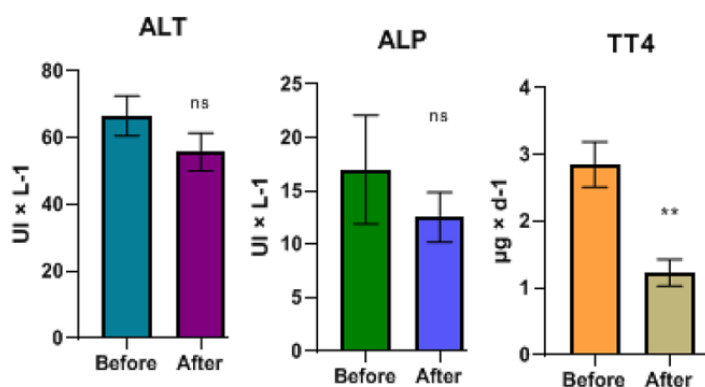


Figura 1. Interpretarea statistică a parametrilor biochimici înainte și după tratamentul cu metimazol (unde: **p < 0,05 înalt semnificativ din punct de vedere statistic)

3.3. Parametrii hematologici

Comparând valorile hematologice din ziua 0 până în ziua 16, nu au existat modificări semnificative din punct de vedere statistic, cu

excepția procentului de reticulocite a căror semnificație statistică (**p < 0,05) și valoare au fost mai mici după tratamentul (Table 3).

Tabel 3.

Parametrii hematologici la pisici înainte și după tratamentul cu metimazol

Parametrii		Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 4	Cat 5
WBC (K × μL ⁻¹)	Before	4.84	7.90	8.94	5.77	6.35
	After	5.20	8.23	6.76	7.32	2.86
RBC (M × μL ⁻¹)	Before	10.90	10.36	9.29	9.10	9.61
	After	11.06	10.55	8.40	8.85	8.81
HGB (g × dL ⁻¹)	Before	16.00	15.00	15.20	13.90	14.50
	After	15.70	14.80	13.20	13.30	13.20
HCT (%)	Before	44.60	41.90	42.30	37.00	42.50
	After	44.30	42.90	39.30	37.20	38.60
MCV (fL)	Before	41.00	40.50	45.50	40.70	44.20
	After	40.00	40.60	46.80	42.00	43.80
MCH (pg)	Before	14.70	14.40	16.30	15.30	15.10
	After	14.20	14.00	15.80	15.00	15.00
MCHC (g × dL ⁻¹)	Before	35.80	35.70	35.90	37.50	34.10
	After	35.50	34.50	33.70	35.80	34.20
RDW (%)	Before	16.10	15.60	15.00	15.00	14.40
	After	15.80	15.20	14.20	13.90	13.50
PLT (K × μL ⁻¹)	Before	296.00	229.00	163.00	230.00	241.00
	After	258.00	241.00	121.00	339.00	253.00
MPV (fL)	Before	19.00	18.60	17.10	15.30	15.60
	After	19.30	17.50	18.30	14.80	16.30
Retic (%)	Before	0.17	0.16	0.18	0.27	0.14
	After	0.14	0.08	0.14	0.08	0.10
Retic (K × μL ⁻¹)	Before	18.20	16.70	16.40	24.50	13.60
	After	15.40	8.50	11.90	7.50	8.60
N (%)	Before	51.90	47.70	44.80	42.50	56.20
	After	49.30	69.30	62.10	60.90	56.00
L (%)	Before	44.80	42.50	48.20	48.70	36.80
	After	44.60	25.30	34.50	30.30	41.40
M (%)	Before	1.10	1.40	1.60	2.00	1.90
	After	2.70	1.20	1.90	1.40	2.60
E (%)	Before	2.00	8.20	5.30	6.60	4.90
	After	3.20	3.80	1.40	7.20	0.00

B (%)	Before	0.10	0.20	0.10	0.20	0.10
	After	0.10	0.30	0.10	0.20	0.00
N (K × μL⁻¹)	Before	2.51	3.77	4.00	2.45	3.57
	After	2.57	5.70	4.19	4.45	1.60
L (K × μL⁻¹)	Before	2.17	3.36	4.31	2.81	2.34
	After	2.32	2.08	2.33	2.22	1.18
M (K × μL⁻¹)	Before	0.05	0.11	0.14	0.11	0.12
	After	0.14	0.10	0.13	0.10	0.07
E (K × μL⁻¹)	Before	0.10	0.64	0.48	0.38	0.31
	After	0.17	0.31	0.10	0.53	0.00
B (K × μL⁻¹)	Before	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01
	After	0.00	0.03	0.01	0.01	0.00

Abrevieri folosite: WBC = leucocite; RBC = număr de globule roșii; HGB = hemoglobină; HCT = hematocrit; MCV = volumul mediu de globule roșii; MCH = volumul mediu de hemoglobină; MCHC = concentrația medie de hemoglobină; RDW = lățimea de distribuție a globulelor roșii; PLT = trombocite; MPV = volumul mediu de globule roșii; Retic = reticulocite; N = neutrofile. L = limfocite; M = monocite; E = eozinofile; B = bazofile.

3.4. Examinarea efectelor adverse

Efectele adverse observate au fost ușoare și sub formă de eczeme, întâlnite la două dintre cele cinci pisici examinate: la pisica nr. 3, o excoriație roșiatică de 0,5 cm pe pavilionul

intern (Fig. 2A), iar la pisica nr. 5, pe zona tâmplelor, o evoluție asemănătoare unei eczeme umede cu dimensiunea de 1 cm (Fig.2 B and C).



Figura 2. Dermatită cutanată rezultată în urma aplicării topice a metimazolului: piele roșiatică și iritată pe urechea dreaptă la pisica 3 (A); eczemă pe tâmpla dreaptă la pisica 5 (B și C).

4. Discuții

Din cauza opțiunilor deficitare, farmacoterapia hipertiroidismului în România se bazează încă pe influența inhibitorie asupra sintezei hormonilor tiroidieni a tioamidelor, precum metimazolul și carbimazolul. Metimazolul rămâne o structură eficientă utilizată ca terapie numărul unu în hipertiroidismul felin [16].

Din cauza dificultății de a administra o pastilă unei pisici, medicii veterinari încearcă să formuleze și să utilizeze formulări topice de metimazol pentru a permite o administrare mai ușoară a medicamentului și pentru a reduce

efectele secundare. Utilizarea unui astfel de sistem oferă o nouă opțiune de tratament apreciată prin faptul că are avantajul de a diminua sau elimina efectele adverse întâlnite în urma administrării orale a metimazolului [17].

Deși există în prezent un număr limitat de studii în care s-a aplicat metimazol prin intermediul unui gel PLO.

Eficacitatea sa a favorizat prezența sa pe piața internațională. Existența și dificultatea achiziționării acestui tip de produs stau la baza acestui studiu care a încercat să încorporeze metimazolul și să obțină o nouă formulă topică având ca vehicul o bază de cremă ușor de obținut de către terapeut.

Studiile anterioare au utilizat gelul de lecitină pluronică (PLO gel) ca excipient format din două faze, una apoasă și una organică.

Este o emulsie a cărei compoziție apoasă este concretizată din Pluronic F 127 20-30% la care se adaugă faza lipidică reprezentată în aceeași măsură de lecitină, fie ca palmitat de izopropil, fie ca miristat de izopropil [18, 19].

Hoffman și col. [2] a documentat biodisponibilitatea metimazolului în gelul PLO și a concluzionat că, în urma administrării transdermice, biodisponibilitatea metimazolului a fost semnificativ redusă în comparație cu biodisponibilitatea orală.

Treisprezece ani mai târziu, absorbția percutanată a metimazolului a fost, de asemenea, studiată de către Hill și col., [12] utilizând două tipuri de vehicule, unul pe bază de gel PLO și celălalt sub formă lipofilă. Autorii au concluzionat că ambele formulări au favorizat trecerea metimazolului prin pavajul auricular, dar formula lipofilică este mult mai semnificativă și mai eficientă.

Plecând de la același principiu, în studiul de față am încercat să înlocuim acel tip de gel PLO cu o cremă naturală, încorporând metimazol în concentrație de $100 \text{ mg} \times 1 \text{ mL}^{-1}$ și administrându-l în doză de 10 mg/cat/zi timp de 16 zile. Conform literaturii de specialitate, aplicarea gelului PLO ($0,1 \text{ mL}$) pe pavilionul intern al urechii trebuie urmată de îndepărtarea excesului de gel la 30-120 de minute după aplicare [19, 20].

Spre deosebire de această caracteristică a gelului PLO, în cazul nostru, după aplicare, crema ($0,1 \text{ ml}$) a fost absorbită rapid. Deoarece și acest tratament necesită contenție, iar în cazul nostru, două din cinci pisici au fost mai dificil de menținut, am văzut că aplicarea topică a metimazolului este recomandabilă față de administrarea orală, necesitând astfel o contenție mai solicitantă.

Eficacitatea cremei concepute a fost confirmată prin detectarea unor modificări semnificative ($p < 0,05$) prin compararea valorilor TT4 la începutul tratamentului ($\text{TT4} = 2,85 \mu\text{g} \times \text{dL}^{-1}$) cu valorile de la sfârșitul tratamentului ($\text{TT4} = 1,22 \mu\text{g} \times \text{dL}^{-1}$).

Într-un studiu similar, Hill și col. [12], utilizând o formulare lipofilă ca vehicul pentru

metimazol, nu au observat modificări semnificative ale valorii TT4 după administrarea de metimazol de 5 mg/zi sau chiar după, creșterea dozei la 10 mg/zi timp de 7 zile..

Cu toate acestea, un alt studiu efectuat de același autor, acum peste 12 săptămâni, a avut rezultate mai bune, încheindu-se cu inducerea eutiroidismului la pisicile hipertiroidiene și, în comparație cu administrarea pe cale orală, toți proprietarii au preferat administrarea transdermică, [13].

Într-un alt studiu, Sartor și col. [8], au obținut rezultate comparabile, atât cu tratamentul topic, cât și cu cel oral cu metimazol, prin reducerea concentrației serice de TT4 în primele 2 săptămâni.

Deși nu au existat modificări semnificative ale parametrilor biochimici, am observat că valorile serice ale ALT și ALP în ziua 16 au scăzut (ALP = $17,00$; ALT = $66,60$), comparativ cu valorile serice din ziua 16 (ALP = $12,53$; ALT = $55,80$). Modificări similare au fost observate și la șobolani, concluzionându-se că metimazolul reduce activitatea enzimatică a ALT și ALP [21].

Confruntând rezultatele la om, administrarea de metimazol a crescut activitatea enzimatică a ALT [1, 16].

La patru dintre cele cinci pisici s-a constatat că prezentau o limfocitopenie ușoară, dar nu semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,05$). Nambiar et al. au constatat prezența limfocitopeniei și, de asemenea, a reticulocitopeniei la șobolani [21]. Similar observațiilor lui Nambiar, alături de limfocitopenie, la pisicile din acest studiu a fost evidentă o scădere a numărului de reticulocite, care a scăzut de la un vârf de $0,27 \text{ K} \times \mu\text{L}^{-1}$ la $0,08 \text{ K} \times \mu\text{L}^{-1}$ [21].

Datele din acest studiu sunt în contradicție cu limfocitoza prezentată de alți autori care au considerat că limfocitoza este un efect advers al administrării orale de metimazol și poate fi întâlnită la 15% din toate pisicile hipertiroidiene tratate. [14, 17].

Din literatura de specialitate, efectele secundare gastro-intestinale apar în primele 4 săptămâni de tratament, fiind traduse prin vărsături (11%), anorexie (11%) sau chiar letargie (9%) și se manifestă de obicei după administrarea orală a metimazolului, semnele

fiind tranzitorii și dispărând după întreruperea tratamentului. Spre deosebire de administrarea orală, terapia transdermică cu metimazol favorizează reducerea severă a acestor efecte secundare [14].

În studiul actual, în timpul celor 15 zile de metimazol aplicat local, nu au fost observate efecte secundare gastrointestinale la pisicile tratate. Hoffmann și colab. [4] au observat, de asemenea, că administrarea topică a metimazolului a fost legată de eliminarea efectelor adverse în cazul pisicilor care prezintă semne gastrointestinale, consecutiv terapia orală cu metimazol.

Studiile sunt apreciate că, excoriațiile faciale au o prevalență de 2% la pisicile tratate cu metimazol și apar în primele 4-8 săptămâni de tratament. Deși dispar în urma tratamentului cu glucocorticoizi, administrarea de metimazol trebuie întreruptă [17].

În cazul nostru, apariția unor excoriații ușoare a fost prezentă la două dintre cele cinci pisici, iar acestea au fost observate în ziua 14 de tratament, lipsind după o săptămână de la întreruperea tratamentului cu metimazol.

Eritemul ușor al pavilionului intern a fost raportat și de către Lecuyer și col. [20] într-un studiu care a evaluat eficacitatea metimazolului în gel PLO la o concentrație zilnică de 0,5 mg / 0,1 ml, existența pruritului, și a unui eritem ușor, în urma administrării topice de metimazol a fost confirmată și de studiul lui Wu [22].

5. Concluzii

Pe baza rezultatelor, am considerat că încorporarea metimazolului într-o bază de cremă dermatologică induce, la aceeași doză de 10 mg x 0,1 mL⁻¹ modificarea semnificativă a nivelurilor totale de tiroxină, modificări comparabile cu cele obținute de alți autori care au utilizat PLO sau geluri lipofile.

Condiționarea topică concepută este o alternativă simplă, practică și ușor de utilizat, care poate fi luată în considerare de către medicii veterinari.

Declarație privind conflictul de interese:

Toți autorii au citit și au fost de acord cu prezenta versiune a manuscrisului trimisa spre publicare.

Autorii declară ca nu au niciun conflict de interese.

Bibliografie

1. **Candellone, A.; Saettone, V.; Badino, P.; Girolami, F.; Radice, E.; Bergero, D.; Odore, R.; Meineri, G.** Management of Feline Hyperthyroidism and the Need to Prevent Oxidative Stress: What Can We Learn from Human Research? *Antioxidants*, 2021, 10, 1496.
2. **Hoffman, S.B.; Yoder, A.R.; Trepanier L.A.** Bioavailability of Transdermal Methimazole in a Pluronic Lecithin Organogel (PLO) in Healthy Cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther*, 2002, 25, 189-193.
3. **Hoffmann, G.; Marks, S.L.; Taboada, J.; Hosgood, G.L.; Wolfsheimer, K.J.** Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism, *J. Feline Med. Surg*, 2003, 5, 77-82.
4. **Lurye, C.J.** Update on Treatment of Hyperthyroidism. In: *Consultation in Feline Internal Medicine*, Ed. Saunders Elsevier, Missouri, USA, 2006, pp. 199-205.
5. **Trepanier A.L.** Medical Management of Hyperthyroidism, *Clin. Tech. Small Anim. Pract*, 2006, 21:22-28.
6. **Nelson, W.R.** Disorders of the thyroid gland: Hyperthyroidism in cats. In: *Small animal internal medicine*, 4th edition, Eds: Nelson W.R., Couto G.C., Mosby Elsevier, Missouri, USA, 2009, pp. 745-758.
7. **Almeida, H.; Amaral, H.M.; Lobão, P., Lobo, S.J.M.** Pluronic F-127 and Pluronic Lecithin Organogel (PLO): Main Features and their Applications in Topical and Transdermal Administration of Drugs, *J. Pharm. Pharmaceut*, 2012, 15, 592-605.
8. **Sartor, L.L.; Trepanier, L.A.; Kroll, M.M.; Rodan, I.; Challoner, L.** Efficacy and Safety of Transdermal Methimazole in the Treatment of Cats with Hyperthyroidism, *J. Vet. Intern. Med*, 2004, 18, 651-655.
9. **Sharma, N.; Aggarwal, G.; Rana A.C.; Bhat, Z.; Kumar, D.** A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System, *Int. J. Drug Dev. Res*, 2011, 3, 70-84.
10. **Bramwell, L.B.; Williams, L.V.A.** The Use of Pluronic Organogels in the Transdermal

- Delivery of Drugs, *Int. J. Pharm. Compd*, 2012, 16, 62-63.
11. **Hill, K.E.; Gieseg, M.A.; Bridges, J.; Chambers, J.P.** The Pharmacokinetics of Methimazole in a Novel Lipophilic Formulation Administered Transdermally To Healthy Cats, *N.Z. Vet. J*, 2014, 62, 208-213.
 12. **Hill, K.E.; Gieseg, M.A.; Kingsbury, D.; Lopez-Villalobos, N.; Bridges, J.; Chambers, P.** The Efficacy and Safety of a Novel Lipophilic Formulation of Methimazole for the One Daily Transdermal Treatment of Cats With Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med*, 2011, 25, 1357-1365.
 13. **Hill, K.E.; Mills, P.C.; Jones, B.R.; Bolwell, C.F.; Aberdein, D.; Chambers, J.P.** Percutaneous Absorption of Methimazole: An In Vitro Study of the Absorption Pharmacokinetics For Two Different Vehicles, *J. Vet. Pharmacol. Therap*, 2015, 38, 581-589.
 14. **Feldman, E.C.; Nelson R.W.** Feline Hyperthyroidism (Thyrotoxicosis) *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, Eds: Feldman E.C., Nelson R.W., Ed: Saunders, USA 2004. pp: 153-202.
 15. **Kasabalis, D.; Soubasis, N.; Petanides, T.A.** Feline Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment; *J. Hellenic Vet. Med. Soc*, 2013, 64, 201-212.
 16. **Pap, A; Mosneang, CL; Dumitrescu, E; Muselin, F; Cristina, RT.** A hyperthyroid cat treatment using human vs. veterinary drugs. Proc.Eurobiotech Congress, Bucharest, Romania, 7-9/05/2015. *J Biotechnol*, 208 Suppl., 2015, S89-S90. (doi: 10.1016/j.jbiotec.2015.06.279).
 17. **Manna, D.; Roy, G.; Mugesh, G.** Antithyroid Drugs, and Their Analogues: Synthesis, Structure, and Mechanism of Action, *Acc. Chem. Res*, 2013, 46, 2706
 18. **Pandey M., Belgamwar V.; Gattani S.; Sanjay, S.; Tekade A.** Pluronic Lecithin Organogel as a Topical Drug Delivery System, *Drug Delivery*, 2010, 17, 38-47.
 19. **Peterson, M.E.; Kintzer, P.P.; Hurvitz, A.I.** Methimazole Treatment of 262 Cats With Hyperthyroidism, *J. Vet. Intern. Med*, 1988, 2, 150-7.
 20. **Lecuyer, M.; Prini, S.; Dunn, M.E.; Doucet, M.Y.** Clinical Efficacy and Safety of Transdermal Methimazole In The Treatment of Feline Hyperthyroidism. *Can. Vet. J.* 2006, 47, 131-135.
 21. **Nambiar, R.P.** Toxicities Associated with 1-month Treatment with Propylthiouracil (PTU) and Methimazole (MMI) in Male Rats, *Toxicol. Pathol*, 2014, 42, 970-983. \
 22. **Wu, X.; Liu, H.; Zhu, X.; Shen, J.; Shi, Y.; Liu, Z.; Gu, M.; Song, Z.** Efficacy and safety of methimazole ointment for patients with hyperthyroidism, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013, 36, 1109-12.